

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 17 octobre 2024

Par Cassandra VERHULLE

**Physiologie du vieillissement cutané et place des cosmétiques à base de
rétinol dans son retardement : mécanismes d'action et limites**

Membres du Jury :

Président de jury: Dr. Youness KARROUT, Maître de Conférence des Universités,
Docteur en Pharmacie, Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle – Université de
Lille, UFR3S, Pharmacie.

Directeur de thèse : Dr. Youness KARROUT, Maître de Conférence des Universités,
Docteur en Pharmacie, Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle – Université de
Lille, UFR3S, Pharmacie.

Assesseur : Dr Gervois Philippe, Maître de Conférence des Universités, Docteur en
Pharmacie, Laboratoire de Biochimie – Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

Membre extérieur : Mme Boschetti Isabelle, Docteur en pharmacie

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82

M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86

M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais

M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	-------------

Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	13
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION	19
PARTIE I : PHYSIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT CUTANE	21
I. Rappels sur l'anatomie de la peau	21
1) L'épiderme	22
1.1) Les cellules constitutives de l'épiderme	23
1.2) Les différentes couches constitutives de l'épiderme	25
2) La jonction dermo-épidermique	27
3) Le derme	27
3.1) Rôles du derme	27
3.2) Composition du derme	28
4) L'hypoderme	31
II. Les mécanismes du vieillissement de la peau	32
1) Les caractéristiques du vieillissement cellulaire et moléculaire	32
1.1) Diminution de la prolifération cellulaire	32
1.2) Dégradation de la machinerie cellulaire	33
1.3) Altération des système de réparation et de protection	34
1.4) Les radicaux libres et le stress oxydatif	37
1.5) Diminution de la production hormonale	38
1.6) Sénescence cellulaire par surexpression des gènes suppresseurs de tumeurs et sous-expression des régulateurs positifs de croissance	38
2) Caractéristiques du vieillissement cutané intrinsèque	39
2.1) L'épiderme	39
2.2) La jonction dermo-épidermique	40
2.3) Le derme et l'hypoderme	40
3) Caractéristiques du vieillissement cutané extrinsèque	43
3.1) Exposition au soleil	43
3.2) Le tabac	45
3.3) La nutrition	46
3.4) Le manque de sommeil	46
3.5) Le stress	47
3.6) L'activité physique	48
PARTIE II : LE RETINOL	49
I. Présentation de la molécule	49
1) Présentation de la molécule et de ses propriétés chimiques	49

2) Une molécule indispensable à notre organisme.....	50
3) Biochimie et physiologie	51
3.1) Conversions métaboliques des rétinoïdes	51
3.2) Métabolisme	52
II. Les effets du rétinol sur la peau	55
1) Les mécanismes d'action du rétinol sur la peau.....	55
1.1) Augmentation de l'épaisseur de l'épiderme : stimuler la croissance des kératinocytes épidermiques et des cellules endothéliales cutanées	55
1.2) Amélioration du microenvironnement cutané de la MEC en favorisant la production de collagène, d'élastine et de fibronectine.....	56
1.3) Augmentation de la vascularisation du derme	56
1.4) Amélioration de l'hyperpigmentation.....	57
2) Études cliniques et histologiques montrant les effets du rétinol sur le vieillissement cutané	58
2.1) Etude des propriétés anti-âge du rétinol sur la peau humaine naturellement vieillie in vivo	58
2.2) Etude de l'amélioration multiforme du photovieillissement cutané par le rétinol et de l'irritation cutanée associée à son application	70
III. Effets indésirables et réglementations françaises et européennes associées	78
1) L'AFSSAPS et la Commission Européenne	78
2) Effets indésirables	80
IV. Conseils d'utilisation au comptoir.....	81

PARTIE III : Etude du sérum rétinol B3 du laboratoire La roche posay83

I) Présentation du sérum.....	83
1) Introduction	83
2) Principaux ingrédients actifs.....	83
2.1) Rétinol pur (0,1%) et rétinol à libération progressive (0,2%).....	84
2.2) Vitamine B3 (Niacinamide) (2%)	85
2.3) Glycérine (10%)	86
2.4) Acide hyaluronique	86
3) Précautions d'emplois et effets secondaires potentiels.....	87
II) Essais Cliniques internes	88
1) Tolérance et sécurité	88
2) Efficacité anti-âge	88
3) Étude d'auto-évaluation	89
4) Limites des Essais Cliniques Internes	89
III) Retours des utilisateurs	89

CONCLUSION90

REMERCIEMENTS

À l'aube de cette nouvelle étape, il me tient à cœur de remercier toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'accomplissement de ce travail.

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à mon maître de thèse, également mon président de jury, Mr Karrout, pour sa confiance, son soutien ainsi que son encadrement bienveillant.

Je souhaite également remercier chaleureusement Mr Gervois, membre de mon jury, pour le temps consacré à évaluer mon travail.

Un grand merci à Mme Boschetti, pour m'avoir accueillie lors de mon stage de 6ème année avec enthousiasme et pour m'avoir offert une opportunité unique de développer mes compétences et d'approfondir mes connaissances dans un environnement stimulant au sein de son officine, toujours secondée par une équipe soudée, formatrice et bienveillante. Votre soutien et vos conseils ont été déterminants dans la réalisation de ce projet ainsi que dans l'exercice de ma profession.

À mes parents, qui m'ont soutenue avec un amour inconditionnel tout au long de ces années d'études ; votre présence et vos encouragements ont été un pilier indispensable. Je n'aurai jamais de mots assez forts pour exprimer ma reconnaissance.

À mes frères, qui ont toujours été là pour moi, avec leur humour, leur affection, et leur soutien, je vous remercie du fond du cœur. Vous avez été mes premiers supporters, merci d'avoir été les meilleurs (et parfois les pires) frères que je pouvais espérer. En somme, aucun regret de ne pas vous avoir « rendus à la maternité ».

Aux copines de pharma, avec qui nous avons partagé des moments de joie et de stress tout au long de nos études, on a survécues à la PACES, à des nuits blanches (parfois à cause des révisions, parfois... pas vraiment), aux soirées étudiantes (malgré de sacrées péripéties), aux examens, aux oraux qui nous faisaient paniquer, et maintenant à notre soutenance de thèse ! Merci pour ces belles années d'amitié riches en émotions.

Mention spéciale pour Anne (tic), qui en 8 ans à su endosser tous les rôles possibles ; mon mentor la veille de mes examens, ma collègue (la plus rigolote), le clown de service, ma coach sportive pour m'essayer au fractionné (ça n'a marché qu'une fois ça), mon architecte d'intérieur et sans nul doute un sacré pilier de bar...

A Agathe, Capu et Ines, qui sont restées proches malgré le temps et la distance. Vous avez toujours été là durant ces années où je jonglais entre les soirées et les révisions (trop souvent de dernière minute), vous avez subi mes monologues interminables soit pour me plaindre soit pour vous raconter encore une histoire à n'y rien comprendre (ça c'est toujours d'actualité désolée), que ce soit pour faire la fête ou pour me remonter le moral je sais que je peux toujours compter sur vous après toutes ces années. Merci les copines !

À Gaëtan, pour ton amour, ta « patience » mais surtout ton soutien. Merci d'avoir survécu à mes petites crises de panique à l'approche de ma soutenance (oui « ça sert à rien de stresser » merci Sherlock) et à mes monologues sur des sujets que seuls les étudiants en pharmacie ne peuvent apprécier (et encore). Merci d'être à mes côtés et de m'encourager à aller toujours plus loin.

Une pensée particulière pour Mamie de Ronchin, la première pharmacienne de la famille, sans qui tout ça n'aurait peut être jamais vu le jour.

LISTE DES FIGURES

- **Figure 1** : les 3 couches de la peau
- **Figure 2** : structure de l'épiderme
- **Figure 3** : structure du derme
- **Figure 4** : schéma des effets de l'exposition de la peau aux UV
- **Figure 5** : structure chimique du rétinol
- **Figure 6** : structure chimique du béta-carotène (pro vitamine A)
- **Figure 7** : schéma de la conversion métabolique des rétinoïdes
- **Figure 8** : schéma général de l'absorption et du métabolisme des rétinoïdes alimentaires dans l'intestin
- **Figure 9** : Études histologiques montrant les effets du rétinol sur le vieillissement cutané
Études histologiques des effets du rétinol sur le vieillissement cutané : augmentation de l'épaisseur de l'épiderme et de la vascularité cutané
- **Figure 10** : Études histologiques des effets du rétinol sur le vieillissement cutané : stimulation de l'expression du collagène de type I, de la fibronectine et de la tropoélastine
- **Figure 11** : étude de l'expression de C-Jun et C-Fos après traitement au rétinol
- **Figure 12** : activation des fibroblastes par traitement au rétinol
- **Figure 13** : augmentation de l'ARNm du TGF- β 1 et baisse de Smad7 après traitement au rétinol
- **Figure 14** : immunocoloration de TGF- β 1 et CTGF
- **Figure 15** : analyse par western blot de la transcription du TGF- β 1 et du CTGF
- **Figure 16** : quantification de l'ARNm de Smad7 et de Smad7
- **Figure 17** : étude des effets du rétinol sur le collagène cutané
- **Figure 18** : Immunocoloration de la KPRP, de la filaggrine et de l'e-cadhérine/Ki67 au sein de l'épiderme.
- **Figure 19** : Quantification de l'épaisseur de l'épiderme
- **Figure 20** : abondance de la filaggrine dans l'épiderme
- **Figure 21** : Distribution de la mélanine dans l'épiderme
- **Figure 22** : expression de Ki-67 dans l'épiderme
- **Figure 23** : Images représentatives montrant l'immunocoloration des microfibrilles riches en fibrilline au niveau du derme papillaire.
- **Figure 24** : Quantification du dépôt de microfibrilles riches en fibrilline
- **Figure 25** : Profils de tolérance autodéclarés par les consommateurs appliquant des produits à base de 0,3 % (n=115) et 1% (n=103) de rétinol sur le visage sur six

semaines. Les données montrent le pourcentage de personnes signalant leurs réactions aux formulations comme étant légères, modérées ou sévères

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN : acide désoxyribonucléique
- AFM : microscopie à force atomique
- AFSSAPS : l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- AP-1 : activating protein-1
- ARN: Acides RiboNucléiques
- ARNm : Acides RiboNucléiques messagers
- CCN1 : Cellular Communication Network Factor 1
- CE : Commission Européenne
- CRBP : cellular retinol binding protein
- CSH : cellules souches hépatique
- CTGF : facteur de Croissance du tissu conjonctif (connective tissue growth factor)
- DHEA : déhydroépiandrostérone
- DROs : Dérivés Réactifs de l'Oxygène
- enzyme BCMO : β -carotene 15,15'-monooxygenase
- HSP : protéines de choc thermique (heat shock protein)
- IGF1 : insulin-like growth factor 1
- JDE : jonction dermo-épidermique
- KPRP : keratinocyte proline-rich protein
- MEC : matrice extra cellulaire
- MMPs : métalloprotéinases
- NER : Réparation par excision de nucléotides (nucleotide excision repair)
- NF-Kappa β : nuclear factor-kappa bêta
- NMF : Facteurs Naturels d'Hydratation
- Protéine XP : xeroderma pigmentosum
- RARs : retinoic acid receptors
- RBP : Retinol Binding Protein
- RE : rétinol équivalent
- ROL : rétinol
- RT-PCR : Reverse Transcriptase - Polymerase Chain reaction
- RXRs : retinoid X receptors
- SCF : comité scientifique de l'alimentation humaine
- Smad7 : Mothers against decapentaplegic homolog 7
- SPF : sunburn protection factor
- STRA6 : stimulated by retinoic acid 6 UV : ultra-violets

- TGF : Transforming Growth Factor
- TTR : transthyrétine
- UE : union européenne
- VEGF : Vascular endothelial growth factor

INTRODUCTION

Le passage du temps est un aspect inévitable de la vie, et avec elle vient le processus de vieillissement. Chez l'homme, le vieillissement est une progression naturelle qui implique à la fois des changements physiques et psychologiques. Physiquement, le corps humain subit de nombreuses transformations au fil du temps. Les cellules et les tissus se dégradent progressivement, conduisant à une baisse de la capacité du corps à fonctionner de façon optimale. Les organes peuvent devenir moins efficace, et le corps peut éprouver une diminution de la force, de la souplesse, et la vitalité générale. Les principaux signes physiques du vieillissement apparaissent sur la peau, comme les rides, des changements dans la texture de la peau ou le changement du teint. Ces indications ont tendance à devenir de plus en plus évidentes avec l'avancement de l'âge, or l'apparence visuelle a une importance considérable dans nos interactions sociales. Par conséquent, la condition et l'apparence de notre peau peuvent influencer profondément notre équilibre émotionnel et le bien-être psychologique, affectant ainsi notre qualité de vie globale.

En effet, le vieillissement cutané constitue un phénomène biologique inéluctable qui suscite un intérêt croissant au sein de notre société contemporaine, particulièrement en raison de l'importance accordée à l'apparence physique. A une époque où l'image de soi est fortement valorisée et où les normes de beauté sont omniprésentes, la quête de solutions pour retarder les signes de l'âge devient une priorité pour de nombreux individus. Les avancées technologiques et les innovations en dermatologie ainsi qu'en cosmétique jouent un rôle clé dans cette dynamique, offrant une multitude de traitements et de produits visant à préserver une peau jeune et éclatante.

La peau joue un rôle crucial comme première barrière de défense contre les diverses menaces de l'environnement, y compris l'exposition au soleil, les blessures physiques et chimiques, les infections dues à des agents pathogènes, et à la prévention de la perte d'eau. Il existe donc un vieillissement de la peau intrinsèque, qui survient comme une conséquence naturelle de l'écoulement du temps, mais également un vieillissement extrinsèque, qui est le résultat de tous les facteurs externes auxquels elle est exposée au cours de la vie de l'Homme.

Au fil du temps, les deux formes de vieillissement s'accumulent peu à peu, laissant apparaître d'importantes transformations structurales, histologiques et moléculaires.

Bien souvent, ces transformations représentent une préoccupation sur le plan esthétique, mais également sur le plan de la santé. Ces altérations, bien que perçues comme des signes visibles du temps qui passe, ont des implications plus profondes.

L'une des conséquences les plus significatives du vieillissement cutané est la perte de fonctionnalité de la barrière cutanée. Cette barrière, essentielle pour protéger l'organisme des agressions extérieures, devient moins efficace avec l'âge. Sa capacité à retenir l'humidité est affaiblie, ce qui entraîne une peau plus sèche et plus susceptible aux irritations et infections. De plus, la diminution de la régénération cellulaire et des mécanismes de réparation peut compromettre la protection contre les facteurs environnementaux nocifs.

Ainsi, les préoccupations esthétiques liées au vieillissement cutané sont indissociables des enjeux de santé. Maintenir la fonctionnalité de la barrière cutanée est crucial pour préserver non seulement l'apparence mais aussi l'intégrité et la résilience de la peau face aux défis de l'environnement et du temps.

Cette thèse propose d'explorer les enjeux liés au vieillissement cutané, en distinguant les facteurs intrinsèques et extrinsèques qui influencent ce processus après un rappel anatomique de la peau pour pouvoir les comprendre.

Un axe central de cette recherche est l'étude des effets du rétinol dans la prévention du vieillissement cutané. Le rétinol, un dérivé de la vitamine A, est reconnu pour ses propriétés anti-âge, notamment sa capacité à stimuler la production de collagène et à accélérer le renouvellement cellulaire, contribuant ainsi à une peau plus lisse et plus ferme.

Pour illustrer ces aspects théoriques et pratiques, nous avons choisi de présenter le sérum au rétinol du laboratoire La Roche-Posay. Ce produit incarne les avancées scientifiques et dermatologiques dans la lutte contre les signes visibles de l'âge. En examinant son efficacité et son application, cette thèse vise à fournir une compréhension approfondie des stratégies modernes pour maintenir la santé et l'esthétique de la peau vieillissante.

PARTIE I : PHYSIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ

I. Rappels sur l'anatomie de la peau

La peau est constituée d'un réseau complexe de cellules, de tissus conjonctifs et de vaisseaux sanguins répartis en trois couches distinctes, chacune ayant des rôles spécifiques dans le maintien de notre santé et de notre bien-être. La couche la plus externe est appelée l'épiderme, la couche intermédiaire est le derme, qui est la couche la plus importante, et la couche la plus profonde est appelée l'hypoderme.

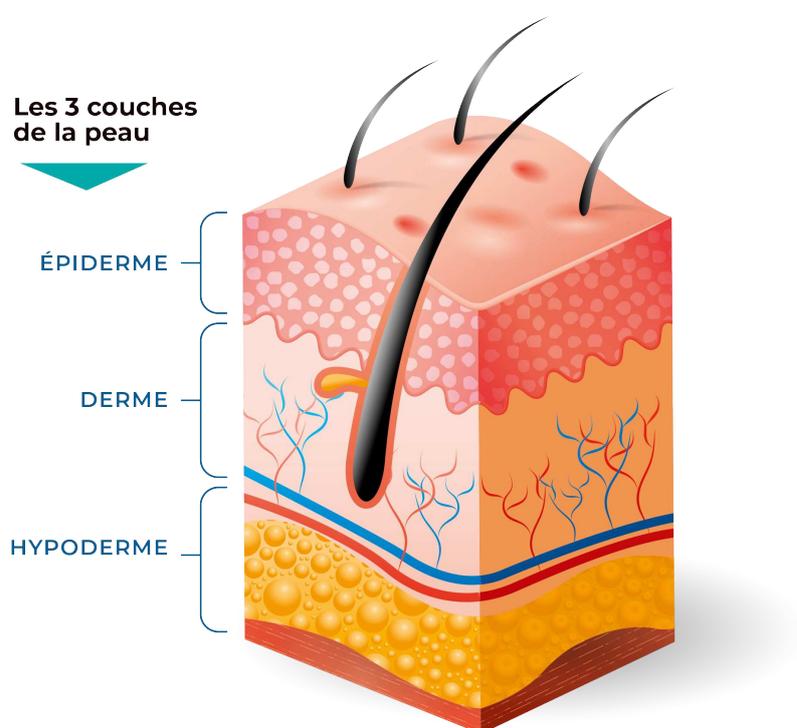


Figure 1 : les 3 couches de la peau (1)

1) L'épiderme

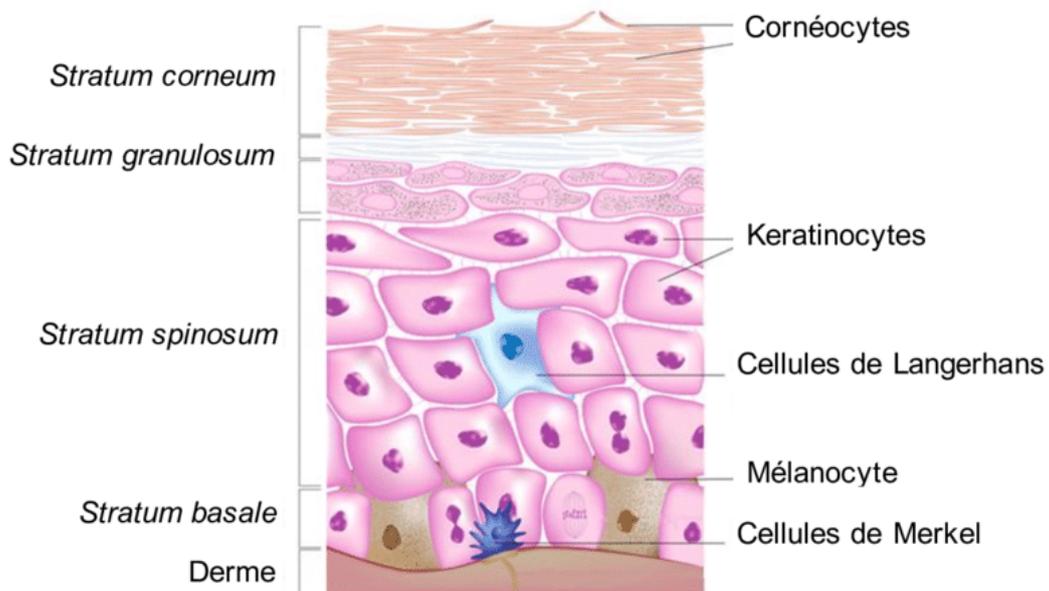


Figure 2 : structure de l'épiderme (2)

L'épiderme est la première couche superficielle de la peau, qui va principalement jouer un rôle de barrière face aux agressions rayonnantes et chimiques, aux macromolécules ou encore aux bactéries. Étant semi-perméable, elle permet également d'éviter la perte en eau et de maintenir une hydratation suffisante de la peau.

Cette première couche est stratifiée, et n'est composée que de cellules; elle n'est ni vascularisée ni innervée. Ces cellules sont divisibles en deux régions :

- Les cellules vivantes qui constituent la couche germinative (ou basale), la couche épineuse et la couche granuleuse (couches les plus profondes).
- Les cellules mortes qui constituent la couche claire et la couche cornée (couches les plus externes). (3) (4)

1.1) Les cellules constitutives de l'épiderme

➤ Les kératinocytes

Les kératinocytes sont les cellules épithéliales les plus abondantes de l'épiderme ; elles représentent 90% de ses cellules. Elles jouent plusieurs rôles essentiels dans le maintien de la santé et de l'intégrité de la peau.

Les kératinocytes sont essentiels à la formation de la barrière cutanée, en produisant des lipides et des protéines qui aident à sceller l'espace intercellulaire et à prévenir la perte d'eau. Cette barrière cutanée protège la peau contre les agressions extérieures, comme les microbes, les produits chimiques et les rayons UV.

Ils sont notamment responsables de la production et de l'accumulation de la kératine, une protéine fibreuse qui confère structure et résistance à la peau.

En effet, cette protéine forme une barrière protectrice qui aide à prévenir les dommages mécaniques, elle offre une résistance aux produits chimiques et réduit les risques d'infections cutanées en empêchant l'entrée de pathogènes.

La kératine participe également au processus de cicatrisation des tissus endommagés suite à une agression extérieure, elle intervient dans la formation du tissu cicatriciel pour rétablir l'intégrité de la barrière cutanée.

Les kératinocytes jouent également un rôle clé dans la défense immunitaire de la peau. Ils sont impliqués dans la réponse inflammatoire et peuvent libérer des substances antimicrobiennes pour combattre les infections cutanées. En effet, les kératinocytes ont une activité de cellules présentatrice d'antigènes ; ils peuvent phagocyter les antigènes et les présenter aux lymphocytes T. Ils ont également la possibilité d'exprimer certaines molécules d'adhésions, guidant ainsi le trajet lymphocytaire au site infecté, et peuvent produire des cytokines pro-inflammatoires en réponse à une agression extérieure (exposition aux UV, irritation...). (3)(4)

➤ Les mélanocytes

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques, dont le rôle principal est la synthèse de mélanine, responsable de la pigmentation de la peau. Ces pigments bruns et noirs présentent un rôle photoprotecteur naturel pour la peau ; ils absorbent

les rayons ultraviolets du soleil pour offrir une protection contre les dommages causés par l'exposition au soleil.

Les mélanocytes sont en contact avec les kératinocytes grâce à leurs longues ramifications, qui permettent de leur transférer les grains de mélanine.

Sous l'action des rayons UV, la mélanogenèse va s'activer, c'est -à -dire que les mélanocytes vont produire plus de mélanine pour augmenter la photoprotection ; c'est ce processus qui est à l'origine du bronzage.

Cependant, il est important de noter que bien que la mélanine offre une certaine protection, elle ne protège pas complètement contre les risques associés à l'exposition aux UV, comme le cancer de la peau. (3)(4)

➤ Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans représentent environ 3 à 8% des cellules épidermiques et jouent un rôle immunitaire local.

Sentinelles immunologiques de détection des infections, elles peuvent sortir de l'épiderme pour migrer dans le derme et recruter les cellules de l'immunité. Leur fonction est donc d'alerter les autres cellules immunitaires de l'intrusion d'une molécule ou d'un corps étranger et de les présenter jusqu'aux ganglions lymphatiques. Pour cela, elles ont la faculté de phagocyter des particules étrangères pour devenir des cellules présentatrices d'antigènes et de stimuler la production de certains lymphocytes. (3)(4)

➤ Les cellules de Merkel

Ces cellules, qui font partie du système neuro-endocrinien, participent à la sensibilité de la peau au toucher. Elles envoient des prolongements dendritiques entre les kératinocytes et les cellules de Langerhans et peuvent former des synapses avec des neurones sensoriels. Elles jouent le rôle de récepteur du tact grâce aux mécanorécepteurs qui sont en lien avec les terminaisons libres. Ces récepteurs, sensibles à la pression, vont entraîner la sécrétion de neuromédiateurs lorsqu'ils sont stimulés ; ils constituent alors la première sensibilité de la peau. (3)(4)

1.2) Les différentes couches constitutives de l'épiderme

Les différentes couches qui constituent l'épiderme sont présentées ci- dessous de la plus interne (couche germinative) à la plus externe (couche cornée).

➤ **La couche germinative (stratum basale)**

La couche germinative est la couche la plus profonde de l'épiderme, où naissent les cellules qui vont le constituer. C'est une couche d'une seule rangée de cellules souches, les kératinocytes, capables de se diviser et se différencier pour permettre le renouvellement cellulaire de l'épiderme.

En effet, sur une coupe histologique on observe que ces cellules montent de la couche germinative vers la couche cornée (la plus externe), elles s'aplatissent, perdent leur noyau et meurent au fur et à mesure pour finalement être éliminées ; c'est ce qu'on appelle la desquamation.

Notre épiderme se renouvelle donc en permanence grâce à cette couche germinative; il faudra compter un mois pour un renouvellement complet.

Dans cette couche, on retrouve également des mélanocytes et des cellules de Merkel. (3)(4)

➤ **La couche épineuse (stratum spinosum)**

Au sein de cette couche, toutes les cellules de l'épiderme sont présentes. Les kératinocytes ont commencé à se différencier et donc à produire de la kératine. Leur migration vers la surface de la peau ayant débuté, ils commencent déjà à se charger en mélanine.

Ici, les kératinocytes sont connectés entre eux par de très nombreux desmosomes qui apportent la résistance mécanique, à la cohésion de la peau et à son imperméabilité. (3)(4)

➤ **La couche granuleuse (stratum granulosum)**

Cette couche assure l'imperméabilité et une hydrophobie à la peau.

En effet, les jonctions entre les cellules ne sont plus des desmosomes mais des jonctions serrées ; ce sont des fusions de membranes qui ne laissent rien passer.

De plus, au sein de cette couche, les kératinocytes contiennent dans leur cytoplasme des kératinosomes qui sont des grains de sécrétion dont le contenu de nature lipidique est libéré dans l'espace intercellulaire de la couche granuleuse pour former une étanchéité. (3)(4)

➤ **La couche claire**

La couche claire est une couche facultative, qui ne se retrouve qu'au niveau des zones palmo-plantaires. Elle permet principalement de renforcer la barrière cutanée et de renforcer la cohésion entre les cellules de la peau dans les régions soumises à un frottement constant.

À partir de cette couche les cellules de l'épiderme sont des cellules mortes ; les kératinocytes qui ont subi le processus de kératinisation sont aplatis, transparents, ont perdu pour la plupart leur noyau et sont gorgés de kératine. (3)(4)

➤ **La couche cornée (stratum corneum)**

La couche cornée est la plus importante dans la fonction de barrière protectrice de la peau puisque c'est la plus externe. Les kératinocytes se différencient alors en cornéocytes, qui sont l'état terminal de différenciation des kératinocytes. Les cornéocytes sont des cellules mortes, dépourvues de noyau, plates et translucides mais gorgées de kératine. Ces cellules forment alors une couche étanche et très résistante appelée la corne. Elles sont reliées entre elles par des lipides épidermiques relargués par les kératinosomes qui constituent un ciment intercellulaire, ainsi que par les cornéodesmosomes qui dérivent directement des desmosomes.

La desquamation se fait principalement grâce à la lyse des cornéodesmosomes et du ciment intercellulaire, les cellules les plus superficielles peuvent alors se détacher par frottement.

La couche cornée joue également un rôle essentiel dans le maintien de l'hydratation de la peau. Les cornéodesmosomes et le ciment cellulaire, composés de lipides, ont un pouvoir hydro-rétenteur, prévenant ainsi le dessèchement cutané. De plus, lors de la transformation des kératinocytes en cornéocytes, se forment les Facteurs Naturels d'Hydratation (NMF). Ce sont principalement des acides aminés, mais on retrouve également de l'acide lactique, pyruvique, de l'urée, des sucres ou encore des ions minéraux. Ces NMF attirent l'eau de l'atmosphère environnante et des couches plus profondes de la peau, assurant ainsi l'hydratation continue de la couche cornée. (3)(4)

2) La jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique, aussi appelée la lame basale, est une zone cellulaire qui constitue la frontière entre le derme et l'épiderme. Elle est très dense et difficile à traverser, ce qui lui permet de jouer un rôle essentiel dans l'imperméabilité de la peau aux agents extérieurs.

Ce système d'ancrage entre les deux couches va s'opérer via les kératinocytes du côté de l'épiderme, qui vont former des héli-desmosomes en s'accrochant à la lame basale, et via des fibres de collagènes du côté du derme. En effet, le collagène de type VII va constituer des fibres d'ancrages entre les collagènes de type IV présent dans la jonction dermo-épidermique et les fibres de collagène de type I et III constitutives du derme. (3)(4)

3) Le derme

3.1) Rôles du derme

Le derme est un tissu conjonctif complexe, qui assure plusieurs rôles :

- Il permet un **support** solide de la peau, en partie grâce au collagène et à l'élastine.
- Grâce à son réseau vasculaire, le derme prends en charge la **nutrition** de l'épiderme par diffusion.
- Il permet la **thermorégulation** via le système vasculaire qu'il renferme
- Il intervient dans la **sensibilité** car il contient des fibres nerveuses et des récepteurs sensoriels.

- C'est la couche la plus épaisse de la peau ce qui lui permet de jouer un rôle de **protection** contre les chocs.
- Il joue un rôle dans la **défense de l'organisme** grâce à la présence de cellules d'immunité.
- Il permet une hydratation en grande partie grâce à l'acide hyaluronique mais également grâce aux glandes sudoripares et aux follicules pileux, qui participent à la formation du film hydrolipidique au niveau de l'épiderme ; film qui joue un rôle de protection et d'hydratation.
- Il permet le processus de **cicatrisation**, assuré en grande partie par les fibroblastes.

(3)(4)

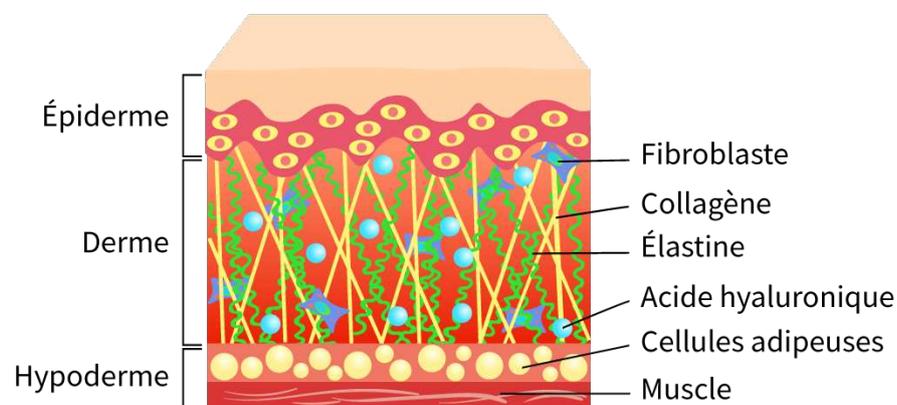


Figure 3 : structure du derme (5)

3.2) Composition du derme

On peut diviser cette couche en deux régions :

- le derme superficiel, dit papillaire : tissu conjonctif lâche composé de fines fibres de collagènes
- le derme profond, dit réticulaire : beaucoup plus épais et dense, il est constitué d'un entrecroisement de faisceaux de grosses fibres de collagène et de fibres élastiques

Les cellules du derme

➤ Les cellules fixes : les fibroblastes

C'est la population cellulaire la plus importante du derme ; ils sont présents dans tout le derme, mais on les retrouve en plus grand nombre et plus actifs dans le derme papillaire. Leur fonction principale est la production et le maintien des composants structurels qui assurent l'intégrité et la fonction de la peau.

En effet, ils sont responsables de la synthèse de nombreux composants de la matrice extracellulaire comme les fibres de collagènes, l'élastine, ou encore de l'acide hyaluronique. (3)(4)

➤ Les cellules mobiles de défense

Le derme constitue également une barrière immunitaire, puisqu'on y retrouve des macrophages et des cellules dendritiques, qui sont des cellules présentatrices d'antigènes permettant de mettre en alerte les autres cellules du système immunitaire et d'initier la réaction immunitaire, ainsi que des mastocytes qui ont la capacité de libérer les granules contenues dans leur cytoplasme (histamine, protéases...) pour moduler une réaction inflammatoire au contact d'un antigène spécifique. (3)(4)

La matrice extracellulaire

La matrice extra cellulaire (MEC) est le milieu qui entoure les cellules ; elle représente une part importante du volume des tissus conjonctifs.

Cette matrice est constituée par un enchevêtrement complexe de macromolécules, majoritairement produites par les fibroblastes. (3)(4)

➤ Les protéines fibrillaires : le collagène et l'élastine.

• Le collagène

Le collagène est une protéine responsable de la solidité et de la rigidité du derme, il assure la tonicité de la peau en agissant comme un réseau de soutien, une véritable charpente qui va maintenir les cellules en place, tout en permettant à la peau de rester souple.

Il est organisé en triple hélice dont l'unité constitutive est le tropocollagène. Ce sont des chaînes polypeptidiques qui contiennent des glycines, des prolines, de l'hydroxyproline et de l'hydroxylysine qui vont s'associer entre elles.

La biosynthèse du collagène se fait dans les fibroblastes : au niveau intracellulaire, on va observer une hydroxylation des résidus lysines et prolines des chaînes polypeptidiques par des enzymes, qui ne pourront jouer leur rôle qu'en présence d'un cofacteur : la vitamine C. Ces chaînes s'associent ensuite en triple hélices pour former le procollagène, qui pourra être sécrété dans la MEC. En dehors des cellules, deux enzymes matricielles (la lysyl-oxydase et la procollagène peptidase), elles aussi sécrétées par les fibroblastes, vont permettre la maturation du procollagène en tropocollagène. Le collagène résulte finalement de l'association de nombreuses molécules de tropocollagène entre elles.

Il existe 28 types de collagènes différents ; la principale différence entre les types de collagène réside dans leur localisation, mais également dans leur structure moléculaire et leur arrangement dans les tissus qui leur confèrent des propriétés fonctionnelles spécifiques.

Dans le derme on retrouve des collagènes dits fibrillaires, capables de s'agréger en fibres : le collagène de type I, de type III, et de type V.

Ces trois types de collagènes vont donc s'assembler en fibres plus épaisses pour former un réseau tridimensionnel dans toute l'épaisseur du derme. Ils donnent à la peau sa force de résilience et sont essentiels à son intégrité tissulaire.

On retrouve également des collagènes dit non-fibrillaire, incapable de s'agréger pour former des fibres comme le collagène de type IV que nous avons évoqué plus haut, retrouvé dans la jonction dermo-épidermique.

- **L'élastine**

L'élastine est une protéine impliquée dans l'élasticité et la déformabilité des tissus. Elle permet notamment à la peau de reprendre sa position d'origine lorsqu'elle est étirée.

Les fibres de collagènes servent d'armature et entrelacent ces fibres d'élastine pour en limiter l'extensibilité ; cela concourt à protéger les tissus contre la déchirure.

Cette protéine sécrétée dans la MEC va former des feuillets; elle est engagée dans de nombreuses liaisons intermoléculaires pour former un polymère en réseau.

➤ **La substance fondamentale**

La substance fondamentale de la MEC est constituée par des glycosaminoglycannes et des protéoglycannes.

Parmi les glycosaminoglycannes, on retrouve le hyaluronanne (ou acide hyaluronique), molécule extrêmement hydrophile qui fixe l'eau. Il permet de conserver la souplesse et l'hydratation de la peau en retenant l'eau et créer un environnement favorable à la régénération cellulaire.

En ce qui concerne les protéoglycannes, on retrouve par exemple la décorine qui participe à l'assemblage des fibrilles de collagène.

➤ **Les glycoprotéines adhésives : la fibronectine**

Cette dernière possède un domaine de liaison au collagène, aux cellules et à la substance fondamentale. La fibronectine sert de pont entre les cellules et les molécules de la MEC ; elle participe, via la formation du complexe fibronectine/intégrines, aux processus de communication intercellulaire et donc à la prolifération, la différenciation et la motilité cellulaires. Elle permet notamment la migration des fibroblastes et macrophages vers une zone lésée pour enclencher le processus de cicatrisation par exemple. (6)

➤ **Des protases matricielles**

Ces protases permettent de dégrader les molécules de la MEC, et jouent un rôle dans la signalisation pour certaines. Leur expression va augmenter en cas de remodelage tissulaire comme dans le processus de la cicatrisation par exemple.

4) L'hypoderme

L'hypoderme constitue la couche la plus profonde de la peau. Il est constitué principalement de tissus adipeux, mais on y trouve également un tissu conjonctif qui va venir former des septums inter lobulaires qui sont des cloisons entre les lobules adipeux pour laisser passer le réseaux sanguins et nerveux.

L'épaisseur de cette couche va varier en fonction du sexe, de la génétique ou encore de l'hygiène de vie. (4)

L'hypoderme remplit plusieurs fonctions :

- c'est un matelas graisseux qui permet d'amortir les pressions exercées sur la peau et les chocs, il protège ainsi les organes profonds
- Il constitue un tissu de stockage énergétique très important

- Il possède une fonction endocrine avec la sécrétion d'hormones (leptine et aromatase)
- Il participe à la thermorégulation de part le caractère isolant des graisses

II. Les mécanismes du vieillissement de la peau

1) Les caractéristiques du vieillissement cellulaire et moléculaire

1.1) Diminution de la prolifération cellulaire

Sénescence répllicative par érosion des télomères

La sénescence répllicative s'observe pour pratiquement toutes les cellules de l'organisme au cours du vieillissement, et en l'occurrence pour les cellules cutanées. Ce processus est physiologique mais résulte également d'une part de facteurs environnementaux. Il correspond à l'arrêt de la prolifération cellulaire ; cela engendre un ralentissement du renouvellement du tissu cutané et des modifications morphologiques et fonctionnelles de ses cellules. (7) (8)

Cet arrêt de la prolifération cellulaire est causé notamment par un raccourcissement des télomères au cours du temps. Les télomères sont les séquences d'ADN répétitives retrouvées à l'extrémité des chromosomes. Elles ne contiennent pas de gènes, et ont pour rôle de préserver l'intégrité de notre patrimoine génétique. En effet, lors de la réplication de l'ADN, l'ADN polymérase est incapable de répliquer l'extrémité des chromosomes; les télomères ne possédant pas de séquences codantes, il n'y a pas de perte d'informations génomiques. Les télomères sont constitués d'ADN double brin, excepté à une de leurs extrémités distales qui se termine par une partie simple brin. Pour éviter que cette extrémité ne soit reconnue comme une cassure double-brin, les télomères vont adopter une configuration de boucle (la boucle télomérique), qui permet de camoufler l'extrémité libre simple brin. (9)

Mais au cours des divisions cellulaires on observe une érosion progressive des télomères, qui à terme va entraîner la rupture de la boucle télomérique. Sans cette configuration en boucle, la partie distale simple brin à découvert est reconnue

par les mécanismes de détection des dommages à l'ADN qui vont entraîner la sénescence de la cellule. (10)

Il est à noter qu'il existe une enzyme, la télomérase, qui permet la réparation des télomères et le maintien de leur longueur. Elle est fortement exprimée dans les cellules germinales, les cellules souches et les cellules cancéreuses qui sont en « immortelles ». Les cellules somatiques des tissus qui se régénèrent comme le tissu épidermique expriment également la télomérase mais avec une activité basale beaucoup plus faible, tandis que cette télomérase est totalement absente dans les fibroblastes. Il en résulte que dans le cadre du vieillissement cutané, cette enzyme ne permet pas de compenser l'érosion des télomères au cours du temps. (11)

Apoptose

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un processus cellulaire normal, qui consiste à détruire des cellules en réponse à un signal interne.

Ce processus conduit à la disparition de cellules individuelles, dans certains lieux, à un moment donné.

Ce processus de mort cellulaire est nécessaire car il joue un rôle d'équilibre dans la multiplication cellulaire en régulant la taille des tissus. En effet, on observe fréquemment une dérégulation de l'apoptose lors d'un développement tumoral.

Alors que la sénescence répliquative empêche la prolifération cellulaire de manière irréversible, l'apoptose élimine des cellules potentiellement proliférantes.

Lorsque la peau vieillit, l'apoptose peut entraîner une diminution de l'épaisseur de la peau en raison d'une perte de cellules dans l'épiderme (kératinocytes) et dans le derme (les fibroblastes). (3)

1.2) Dégradation de la machinerie cellulaire

Modifications post-traductionnelles

Lors de leur synthèse ou au cours de leur vie dans la cellule, les protéines vont subir des modifications post-traductionnelles, qui vont entraîner des modifications de leurs caractéristiques physico-chimiques et biologiques. Avec l'âge, on observe une augmentation de la quantité de ces protéines modifiées.

Parmi ces changements post-traductionnels, on peut mentionner la glycation, qui est une réaction non enzymatique entre des sucres réducteurs, généralement le glucose (glycosylation), et les résidus lysine des protéines. Elle entraîne la formation de liaisons croisées entre les macromolécules matricielles, et notamment entre les molécules de collagènes, conduisant à la rigidification des tissus. (3)

Altération de la communication intercellulaire

De nombreuses fonctions cellulaires sont régies par une augmentation du taux de calcium intracellulaire, qui se fait en réponse à différents signaux émanant de cytokines, d'hormones... Une fois qu'un stimuli a déclenché l'augmentation de calcium dans la cellule pour activer une fonction, d'autres mécanismes prennent le relais pour ramener la concentration de calcium à la normale et ainsi maintenir l'homéostasie cellulaire. Mais au cours du vieillissement, on voit apparaître une altération de la communication entre les cellules, ce qui vient perturber cette homéostasie cellulaire. (3)

1.3) Altération des système de réparation et de protection

Diminution de la capacité de réparation de l'ADN

Des dermatologues américains se sont penchés sur le vieillissement physiologique et les processus de lésions et de réparation de l'ADN. Le Dr David Goukassian et son équipe ont publié en 2000 dans The FASEB Journal (revue scientifique américaine sur les biosciences expérimentales) leurs travaux sur les "Mécanismes et implications de la diminution de la capacité de réparation de l'ADN associée à l'âge".

Ces travaux établissent qu'avec l'âge, apparaît une altération des processus de réparation de l'ADN et notamment à cause d'une diminution des taux de protéines impliquées dans ces mécanismes. (12)

En effet, la réparation de l'ADN est indispensable pour assurer la stabilité de notre patrimoine génétique car des erreurs lors de la réplication de l'ADN peuvent survenir, ce qui entraîne des lésions de l'ADN si elles ne sont pas réparées. Des lésions spontanées ou induites, en dehors de la réplication peuvent également survenir au cours du temps. Il existe différents systèmes de réparation de l'ADN : les systèmes

de réparation fidèles comme le système de réparation NER (par excision de nucléotides) qui va réparer l'ADN à l'identique, les systèmes de réparation non fidèles qui entraîneront une perte d'information génétique, ou encore le système protéolytique non lysosomal qui va réaliser la protéolyse de certaines protéines. (13)

Les différents travaux menés par le Dr David Goukassian montrent qu'au niveau cutané, les principales lésions de l'ADN sont dûes aux rayonnements UV ; on retrouve principalement la formation de dimères de thymine et pyrimidones. Le système de réparation qui va être sollicité dans ces cas-là est le NER, qui implique une trentaine de protéines, une ADN polymérase et une ADN ligase. (12) (14)

Pour étudier le lien entre l'efficacité des mécanismes de réparation en fonction de l'âge, les dermatologues ont exposé des fibroblastes de donneurs d'âges différents à des rayonnements UV pour mesurer le taux de disparition des lésions causées.

Il en résulte qu'après 24h, on observe qu'il reste moins de 5% des dimères de thymine formés par l'exposition aux rayons UV dans les fibroblastes des nouveau-nés contre 25% environ dans les fibroblastes des populations plus âgées (21 à 88 ans). Pour les pyrimidones, on observe après 24h un reste de 47% dans les fibroblastes des nouveau-nés contre 91% dans les fibroblastes des populations âgées (68 à 88 ans).

Lors de leurs études, ils ont également étudié l'expression des gènes impliqués dans le système NER. Les taux d'ARN messagers pour certaines protéines montrent une diminution significative entre les cellules des jeunes adultes et des personnes âgées. Ils ont également étudié directement le taux de protéines cellulaires intervenant dans ce même système de réparation entre les populations de nouveau-nés et personnes âgées. Il en résulte une diminution pour presque toutes ces protéines, allant jusqu'à 91% pour certaines d'entre elles. (12)

Ces processus s'opèrent donc au cours du temps et participent largement au vieillissement cutané, puisqu'un déséquilibre se crée entre l'accumulation de mutations de l'ADN et le déclin des capacités de réparation, perturbant ainsi la stabilité de notre patrimoine génétique.

Altération du protéasome

Le protéasome est un système protéolytique non lysosomal qui joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions cellulaires, dont la protéolyse des protéines oxydées. En favorisant la résistance au stress oxydant il limite le vieillissement cellulaire prématuré.

Au fil du temps, l'action des radicaux libres ainsi que les modifications génétiques entraînent une diminution du fonctionnement de ce système, ce qui favorise le vieillissement cellulaire. (3)

Diminution des protéines chaperonnes

Les protéines chaperonnes sont des protéines qui s'attachent aux protéines en cours de synthèse afin de leur donner une forme spatiale particulière. Certaines sont induites par la chaleur ou par le stress, et elles sont souvent désignées de manière abusive sous le nom de HSP (protéines de choc thermique) ou «protéines de stress».

Les cellules sont protégées par l'activation des HSP contre des stress physiques tels que les rayons ultraviolets et l'action cytotoxique d'agents chimiques et de cytokines. En effet, elles vont permettre aux protéines un repliement correct et vont les stabiliser en empêchant des associations inappropriées entre des molécules et favorisent le transfert des protéines nouvellement synthétisées vers un compartiment cellulaire donné.

Au cours du vieillissement, on observe une diminution de l'expression et donc de la synthèse de ces protéines chaperonnes. (3)

1.4) Les radicaux libres et le stress oxydatif

Un radical libre est un atome très instable et particulièrement agressif vis-à-vis des molécules environnantes, dû à la présence d'un électron célibataire qui va chercher à se lier à d'autres atomes pour se stabiliser.

Ces radicaux libres sont produits par l'oxygène en faible quantité et sont connus sous le nom de Dérivés Réactifs de l'Oxygène (DROs). En effet, ces substances sont produites naturellement dans la cellule à partir d'oxygène, en particulier dans la mitochondrie, au sein de la chaîne respiratoire.

Ils jouent un rôle essentiel dans les réactions d'oxydation nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme (défense immunitaire, signalisation cellulaire), mais peuvent également altérer les tissus ; en effet si l'équilibre entre ces espèces réactives et les antioxydants est rompu, on arrive à un état dit de stress oxydatif avec une accumulation de radicaux libres dans les tissus.

Des facteurs internes peuvent amener à cet état de stress oxydatif comme une altération mitochondriale, une anomalie de la dilatation des vaisseaux sanguins du tissu endothélial, une inflammation chronique, une surcharge en fer, l'hypercholestérolémie...

De façon physiologique, cet état de stress oxydatif apparaît avec l'âge, car la production des radicaux libres augmente tandis que les mécanismes de défenses antioxydants deviennent moins performants.

Les radicaux libres vont alors induire des mutations cellulaires et impacter les noyaux des cellules. En effet, elles entraînent des séquelles comme des cassures ou des mutations de l'ADN, des lésions des protéines, une oxydation des sucres (réaction de Maillard) qui entraîne une rigidification des fibres comme le collagène notamment, ou encore des lésions membranaires.

Les radicaux libres formés vont également jouer sur les cellules de la peau, et vont entraîner des modifications participant au vieillissement cutané :

- dépolymérisation du collagène, de l'élastine et de l'acide hyaluronique
- perte de l'intégrité et des fonctions des membranes cellulaires

- activation du facteur de transcription AP-1 qui intervient dans le processus de dégradation du collagène
 - inhibition du facteur de croissance TGF- β qui est impliqué dans la synthèse de procollagène par les fibroblastes
- (3)

1.5) Diminution de la production hormonale

Le vieillissement est accompagné de changements hormonaux qui provoquent des perturbations fonctionnelles de divers organes, y compris de la peau. On parle ici principalement de l'hormone de croissance et IGF1, ainsi que les hormones sexuelles comme l'œstradiol, la testostérone et la DHEA (déhydroépiandrostérone, précurseur des hormones sexuelles).

Chez les femmes, la baisse de la concentration des œstrogènes et de la progestérone à la ménopause est en partie responsable de la sécheresse de la peau, de l'atrophie de l'épiderme, de la diminution du collagène et de la perte d'élasticité. (15)

1.6) Sénescence cellulaire par surexpression des gènes suppresseurs de tumeurs et sous-expression des régulateurs positifs de croissance

La prolifération cellulaire est fonction du cycle de division cellulaire ; en effet pour proliférer, les cellules vont entrer en phase de croissance accompagnée de la réplication de l'ADN pour permettre la mitose et finalement la division cellulaire. A chaque étape, des protéines ont pour rôle de permettre ou non de passer à la phase de division cellulaire suivante. Il existe des régulateurs négatifs de la croissance qui ont la capacité de stopper la croissance de la cellule et entraîner la sénescence cellulaire, et des régulateurs positifs qui eux vont favoriser la prolifération cellulaire.

Il se trouve qu'au cours du vieillissement, on observe une sur-expression des régulateurs négatifs de croissance (aussi appelés gènes suppresseurs de tumeurs) et une diminution des régulateurs positifs de croissance. Cela va créer un déséquilibre qui va conduire les cellules du derme plus facilement vers un état de sénescence cellulaire, dans lequel elles ne peuvent plus se diviser. Ces cellules ne vont pas mourir, mais leurs fonctions vont être altérées ; en effet, elles auront par exemple la capacité de dégrader la MEC. L'accumulation de ces cellules

sénescentes va donc en plus de ralentir le renouvellement cutané, perturber l'intégrité et la fonction du tissu. (16) (8) (17)

2) Caractéristiques du vieillissement cutané intrinsèque

2.1) L'épiderme

Au cours du vieillissement cutané, on va observer une atrophie de l'épiderme ainsi qu'une modification de son aspect en surface avec apparition de rides et de tâches.

En effet, au fil du temps la différenciation des cellules épidermiques est altérée et le taux de renouvellement cellulaire diminue ; on observe une réduction de 50% chez les personnes de 80 ans.

L'épiderme des zones photoexposées telles que la nuque, les avant-bras ou le visage est d'autant plus aminci. (18) (19)

Cela s'explique par le fait que les kératinocytes sont de moins en moins sensibles aux facteurs de croissance mais voient leur sensibilité augmenter vis à vis des inhibiteurs de croissance comme l'interféron γ . On a donc un ralentissement de la prolifération des kératinocytes ainsi que de leur différenciation terminale.

De plus, on voit une augmentation des métalloprotéinases (MMPs), qui dégradent les protéines de la matrice extracellulaire; elles sont surtout actives dans le derme mais le sont également dans les couches supérieures de l'épiderme.

Les mélanocytes vont également subir des modifications liées au vieillissement, le taux de cellules actives diminue d'environ 10% tous les 10 ans et des hétérogénéités vont apparaître. (18)

Les mélanocytes sont moins actifs, mais les mélanosomes sont plus gros. Ils s'accumulent en certains points, formant ainsi des taches pigmentaires qui deviennent permanentes.

D'autre part, la surface de l'épiderme présente une topographie particulière qui constitue un réseau microdépressionnaire de surface, formé par l'association de sillons. Ce réseau de sillons qui forme le micro relief de la peau va se modifier avec

le temps en laissant apparaître des rides et ridules; la densité des lignes peu profondes va diminuer tandis que pour les lignes profondes cette densité augmente. En parallèle, la perte d'élasticité de la peau l'empêche de reprendre sa forme initiale à la suite d'actions répétées des muscles du visage.

Au cours du vieillissement, on note également une diminution de l'acide hyaluronique dans l'épiderme, qui est presque totale, due à sa dégradation par les radicaux libres. Ce phénomène est en grande partie responsable de la baisse d'hydratation de la couche cornée.

2.2) La jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique (JDE) devient linéaire et les papilles dermiques tendent à disparaître. Au cours du vieillissement, elle s'aplatit de 35% en conséquence de la diminution du nombre de papilles dermiques ainsi qu'à des modifications structurales de la JDE. Les hémidesmosomes deviennent moins résistants, la lamina densa s'amincit, les plaques et les fibrilles d'ancrage sont altérées, ce qui entraîne la diminution de l'adhésion des kératinocytes et donc une tendance au décollement cutané (3) (8). La cohésion entre les deux tissus diminue, il y a clivage avec la formation de bulles. Comme la membrane basale s'épaissit et que la surface d'échange diminue, la nutrition de l'épiderme et des annexes devient plus difficile.

Il est à noter que l'aplatissement de la JDE est aussi en grande partie due au stress mécanique que la peau a subi tout au long de sa vie.

2.3) Le derme et l'hypoderme

Les fibroblastes et la MEC

Au cours du vieillissement physiologique, on observe une diminution du nombre de fibroblastes dermiques ainsi qu'une altération de leurs fonctions cellulaires. En effet, la population de fibroblastes diminue de moitié entre 20 et 80 ans.

Cette diminution des fibroblastes est due à plusieurs mécanismes : leur sensibilité aux facteurs de croissance diminue tandis que leur sensibilité aux inhibiteurs de croissance augmente ce qui entraîne une réduction de l'activité

mitotique. La diminution des fibroblastes au cours du temps entraîne alors une diminution de la synthèse des protéines de la MEC.

De ce processus vont découler de nombreux éléments responsables du vieillissement de la peau.

On observe en effet une perte globale de production et de renouvellement de la MEC, ce qui induit une altération des caractéristiques biomécaniques du tissu conjonctif. (21)

La diminution de la souplesse, de la fermeté et de l'hydratation de la peau, ainsi que l'apparition des rides, sont causées en partie par une perte inégale des différents types de macromolécules de la peau.

- Le collagène (20)

Les fibres de collagène sont moins nombreuses dans la peau âgée et moins organisées.

Des pontages chimiques entre les fibres de collagène sont créés en raison de la réaction de glycation non enzymatique de Maillard (glycation).

Ce processus chimique de pontage du collagène âgé conduit à une épaisseur accrue des faisceaux de collagène et à une rigidification des fibres, ce qui les rend plus résistantes à l'attaque des collagénases et des radicaux libres. La dégradation du collagène et son renouvellement sont ainsi ralentis.

- L'élastine (20)

Au fur et à mesure de leur vieillissement, les fibroblastes produisent de plus en plus d'élastase, ce qui entraîne la dégradation de l'élastine en peptides d'élastine, qui circulent dans le sang et sont éliminés dans l'organisme. Les peptides d'élastine présents dans les urines stimulent l'influx de calcium des cellules qui expriment le récepteur de l'élastine.

Comme nous l'avons vu précédemment, les cellules rencontrent de plus en plus de difficultés à rétablir leur taux de calcium à la normale; l'accumulation de calcium au sein des cellules peut provoquer des processus de dégénérescence cellulaire.

De plus, au cours du vieillissement on observe la formation de liaisons des hydrophobes entre les lipides et l'élastine.

Cet enrichissement des fibres élastiques en calcium et l'accroissement de leur liaison avec les lipides diminuent l'élasticité du réseau d'élastine, et donc des tissus.

- La fibronectine (20)

Avec le vieillissement, la synthèse des élastases augmente, ce qui entraîne l'augmentation de la dégradation de la fibronectine, qui ne peut donc plus assurer l'interaction entre cellules et matrice.

- Les glycosaminoglycanes (20)

On observe également une diminution de la synthèse des glycosaminoglycanes, responsables en grande partie de l'hydratation et de la souplesse de la peau, ce qui perturbe et rend plus compliqué les échanges entre tissu conjonctif et le sang. La peau perd alors de son volume, qui était en partie dûe à l'afflux sanguin.

Le système vasculaire

Chez le sujet âgé, on observe une diminution de la microcirculation cutanée ainsi que de la taille des vaisseaux.

Ce processus entraîne une diminution de la nutrition de la peau et donc une modification du teint. (20)

L'hypoderme

La couche de cellules graisseuses qui se trouve juste sous l'épiderme va régresser avec l'âge, ce qui entraîne un affaissement général de la peau (formation de rides profondes, de poches...). On assiste à une redistribution des masses graisseuses avec un amaigrissement du visage, des mains et des jambes, et un épaissement de la taille et du ventre. (20)

3) Caractéristiques du vieillissement cutané extrinsèque

3.1) Exposition au soleil

Les rayons UV sont la principale raison externe du vieillissement prématuré de la peau. Le photovieillissement se manifeste par une peau épaissie et rugueuse, un teint jaunâtre avec des variations de couleur, l'apparition de rides profondes, la dilatation des petits vaisseaux sanguins et des lésions hypo et hyperpigmentées.

Le photovieillissement diffère en fonction des phototypes, de l'intensité et de la durée des expositions au soleil depuis l'enfance. Ces effets sont d'autant plus perceptibles chez les individus ayant un phototype clair et sur les zones particulièrement exposées comme le visage.

Les UVB (ultra-violet), les rayons les plus intenses, altèrent l'épiderme. De son côté, le derme est affecté par les UVA (moyennement énergétiques), tandis que l'hypoderme est sensible aux infra-rouge, avec une faible énergie. (20)

Stress oxydatif

Les mécanismes impliqués sont principalement la production d'espèces réactives de l'oxygène qui provoquent des modifications de l'ADN et le débordement des systèmes de réparation, comme nous l'avons vu précédemment.

En effet, bien qu'il y ait des facteurs internes participant à l'accumulation de radicaux libres, la source principale de formation d'espèces réactives à l'oxygène est l'exposition au soleil.

Ces espèces réactives vont alors inhiber ou activer des facteurs de transcriptions comme nous avons pu le voir précédemment :

- activation du complexe AP-1 et inhibition du TGF- β qui induisent la diminution de la production du collagène I et l'augmentation de sa destruction
- activation du NF-Kappa β qui induit l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la production de l'élastase, ce qui va augmenter la destruction de l'élastine (19)

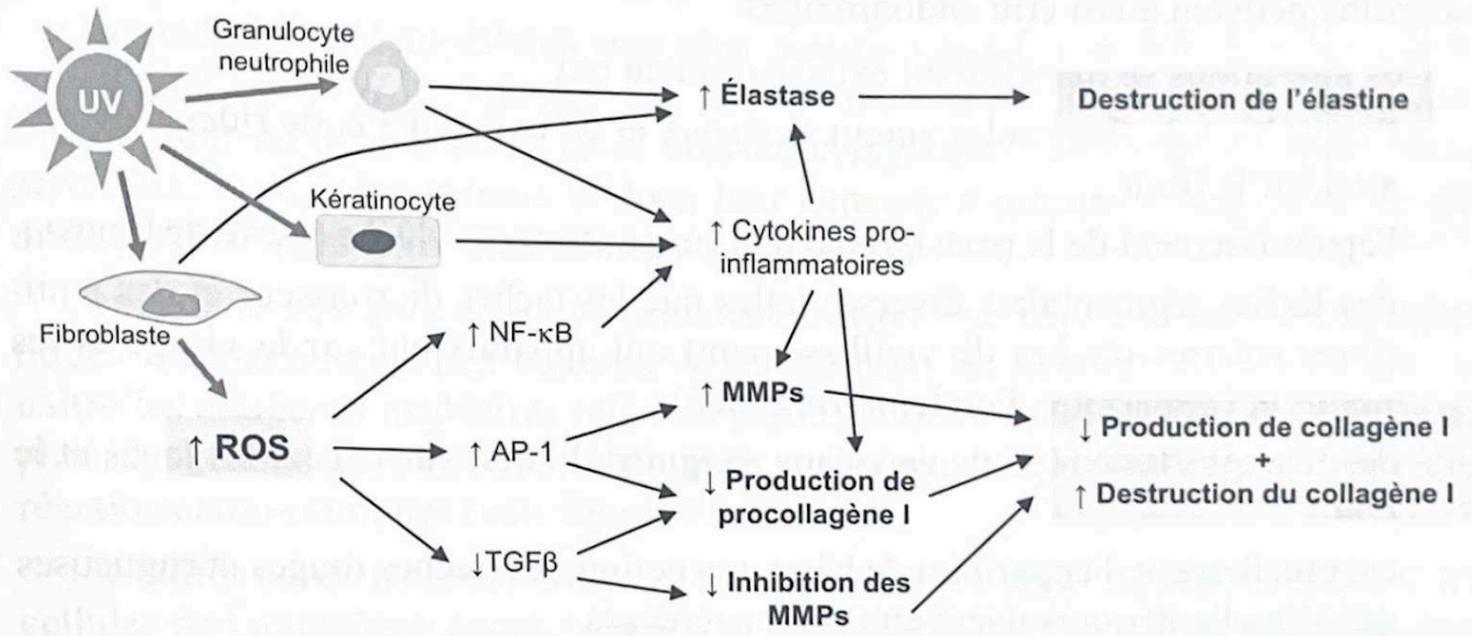


Figure 4 : schéma des effets de l'exposition de la peau aux UV (20)

Apoptose des kératinocytes et réaction immunitaire inflammatoire

Lors d'une exposition au soleil sans protection, on voit apparaître un érythème actinique ou « coup de soleil ». Cet érythème est la conséquence d'une vasodilatation ainsi que de la production par les kératinocytes de prostaglandines et de monoxyde d'azote, ainsi que de nombreuses cytokines qui entraînent une réponse immunitaire inflammatoire.

Cette réponse immunitaire entre dans le processus d'élimination des kératinocytes dont l'exposition aux radiations UV a endommagé l'ADN.

En effet, l'irradiation des kératinocytes entraîne la formation de photoproduits qui peuvent altérer l'ADN de ces cellules. Lorsqu'il y a une cassure de l'ADN et que les systèmes de réparation sont débordés, la cellule meurt par apoptose. La réaction immunitaire inflammatoire va alors permettre entre autres de recruter des macrophages pour phagocyter ces cellules destinées à mourir par apoptose.

De plus, les récepteurs de mort cellulaire présents à la surface des kératinocytes peuvent être activés directement par les UVB qui vont donc pouvoir induire une apoptose immédiate. (20)

Altération de la vascularisation

On observe une altération de la microcirculation après exposition aux UV, en effet les capillaires sont raréfiés, dilatés, épaissis.

Photo-vieillesse

Le photovieillesse est le résultat de l'exposition au soleil pendant plusieurs années, exposant la peau à tous ces processus de façon chronique.

Il est caractérisé par :

- l'apparition de rides autour des yeux et de la bouche, de rides d'expression sur le front, de rides profondes
- l'épaississement de l'épiderme, la peau perd en tonus
- apparition d'élastose dans le derme due à une dystrophie des fibres élastiques qui s'épaississent et s'agglutinent
- l'apparition de taches laissant apparaître un teint irrégulier
- des vaisseaux sanguins dilatés et leur parois épaissies
- l'apparition de petits vaisseaux sanguins visibles sur le nez et les joues
- potentiellement l'apparition de lésions qui peuvent être précancéreuses. (20)

3.2) Le tabac

La consommation de tabac va entraîner une partie des effets similaires à l'exposition aux UV sur la peau car il est également une source de formation de radicaux libres.

Le tabac active également l'expression des MMPs (métalloprotéases) qui entrent en jeu dans la diminution de la production de collagène de type I ainsi que dans sa dégradation.

Il entraînerait une dégradation du tissu élastique puis une stimulation de sa synthèse de façon anormale.

De plus, la consommation de tabac est responsable d'une déshydratation du stratum corneum, ce qui va être à l'origine d'une diminution de la couche cornée.

Enfin, la consommation de cigarette provoque une vasoconstriction des micro-vaisseaux du derme, réduisant le flux sanguin et augmentant ainsi la viscosité du sang. Ces effets délétères sur la peau incluent une plus grande propension à développer des rides chez le fumeur. (20)

3.3) La nutrition

La nutrition joue un rôle crucial dans le vieillissement cutané :

Aspect quantitatif :

Manger en quantité trop importante accélère visiblement le vieillissement cutané ; en effet cela favorise les réactions de glycation, la production de radicaux libres, et favorise la prise de poids qui entraîne entre autre un relâchement de la peau.

Aspect qualitatif :

- Les acides gras essentiels jouent un rôle dans la fonction barrière de la peau, l'hydratation, la kératinisation et les phénomènes immunitaires. Ils se trouvent dans les huiles végétales comme le soja et le tournesol.
 - Vitamines et antioxydants : Les vitamines C, A, E, K, et les caroténoïdes agissent comme antioxydants. La vitamine C inhibe les radicaux libres dans la cellule, tandis que la vitamine E et les caroténoïdes protègent la membrane cellulaire. Une alimentation riche en fruits et légumes est essentielle pour ces antioxydants.
 - Oligo-éléments : Le silicium, magnésium, et sélénium sont importants pour le tissu conjonctif et les enzymes antioxydantes. Cependant, un excès de fer et de cuivre peut être nocif. Les personnes âgées souvent déficientes en vitamines et minéraux bénéficient d'une supplémentation.
 - Glucose : En excès, il peut former des complexes glyqués avec les protéines et l'ADN, ayant des effets nocifs à long terme, particulièrement en cas de diabète.
- (20)

3.4) Le manque de sommeil

Un sommeil de qualité est crucial pour la croissance et le renouvellement de nombreuses fonctions physiologiques. La mauvaise qualité chronique du sommeil est associée à une augmentation des signes de vieillissement intrinsèque et à une diminution de la fonction de barrière cutanée.

En effet, une étude publiée dans le journal officiel de l'association anglaise des dermatologues en 2015 a évalué l'effet de la mauvaise qualité chronique du sommeil sur les mesures de la santé de la peau et du vieillissement. (19)

L'étude a impliqué 60 femmes caucasiennes en bonne santé, classées comme dormeuses de mauvaise qualité (durée du sommeil 5 h) ou dormeuses de bonne qualité (durée du sommeil 7 à 9 h). Les résultats montrent que les bons dormeurs avaient des scores de vieillissement cutané intrinsèque plus faibles et des niveaux de perte d'eau transépidermique in vivo plus bas. Ils présentaient une meilleure récupération de la barrière cutanée (30 % supérieure) après 72 heures et une meilleure récupération de l'érythème après 24 heures d'exposition UV. (20) (22)

3.5) Le stress

Le stress psychologique augmente l'activité des radicaux libres dans l'organisme, provoquant ainsi un stress oxydatif. Ce déséquilibre conduit au vieillissement cellulaire et donc à un vieillissement prématuré de la peau, comme vu précédemment.

De plus, la réponse au stress entraîne une augmentation des glucocorticoïdes, qui perturbent la production et la dégradation du collagène, des protéoglycanes et de l'élastine, composants essentiels de la peau.

En conséquence, la peau perd de son élasticité et de sa fermeté, les rides et ridules apparaissent plus rapidement, le teint devient terne et des taches pigmentaires peuvent se former.

Le stress va également entraîner un déséquilibre de la barrière cutanée et affaiblit le film hydrolipidique qui n'assure plus son rôle de bouclier. Lorsque le film hydrolipidique est altéré, l'eau naturellement contenue dans l'épiderme s'évapore plus rapidement, la peau devient sèche et sujette aux démangeaisons.

Le stress est à l'origine d'une altération du teint; il induit la libération de nombreuses hormones telles que l'adrénaline, l'ocytocine et la vasopressine.

Chacune de ces hormones déclenche des réactions en chaîne dans l'organisme et le tissu cutané.

Selon le type de stress, ces hormones peuvent provoquer une vasoconstriction cutanée, ce qui affecte la microcirculation qui nourrit les cellules de la peau, rendant le teint plus pâle et grisâtre.

La peau fine du contour des yeux rend le sang et la lymphe stagnants très visibles, ce qui accentue les cernes et peut même créer des poches sous les yeux.

Dans d'autres situations, le stress provoque au contraire une vasodilatation, augmentant le diamètre des vaisseaux sanguins de la peau et le visage devient alors plus rouge avec apparition de plaques. (20) (23)

3.6) L'activité physique

La pratique régulière d'une activité physique a un impact significatif sur le vieillissement de la peau : il améliore l'élasticité de la peau et renforce sa structure en épaississant la couche dermique et en stimulant la production de collagène. Ces modifications contribuent à une apparence plus jeune et plus ferme de la peau. De plus, l'augmentation de la circulation sanguine due à l'exercice permet d'apporter plus d'oxygène et de nutriments aux cellules cutanées, ce qui favorise un teint unifié. L'exercice physique aide également à réduire le stress et à améliorer la qualité du sommeil, deux facteurs essentiels pour maintenir une peau saine et réduire les signes du vieillissement, comme vu précédemment.

En somme, intégrer une routine sportive régulière peut non seulement améliorer l'état de santé général, mais aussi ralentir le processus de vieillissement cutané. (20) (24)

PARTIE II : LE RETINOL

I. Présentation de la molécule

1) Présentation de la molécule et de ses propriétés chimiques

Le rétinol est une molécule qui fait partie de la famille des rétinoïdes, les dérivés de la vitamine A. Aussi appelé la vitamine A préformée ou Vitamine A alcool dont la formule chimique brute est $C_{20}H_{30}O$, c'est la forme de base de la vitamine A. Le rétinol est donc par définition la vitamine A. Il est d'ailleurs la référence de mesure de l'activité des autres dérivés de la vitamine A avec l'unité de mesure ER (équivalent rétinol).

La structure du rétinol comprend donc un noyau cyclique appelé cycle cyclohexène, attaché à une chaîne latérale isoprénique. Le groupe principal est un groupe alcool (hydroxyle) attaché au cycle, d'où le nom "rétinol". Cette fonction alcool est essentielle pour son activité biologique, notamment pour sa capacité à être converti en acide rétinoïque dans le corps dont nous détaillerons les effets dans les parties suivantes.

Le rétinol est une molécule liposoluble, ce qui signifie qu'il est soluble dans l'huile et les graisses mais pas dans l'eau.

Concernant sa stabilité, c'est une molécule qui est sensible à l'oxydation, à la lumière mais aussi à la chaleur qui pourraient entraîner sa dégradation et sa perte d'efficacité.

Ces propriétés vont donc avoir une influence considérable sur son mode d'administration et sa formulation notamment dans les produits cosmétiques. (24) (26) (27)

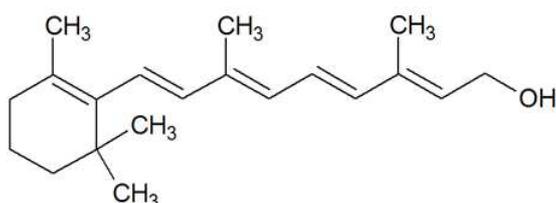


Figure 5 : Structure chimique du rétinol (25)

2) Une molécule indispensable à notre organisme

La vitamine A est une vitamine indispensable au bon fonctionnement de notre organisme. En effet, elle intervient dans la fonction immunitaire, la vision, la reproduction et le développement embryonnaire ainsi que dans la croissance cellulaire et l'intégrité tissulaire puisque c'est un anti-oxydant puissant qui aide à protéger les cellules des dommages causés par les radicaux libres.

L'apport nécessaire en vitamine A est assuré par l'alimentation, principalement par des sources animales comme le foie, les produits laitiers ou l'huile de poisson, mais il existe également des sources végétales. En effet, les caroténoïdes comme le bêta-carotène (pro vitamine A), retrouvée bien sûr dans la carotte mais aussi dans les poivrons rouges, les épinards, la patate douce ou encore la mangue présentent une formule chimique très proche du rétinol ; ce sont des pro-vitamines A qui pourront donc être converties par le corps en vitamine A active. (24) (26) (27)

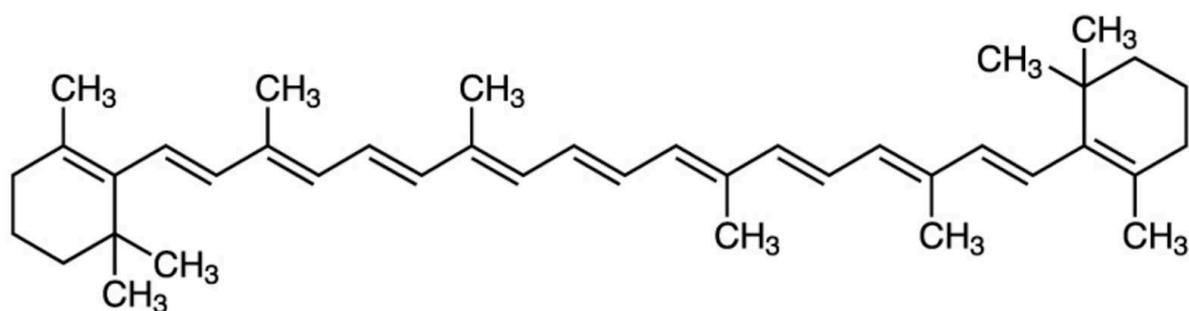


Figure 6 : Structure chimique du bêta-carotène (pro vitamine A) (28)

3) Biochimie et physiologie

3.1) Conversions métaboliques des rétinoïdes

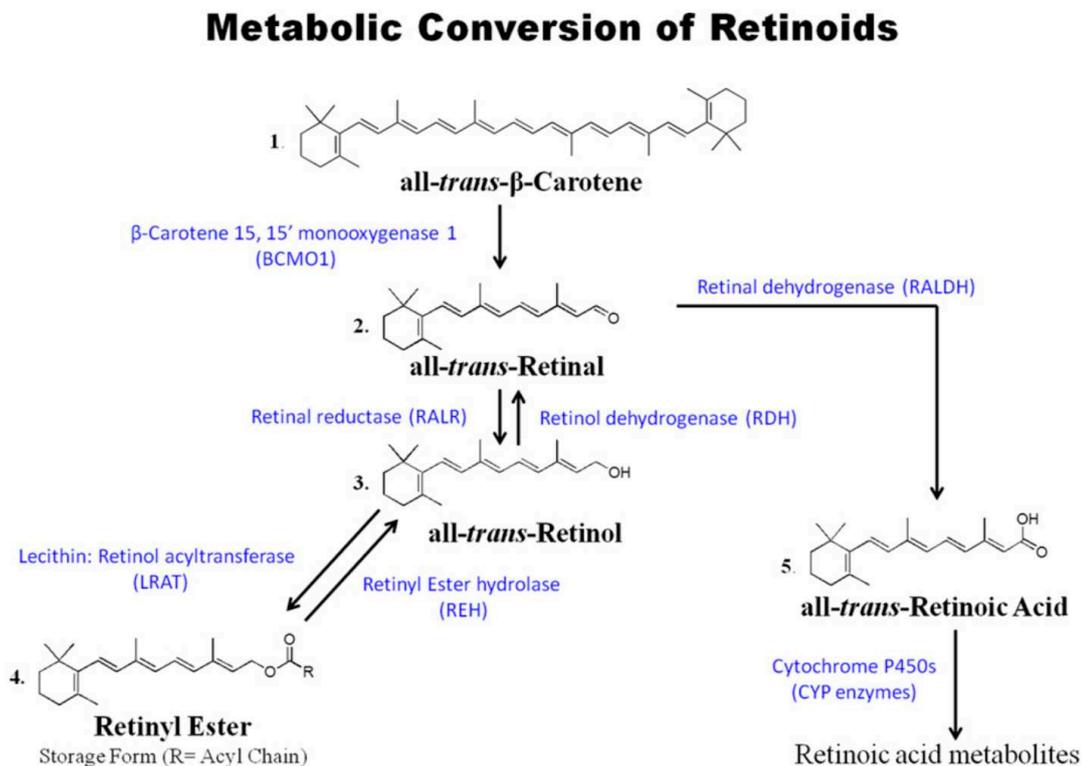


Figure 7 : Schéma de la conversion métabolique des rétinoïdes (31)

L'apport en vitamine A peut se faire via différents dérivés, qui peuvent être convertis entre eux métaboliquement pour permettre par exemple des formes de stockage de la vitamine A, son transport et son action auprès des tissus consommateurs.

Le bêta-carotène, une fois absorbé par les cellules épithéliales intestinales, va pouvoir être oxydé et hydrolysé en rétinal par l'enzyme BCMO. Ce rétinal peut donner naissance au rétinol sous l'action de la rétinol réductase, ou bien à l'acide rétinoïque sous l'action de la rétinol déshydrogénase.

L'oxydation du rétinal en acide rétinoïque est une réaction irréversible; une fois ce métabolite formé, il va être pris en charge par les cytochrome P450 pour former des métabolites transcriptionnellement actifs.

En revanche, la réduction de rétinol en rétinol est une réaction réversible ; le rétinol peut être oxydé en rétinol sous l'action de la rétinol déshydrogénase.

En parallèle, il peut également être soumis à l'action de la lecithine rétinol acétyltransférase et permettre la synthèse d'esters de rétinyl qui pourront eux aussi être transformés en rétinol sous l'action de la rétinyl ester hydrolase. (29) (31)

3.2) Métabolisme

Absorption et métabolisme au niveau de l'intestin

L'apport en vitamine A se fait via l'alimentation, sous forme d'esters rétinyl ou de rétinol dans les produits d'origine animale, et sous forme de caroténoïdes provitaminiques essentiellement dans les produits d'origine végétale.

Leur absorption va se faire au niveau du pôle apical des entérocytes, via un processus passif pour les caroténoïdes et actifs pour les rétinol.

Une fois à l'intérieur des entérocytes, les rétinol et caroténoïdes vont subir une suite de réactions enzymatiques avant d'être excrétés au niveau basal de la cellule.

Le rétinol va tout d'abord être estérifié pour donner des esters rétinyl, qui pourront être couplés avec une protéine de transport, la CRBP II (cellular retinol binding protein II). Cette protéine va assurer leur transport jusqu'au pôle basal de la cellule, où ils pourront être incorporés au chylomicrons.

Le béta-carotène lui va être soit converti en rétinol qui permettra la formation de rétinol soit incorporé tel quel dans les chylomicrons, avec les graisses alimentaires.

Les esters rétinyl et le béta-carotène vont donc être excrétés au niveau du pôle basal de l'entérocyte via les chylomicrons qui vont passer dans le système lymphatique pour rejoindre la circulation sanguine. (29) (31) (32)

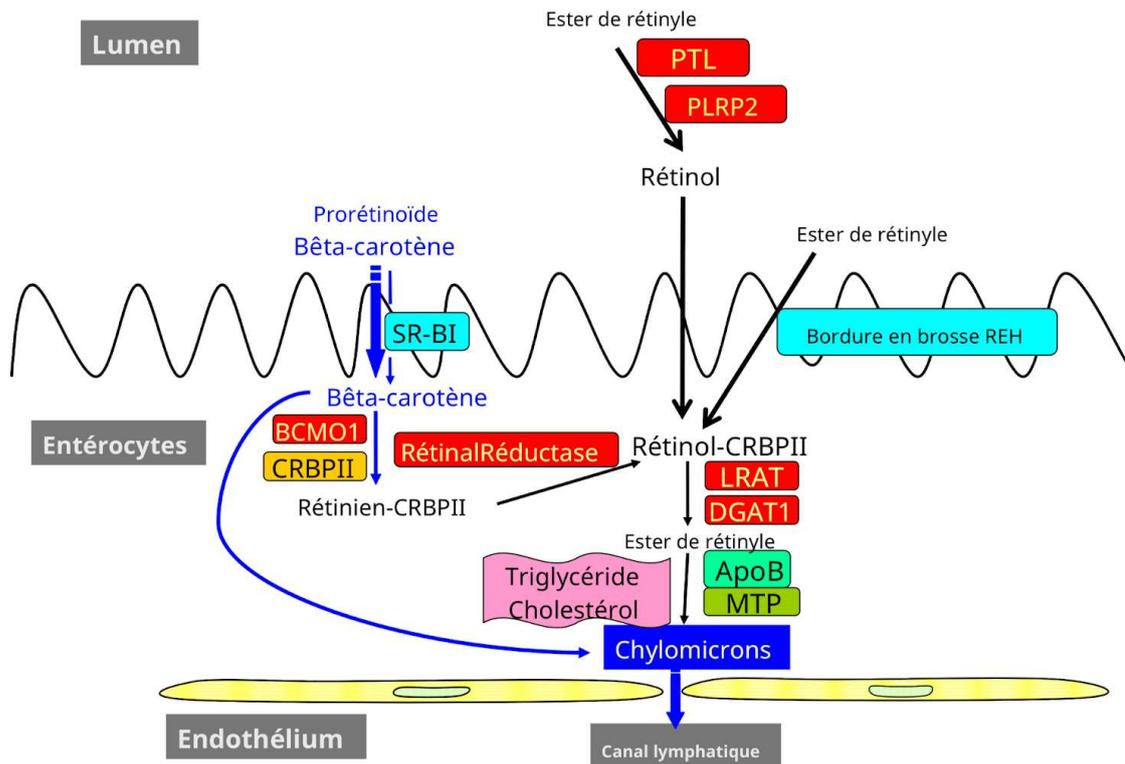


Figure 8 : schéma général de l'absorption et du métabolisme des rétinoïdes alimentaires dans l'intestin (32)

Stockage au niveau du foie

Après être entrés dans la circulation générale, les chylomicrons vont subir un processus de remodelage qui va entraîner la formation de restes de chylomicrons, contenant toujours les esters rétynyl. Ces restes vont pouvoir alors être absorbés par les hépatocytes, au sein desquels les esters rétynyl vont à nouveau être hydrolysés en rétinol. Le rétinol va alors être transféré aux cellules étoilées hépatiques (CSH); c'est ici que le rétinol va être stocké sous forme d'esters. Le stockage concerne entre 65 et 75% des rétinoïdes provenant de l'alimentation; les 25 à 33% restants vont être directement fournis aux tissus périphériques.

Ce transfert hépatique se produit principalement en période d'apport suffisant ou excessif de rétinoïdes, de sorte que ces réserves puissent être sollicitées et mobilisées en cas de carence en vitamine A. (29) (31) (32)

Mobilisation des réserves hépatiques vers les tissus périphériques

Pour fournir aux tissus périphériques les rétinoïdes nécessaires au maintien des diverses fonctions biologiques essentielles, la mobilisation nécessite que l'ester de rétinyl soit d'abord hydrolysé en rétinol.

Le rétinol est alors renvoyé vers l'hépatocyte où il va être lié par sa protéine de transport spécifique, la RBP (Retinol Binding Protein), qui permet la solubilisation du rétinol et son passage dans la circulation sanguine.

Une fois dans la circulation sanguine, le rétinol-RBP va se complexer à une protéine sérique, la TTR (transthyrétine), qui va permettre au complexe qui est relativement petit d'échapper à la filtration glomérulaire rénale. (29) (31) (32)

Absorption du rétinol par les tissus extra hépatiques

Les tissus extra hépatiques peuvent être approvisionnés en rétinol soit en mobilisant les stocks hépatiques soit via les chylomicrons circulants. Cela va dépendre des besoins des organes périphériques, de la disponibilité et de l'apport en rétinol à un instant T. En effet, à jeun, plus de 95% du rétinol dans la circulation se trouve sous forme de rétinol lié à la RBP tandis qu'à l'état post-prandial, la forme estérifié retrouvé dans les chylomicrons est bien plus élevée et peut prédominer quantitativement sur le rétinol-RBP.

Concernant l'absorption du rétinol-RBP, elle est conditionnée par la fixation du complexe au récepteur STRA6 présent à la surface des tissus périphériques tandis que les esters rétinyl présents dans les chylomicrons circulants vont devoir être hydrolysés en rétinol pour pouvoir être reconnus par le STRA6 et être internalisés. (29) (31) (32)

Métabolisme intracellulaire

Arrivé dans la cellule, le rétinol est pris en charge par une protéine cytosolique, la CRBP1 ou 2 (cellular retinol binding protein de type I ou II). Ce complexe ainsi formé va permettre au rétinol d'être oxydé en acide rétinoïque grâce aux réactions enzymatiques que nous avons vues précédemment.

L'acide rétinoïque est le métabolite actif qui va assurer les fonctions de la vitamine A au niveau du noyau cellulaire. Il est acheminé dans le noyau grâce à une autre protéine de transport, la CRABP1 ou 2 (cellular retinoic acid binding protein de type 1 ou 2).

L'action de l'acide rétinoïque est médié par deux types de récepteurs nucléaires : les RARs (retinoic acid receptors) et les RXRs (retinoid X receptors), ce qui va lui permettre de réguler la transcription de nombreux gènes. (29) (31) (32)

II. Les effets du rétinol sur la peau

1) Les mécanismes d'action du rétinol sur la peau

1.1) Augmentation de l'épaisseur de l'épiderme : stimuler la croissance des kératinocytes épidermiques et des cellules endothéliales cutanées

L'application de rétinol topique sur la peau humaine âgée permet d'augmenter de manière significative l'épaisseur de l'épiderme en stimulant la prolifération des kératinocytes épidermiques et des cellules endothéliales dermiques.

Le facteur de transcription AP-1 joue un rôle majeur dans la prolifération des kératinocytes en réponse aux facteurs de croissance, aux cytokines et à divers stimuli. Ce complexe se compose en grande partie des protéines c-Jun et de c-Fos.

Il a été mis en évidence que le rétinol topique augmente de manière significative l'expression de la protéine c-Jun qui est donc spécifique à l'épiderme, entraînant une augmentation substantielle de l'épaisseur épidermique. En revanche, aucun changement n'a été observé dans l'expression de la protéine c-Fos avec le traitement topique au rétinol.

Le rétinol topique améliore l'activité du facteur de transcription c-Jun spécifique à l'épiderme, stimulant ainsi la prolifération des kératinocytes épidermiques dans la peau et entraîne donc une augmentation de l'épaisseur de l'épiderme. (30)

1.2) Amélioration du microenvironnement cutané de la MEC en favorisant la production de collagène, d'élastine et de fibronectine

Le rétinol a également la capacité de stimuler la production de collagène de type I, la principale protéine de structure de la peau, et d'améliorer l'expression de la fibronectine et de la tropoélastine.

Cela s'explique par sa capacité à augmenter la voie de signalisation TGF- β /CTGF, le principal régulateur de la production de MEC.

Le facteur de croissance TGF- β (Transforming Growth Factor β) stimule la production des protéines de la matrice extracellulaire par les fibroblastes. Il stimule également l'angiogenèse, la chondrogenèse et l'ostéogenèse. Il est impliqué dans le développement embryonnaire normal et dans le processus de cicatrisation. Mais il n'agit pas seul dans ces processus; en effet, le CTGF, facteur de croissance du tissu conjonctif, médie les effets du TGF- β ou agit en synergie avec lui.

Le rétinol est capable d'améliorer la voie TGF- β /CTGF par deux voies indépendantes : l'augmentation de l'expression de TGF- β 1 et de CTGF ainsi que la suppression de la protéine Smad7, qui est un inhibiteur de la signalisation TGF- β . En effet, l'application cutanée de rétinol provoque une augmentation significative de l'expression de l'ARNm TGF- β 1 et une diminution de l'inhibition de Smad7.

En plus de la régulation à la hausse de la voie TGF- β /CTGF, le rétinol réduit considérablement l'expression du gène CCN1 dans la peau naturellement âgée. Le CCN1 est un régulateur négatif de l'homéostasie du collagène en inhibant la voie TGF- β /CTGF et en stimulant l'induction des MMPs (métalloprotéinases matricielles, enzymes impliquées dans la dégradation et le remodelage de la matrice extracellulaire). (33)

1.3) Augmentation de la vascularisation du derme

Le rétinol topique améliore non seulement la production de MEC, mais également le microenvironnement dermique en favorisant l'expansion de la vascularisation par la prolifération de cellules endothéliales dans la peau.

En effet, les kératinocytes épidermiques sont une source importante de facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), un facteur puissant pour favoriser l'angiogenèse.

Dans la peau vieillissante, la diminution de la vascularisation et l'amincissement de l'épiderme sont des facteurs qui contribuent de manière importante à la fragilité de la peau en entravant notamment la cicatrisation des plaies.

L'augmentation de la vascularisation du derme induite par le rétinol améliore le flux sanguin cutané et crée un microenvironnement plus favorable à l'homéostasie de l'épiderme et du derme. (33)

1.4) Amélioration de l'hyperpigmentation

L'hyperpigmentation, caractérisée par l'assombrissement de certaines zones de la peau en raison de la production excessive de mélanine, est une préoccupation cosmétique courante qui touche un large panel d'individus. Cette condition est souvent associée à des dommages causés par le soleil ainsi qu'à des changements liés à l'âge.

Le rétinol permet d'améliorer cet état principalement grâce à la capacité de l'acide rétinoïque à impacter l'expression des gènes et la différenciation cellulaire, ce qui va jouer sur la mélanogenèse et la distribution de la mélanine.

En premier lieu, il va permettre la régulation de la production de mélanine en régulant l'activité de la tyrosinase, une enzyme clé dans la synthèse de la mélanine. On observe alors une réduction de la production de mélanine et de son transfert aux kératinocytes.

Ensuite, il va entraîner l'accélération du renouvellement cellulaire ce qui va aider à exfolier les cellules pigmentées, révélant une peau moins pigmentée en dessous.

Enfin, et comme nous avons pu le voir précédemment, le rétinol permet de stimuler la production de collagène, ce qui permet d'améliorer la texture de la peau, d'atténuer l'apparence des lésions pigmentées et favoriser un teint jeune.

En tant que tel, le rétinol est devenu un allié puissant dans la lutte contre l'hyperpigmentation. (33)

2) Études cliniques et histologiques montrant les effets du rétinol sur le vieillissement cutané

2.1) Etude des propriétés anti-âge du rétinol sur la peau humaine naturellement vieillie in vivo

Objectif de l'étude

En 2017, The International Journal of Cosmetic Science publie une étude visant à démontrer les propriétés anti-vieillessement du rétinol dans le vieillissement naturel de la peau in vivo. Cette étude est menée par les chercheurs Yuan Shao, Tianyuan He, Gary J. Fisher, John J. Voorhees, et Taihao Quan. (34)

Méthodes

Pour cela, les chercheurs ont utilisé des échantillons de peau prélevés par biopsie sur 12 sujets âgés de 70 à 82 ans en bonne santé. La peau ayant été préalablement traitée par voie topique avec 0,4 % de rétinol pendant sept jours, en occlusion, à l'abri de la lumière. (34)

Résultats

➔ Augmentation de l'épaisseur épidermique et la vascularité cutanée par la prolifération des kératinocytes épidermiques et des cellules endothéliales cutanées. (34)

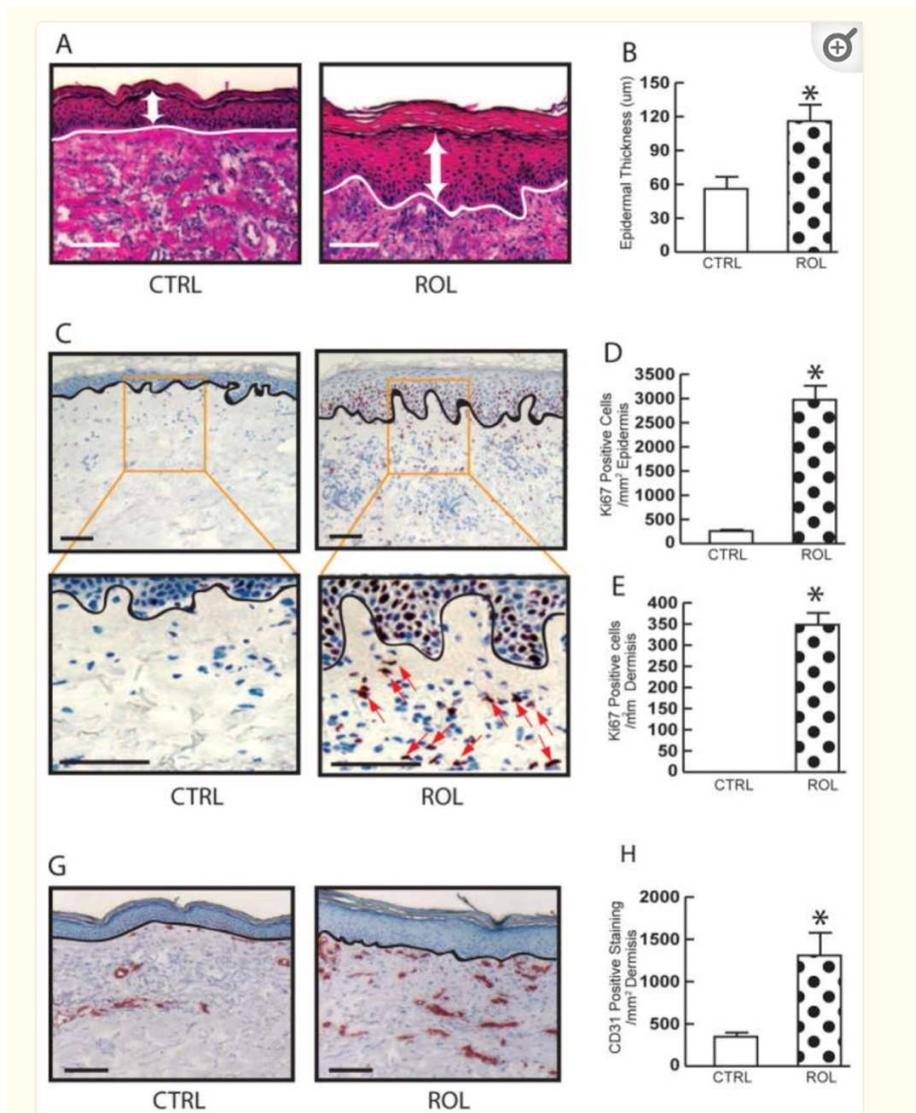


Figure 9 : Études histologiques des effets du rétinol sur le vieillissement cutané : augmentation de l'épaisseur de l'épiderme et de la vascularité cutané (34)

- Les analyses morphométriques quantitatives ont révélé que l'épaisseur épidermique était multipliée par 2,1 par le traitement au rétinol (figure 9 A et B).
- La prolifération des kératinocytes, évaluée par immunocoloration, a été multipliée par 12. (Figure 9 D).
- En plus des changements épidermiques, il a été mis en évidence que la prolifération des cellules stromales cutanées a considérablement été augmentée (Figure 9 C et E).
- L'augmentation de la proéminence des vaisseaux sanguins a également été mise en avant grâce à l'immunocoloration CD31, un marqueur des cellules endothéliales (Figure 9 G).
- Les analyses quantitatives ont révélé que la formation des vaisseaux sanguins était multipliée par 3,8 dans la peau humaine âgée traitée au rétinol (figure 9 H).

Ensemble, ces données indiquent que le rétinol topique augmente l'épaisseur épidermique et l'angiogenèse cutanée. Pour cela, il stimule la prolifération des kératinocytes épidermiques et des cellules endothéliales cutanées, dans la peau humaine âgée.

➔ **Amélioration du microenvironnement cutané en stimulant l'expression du collagène de type I, de la fibronectine et de la tropoélastine dans la peau humaine âgée in vivo** (34)

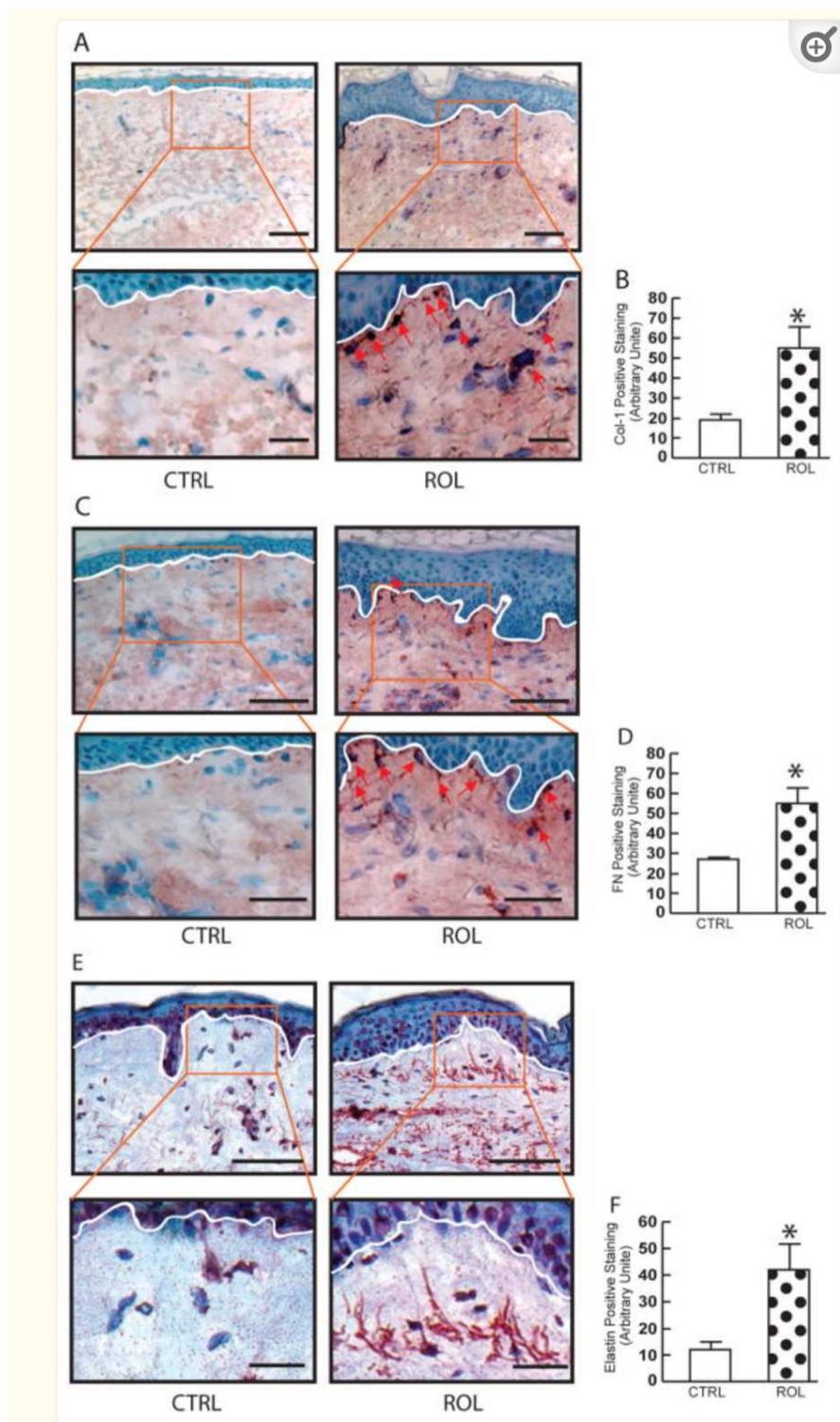


Figure 10 : Études histologiques des effets du rétinol sur le vieillissement cutané : stimulation de l'expression du collagène de type I, de la fibronectine et de la tropoélastine (34)

Comme le derme mince est une caractéristique importante du derme de la peau âgée, les chercheurs ont analysé l'expression des principales protéines du microenvironnement cutané par immunohistochimie.

Par rapport à la peau âgée non traitée, la coloration au collagène de type I (la principale protéine structurelle de la peau) est largement plus importante sur les échantillons de peau traités au rétinol. (figure 10 A).

L'analyse quantitative a indiqué que la quantité de coloration était multipliée par trois par le traitement topique par rétinol (figure 10 B).

En plus du collagène de type I, le traitement a considérablement augmenté l'expression de la fibronectine (Figure 10 C) et de la tropoélastine (précurseur de l'élastine) (Figure 10 E).

La quantification a indiqué que la coloration de la fibronectine (Figure 10 D) et de l'élastine (Figure 10 F) était multipliée respectivement par 2,2 et par 4.

➔ **Augmentation de l'expression du facteur de transcription c-Jun spécifique à l'épiderme** (34)

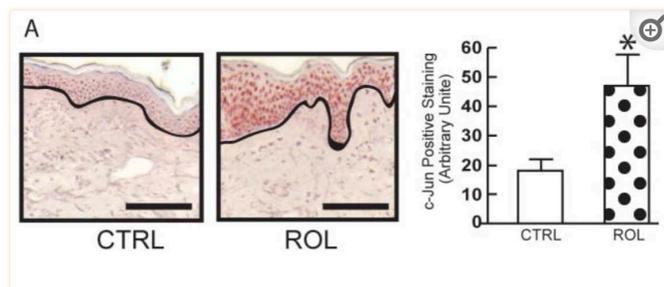


Figure 11 : étude de l'expression de C-Jun après traitement au rétinol (34)

Les chercheurs ont également étudié la prolifération des kératinocytes dans la peau humaine âgée. Il a été rapporté que le facteur de transcription AP-1 joue un rôle majeur dans la prolifération des kératinocytes en réponse aux facteurs de croissance, aux cytokines et à divers stimuli.

Comme le complexe AP-1 est en grande partie composé de c-Jun/c-fos, ils ont examiné l'expression des protéines c-Jun et c-Fos dans la peau humaine âgée après le traitement topique.

On constate très clairement l'augmentation de la coloration de la protéine c-Jun, spécifique à l'épiderme (Figure 11) avec une épaisseur épidermique significative.

Les analyses quantitatives ont révélé que la coloration positive c-Jun était multipliée par 2,3 dans la peau humaine âgée traitée par rétinol (Figure 11).

En revanche, aucun changement de l'expression de la protéine c-Fos n'a été observé par le traitement topique au rétinol.

Ces données suggèrent que le rétinol topique augmente le facteur de transcription c-Jun spécifique à l'épiderme, qui à son tour entraîne la prolifération des kératinocytes épidermiques dans la peau humaine âgée.

➔ Augmentation de la voie de signalisation TGF- β /CTGF (34)

Les chercheurs ont également exploré les mécanismes potentiels par lesquels le rétinol stimule la production de matrice extracellulaire (MEC) dans la peau humaine âgée.

Pour cela, ils ont coloré les fibroblastes dermiques (principales cellules productrices de MEC) avec un marqueur de l'activation des fibroblastes et ont pu observer une augmentation de la coloration dans les échantillons traités au rétinol. Les analyses quantitatives ont révélé que la coloration était multipliée par 3,8 dans la peau traitée par rétinol, ce qui suggère que le rétinol permet l'activation des fibroblastes dermiques.

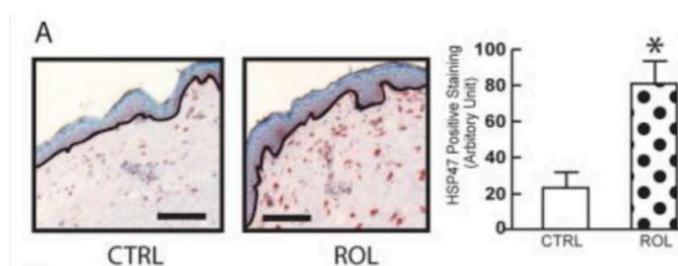


Figure 12 : activation des fibroblastes par traitement au rétinol (34)

Les chercheurs se sont penchés sur l'implication possible de TGF- β et CTGF dans l'augmentation de la production de MEC par le rétinol topique, des facteurs de croissance impliqués dans la production des protéines de la MEC.

Pour tester cette possibilité, ils ont tout d'abord examiné l'effet du rétinol topique sur les composants de la voie CTGF/TGF- β tels que les récepteurs TGF- β , les ligands et les protéines Smads (Famille de protéines intracellulaires intervenant dans la transduction du signal du facteur de croissance TGF- β), et ont constaté une augmentation significative de l'ARN messager du TGF- β 1 et une baisse de l'inhibiteur Smad7.

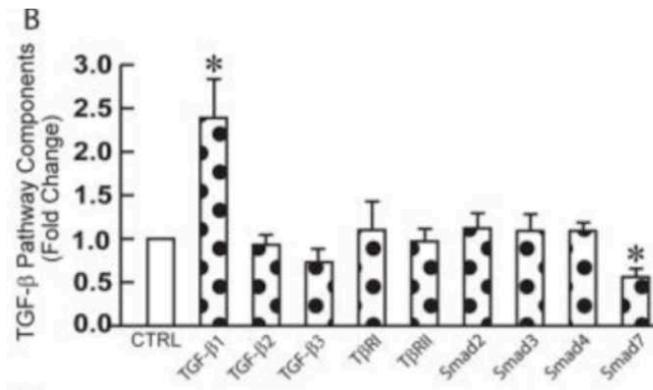


Figure 13 : augmentation de l'ARNm du TGF-β1 et baisse de Smad7 après traitement au rétinol (34)

Pour appuyer ces résultats, ils ont réalisé une immunocoloration de TGF-β1 et de CTGF; ils ont pu observer une coloration intense du TGF-β1 (Figure 14 C) et du CTGF (Figure 14 D) ; en effet la quantification révèle que la coloration cutanée du TGF-β1 (Figure 14 C) et du CTGF (Figure 14 D) était multipliée respectivement par 3,1 et par 2,8, après le traitement topique par rétinol.

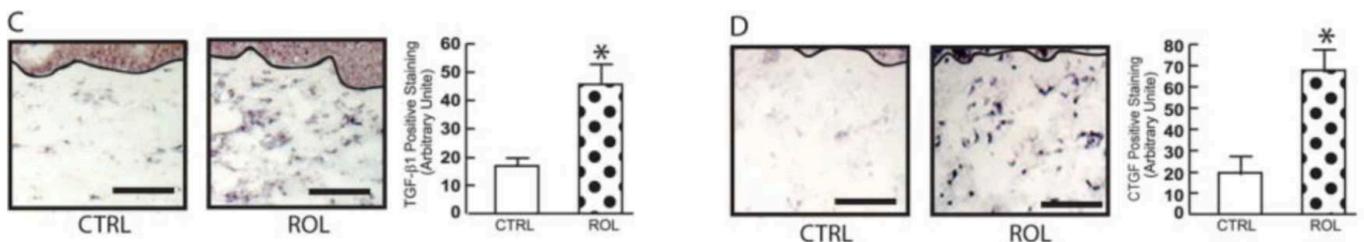


Figure 14 : immunocoloration de TGF-β1 et CTGF (34)

Une analyse par northern blot a également été réalisée, et a en outre confirmé que la transcription du TGF-β1 (figure 15 E) et du CTGF (figure 15 F) était multipliée respectivement par 2,6 et par 3,8 après le traitement topique.

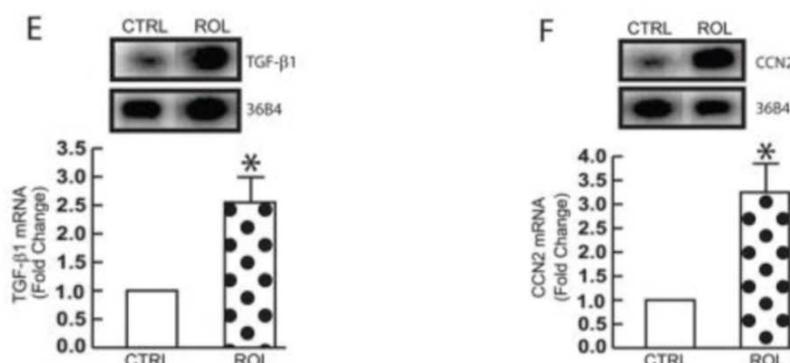


Figure 15 : analyse par northern blot de la transcription du TGF-β1 et du CTGF (34)

Ils ont également pu confirmer que le traitement par rétinol réduisait significativement l'ARNm de Smad7 (Fig. I) ainsi que la protéine Smad7 elle-même (Fig. J), qui est un inhibiteur puissant de la signalisation TGF- β .

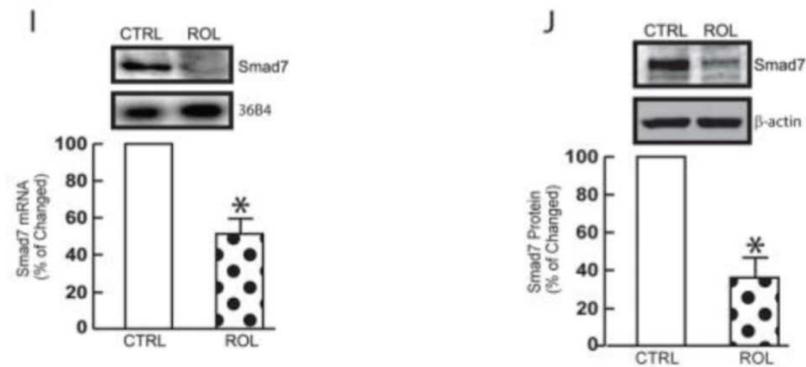


Figure 16 : quantification de l'ARNm de Smad7 et de Smad7 (34)

Ces données suggèrent que le rétinol topique stimule la production dermique de fibroblastes par régulation à la hausse de la voie TGF- β /CTGF dans la peau humaine âgée.

➔ **Augmentation du dépôt de collagène mature** (34)

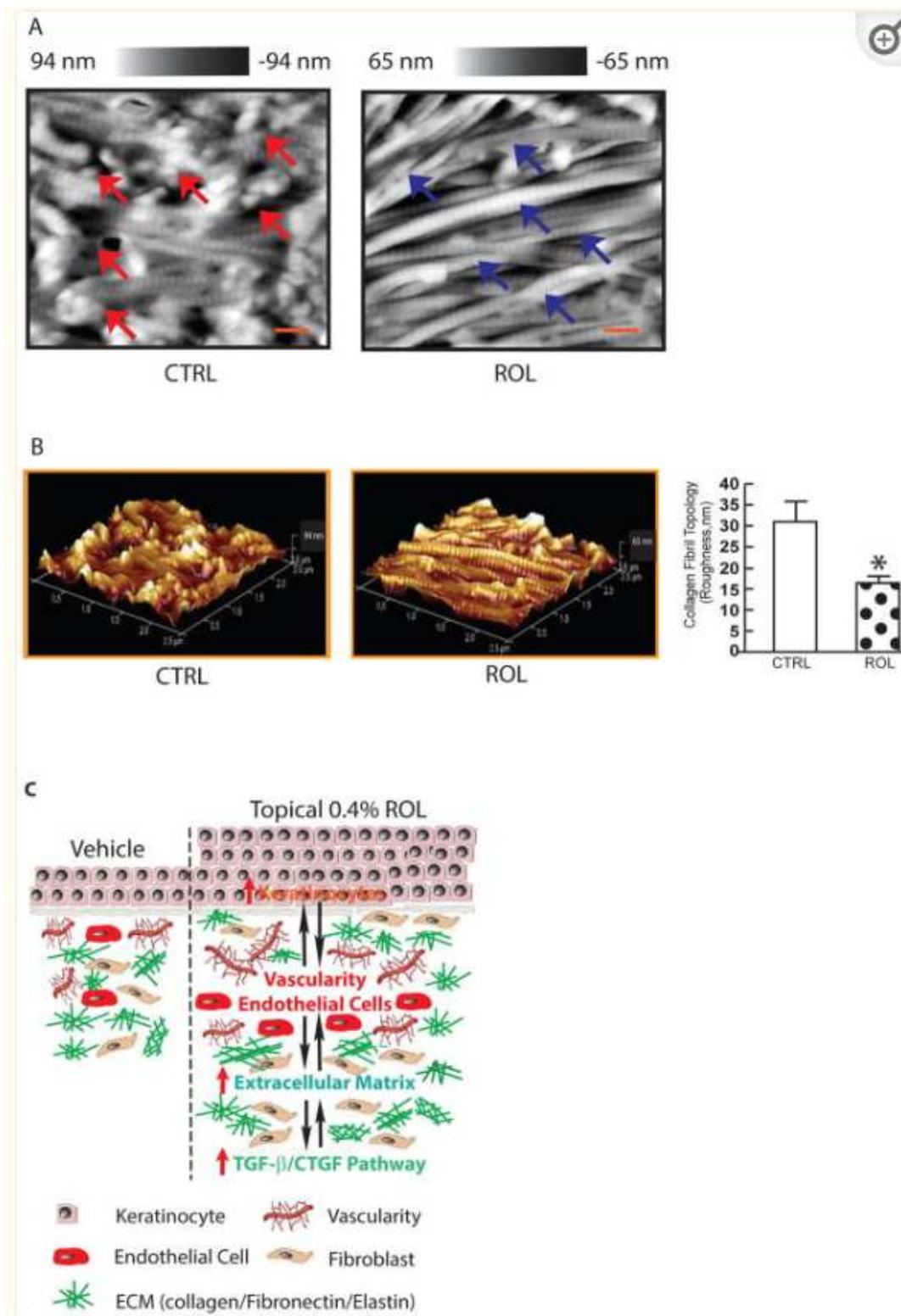


Figure 17 : étude des effets du rétinol sur le collagène cutané (34)

À travers leur étude, les chercheurs ont pu constater que le rétinol est capable de stimuler la production de collagène, mais ils se sont également penchés sur la

structure nanométrique des fibrilles de collagène et la topologie de surface par microscopie à force atomique (AFM).

Dans la peau non traitée par rétinol, les fibrilles de collagène apparaissent désorganisées et fragmentées (figure 17 A), tandis que dans la peau traitée par rétinol topique ils ont pu observer des faisceaux très organisés et denses de fibrilles de collagène. *(Les flèches bleues indiquent des fibrilles de collagène intactes et les flèches rouges indiquent des fibrilles de collagène endommagées).*

Les images topographiques tridimensionnelles de l'AFM ont en outre indiqué que le derme de la peau non traitée par rétinol était beaucoup plus rugueux et inégal (figure 17 B) que le derme âgé traité au rétinol qui apparaissait lisse et aplati (Figure 17 B).

L'analyse quantitative des données de l'AFM a indiqué que la rugosité moyenne (une mesure de l'organisation de la fibrille) des fibrilles de collagène dermique dans la peau âgée traitée par rétinol est 48 % inférieure à celle du derme de la peau non traitée par rétinol (figure 17 B, 16 nm vs. 31 nm).

Conclusions (34)

Ces travaux mettent en évidence que le rétinol topique augmente l'épaisseur épidermique en stimulant la prolifération des kératinocytes via l'augmentation du facteur de transcription c-Jun, spécifique à l'épiderme.

Le rétinol est aussi capable d'améliorer la voie TGF- β /CTGF avec l'augmentation de l'expression de TGF- β 1/CTGF et la suppression de la protéine Smad7 (inhibiteur de la signalisation TGF- β), ce qui lui permet d'**augmenter la production de MEC** qui implique la voie TGF- β /CTGF dans le derme.

En parallèle, il permet également de réguler l'homéostasie cutanée puisque la voie TGF- β /CTGF est le principal régulateur de l'homéostasie de la MEC.

Il permet en outre d'**augmenter la formation de vaisseaux sanguins dermiques** en stimulant la prolifération des cellules endothéliales et la production de MEC en activant les fibroblastes.

Ces travaux montrent donc très clairement que l'application topique de 0,4 % de rétinol sur la peau humaine âgée entraîne des changements cutanés remarquables dans l'épiderme et le derme.

En parallèle, il a été démontré qu'une production accrue de MEC cutanée stimule la prolifération des cellules endothéliales.

Les chercheurs proposent donc comme conclusion de leurs travaux, que le couplage de la prolifération des kératinocytes, des cellules endothéliales et de l'activation des fibroblastes dermiques forme un environnement auto-exerçant, ce qui pourrait expliquer les effets anti-âge remarquables du rétinol sur la peau humaine âgée.

2.2) Etude de l'amélioration multiforme du photovieillissement cutané par le rétinol et de l'irritation cutanée associée à son application

Objectif de l'étude ⁽³⁵⁾

L'étude, publiée dans « *the international journal of cosmetic science* » en 2022, a pour but de comparer l'efficacité du rétinol à 0,1%, 0,3% et 1% en application locale dans le remodelage de l'architecture cutanée dans une étude d'irritation cutanée in vivo expérimentale, et de déterminer la tolérance des formulations les plus efficaces lorsqu'elles sont utilisées dans une étude à doses progressives quotidiennes.

Méthodes ⁽³⁵⁾

Deux études ont donc été réalisées en parallèle pour analyser ces deux points : la capacité du rétinol à améliorer les signes du photovieillissement et l'irritation cutanée causée par l'application de ce même produit.

➔ Etude de tolérance des consommateurs

Des femmes en bonne santé âgées de 35 à 70 ans et présentant une peau photovieillie, avec des rides au niveau du visage et une pigmentation du teint inégale ont été recrutées pour une étude de tolérance des consommateurs à domicile de six semaines (n=218).

L'étude a été réalisée au Royaume-Uni entre juillet 2019 et mars 2020. D'autres critères d'éligibilité comprenaient le fait de ne pas avoir utilisé de produits contenant du rétinol pendant au moins trois mois avant l'étude et d'être un utilisateur régulier de crèmes de jour contenant un facteur de protection solaire et de crèmes de nuit.

Dans le 1er groupe, les participantes ont appliqué une formulation contenant 0,3 % de rétinol, tandis que dans le 2eme groupe elles ont appliqué une formulation contenant 1 % de rétinol.

Les participantes étaient tenues d'appliquer les produits au rétinol à la maison sur l'ensemble du visage, en évitant la zone délicate des yeux et des lèvres, le soir uniquement, et chaque application équivalant à environ 0,3 ml de produit.

Chaque application était suivie d'une crème hydratante, qui a été appliquée tous les soirs de l'étude même lorsque le rétinol n'était pas appliqué. Une crème avec une

protection solaire a également été appliquée chaque matin de l'étude pour réduire le risque de photosensibilité, conformément aux instructions d'utilisation recommandées pour les formulations de rétinol à haute concentration et pour garantir la sécurité des participants pendant l'étude.

➔ Etude des effets du rétinol sur le photovieillissement

En parallèle, cinq volontaires sains photovieillis âgés de 66 à 84 ans ont été recrutés pour appliquer des produits à base de rétinol sous occlusion sur leur avant-bras, et des biopsies cutanées ont été obtenues après 12 jours. Les effets des différentes concentrations de rétinol, et d'un véhicule témoin sur les principaux biomarqueurs épidermiques et dermiques de la prolifération cellulaire et du remodelage dermique ont été comparés à ceux observés à une région non traitée.

L'immunohistochimie a été utilisée pour la détection d'un panel de biomarqueurs associés au vieillissement cutané ou au photovieillissement afin d'observer des altérations de l'expression tissulaire au sein de l'épiderme et du derme suite à un traitement topique.

L'analyse des biomarqueurs a été réalisée sur des sections colorées, au moins six mesures de la profondeur épidermique ont été effectuées sur chaque coupe.

Résultats⁽³⁵⁾

➔ Etude des effets du rétinol sur le photovieillissement

Pour étudier l'effet du rétinol sur la structure de la barrière épidermique, un immunomarquage de la filaggrine et de l'antigène KPRP (keratinocyte proline-rich protein) a été réalisé.

Il a pu être observé une augmentation visible des dépôts de KPRP au sein de la couche cornée en réponse à toutes les concentrations de rétinol.

Cet antigène est une protéine de la peau riche en proline, impliquée dans la différenciation des kératinocytes.

Une augmentation de la coloration de la filaggrine dépendante de la concentration en rétinol a pu être observée; cette augmentation de la coloration des filaggrine apparaît déjà à la dose de 0,1% de rétinol, et devient significative avec 0,3% et 1% de rétinol.

La filaggrine est une protéine qui se lie aux fibres de kératine dans les cellules épithéliales, et qui joue un rôle majeur dans la résistance mécanique, la photoprotection et l'hydratation des couches supérieures de l'épiderme.

La prise en charge de l'hyperpigmentation a pu être étudiée en analysant en détail la distribution de la mélanine. Une réduction de la couverture de la mélanine a été détectée dans l'épiderme après le traitement, avec une réponse significative à partir du traitement à 0,3% de rétinol.

Les chercheurs ont également réalisé une immunocoloration Ki-67, un antigène marqueur de prolifération cellulaire.

La prolifération des kératinocytes déterminée par l'expression de Ki67 a augmenté en réponse à 0,1% de rétinol, résultat devenu significatif après le traitement avec 0,3%.

Le traitement de la peau photovieillie au rétinol a également induit un épaissement de l'épiderme dose-dépendant.

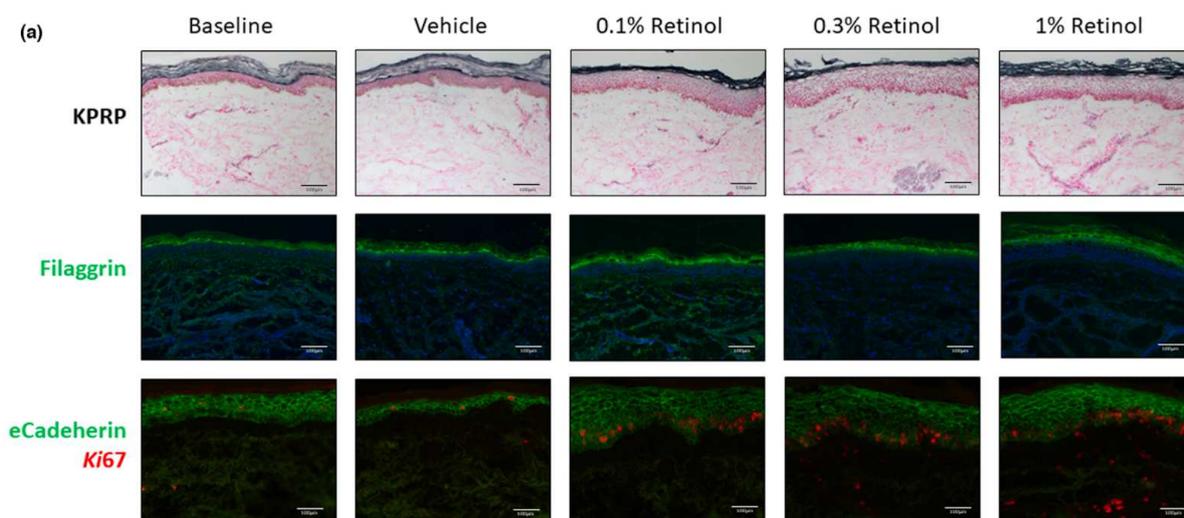


Figure 18 : Immunocoloration de la KPRP, de la filaggrine et de Ki67 au sein de l'épiderme. (35)

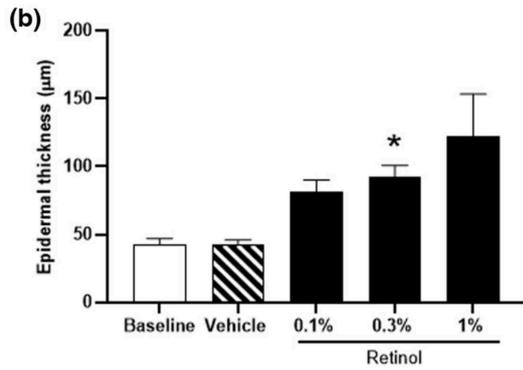


Figure 19 : Quantification de l'épaisseur de l'épiderme (35)

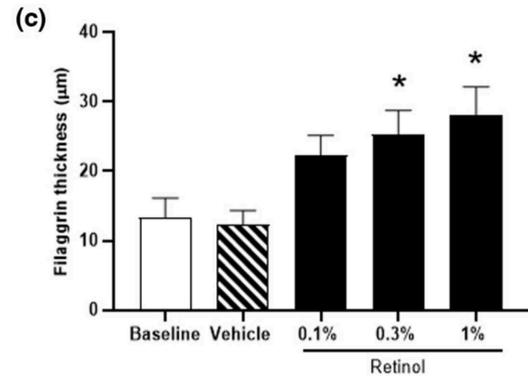


Figure 20 : abondance de la filaggrine dans l'épiderme (35)

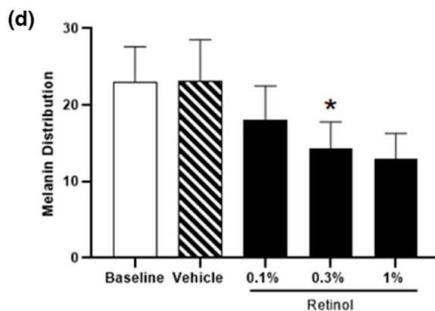


Figure 21 : Distribution de la mélanine dans l'épiderme (35)

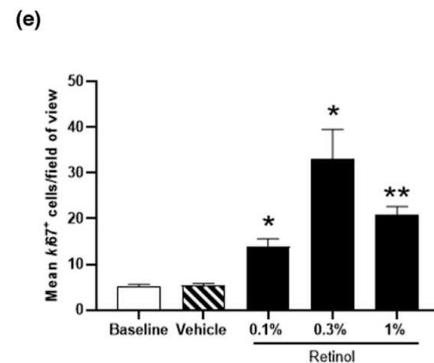


Figure 22 : expression de Ki-67 dans l'épiderme (35)

Après avoir établi que le rétinol influence l'épiderme en induisant la prolifération des kératinocytes (en particulier à des doses plus élevées : 0,3% et 1%), les chercheurs ont étudié le remodelage de composants de la MEC cutanée.

Une immunoloration des microfibrilles a donc été réalisée ainsi que la quantification de leur abondance dans le derme.

L'occlusion de produit à base de 0,1 % de rétinol a entraîné une légère augmentation des microfibrilles par rapport aux valeurs de référence, mais cette augmentation atteint des niveaux significatifs en réponse aux produits contenant 0,3 % et à 1% de rétinol.

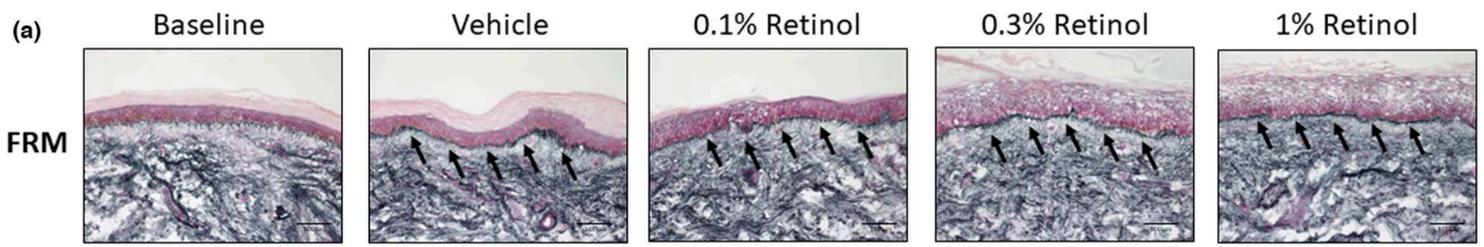


Figure 23 : Images représentatives montrant l'immunocoloration des microfibrilles riches en fibrilline au niveau du derme papillaire. (35)

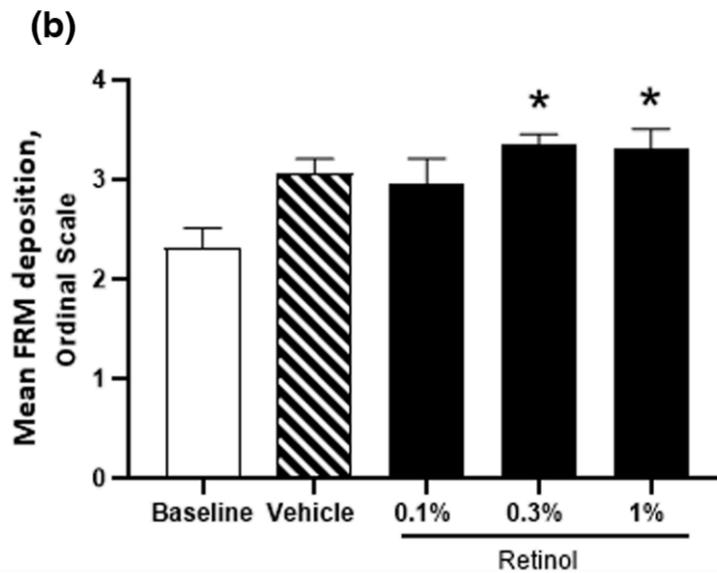


Figure 24 : Quantification du dépôt de microfibrilles riches en fibrilline (35)

➔ Etude de tolérance des consommateurs

Quatre participants n'ont pas réussi à terminer l'étude dans la cohorte de formulation à 0,3 %, contre 23 individus de la cohorte à 1 % de rétinol en raison de problèmes de tolérance déclarés.

Dans la cohorte de rétinol à 0,3 %, 80 des volontaires (69,6 %) n'ont signalé aucune réaction, et 22 autres (19,1 %) n'ont signalé que des réactions légères.

De telles réactions légères ont été considérées comme attendues et tolérables pour un produit cosmétique à base de rétinol en vente libre, sur la base des commentaires des participants, de leur conformité et de l'examen d'un dermatologue. Ces participants ont donc été classés dans le groupe des réactions « tolérables et légères » (88,7 %).

En revanche, seuls 41 volontaires (39,8 %) de la cohorte de 1 % n'ont signalé aucune réaction cutanée après l'application, et 23 autres (22,3 %) ont signalé des réactions légères. Comme auparavant, ce dernier groupe de volontaires a également été classé dans le groupe des réactions « tolérables et légères » (62,1 %).

Dans la cohorte de rétinol à 0,3 %, neuf volontaires (7,8 %) ont déclaré avoir eu une réaction modérée et deux (1,7 %) ont déclaré avoir eu une réaction grave, deux des volontaires (1,7 %) de cette cohorte ayant eu des réactions «non classées» comme aucune information sur la gravité n'a été reçue du participant.

Ces deux volontaires ont été exclus de l'analyse statistique car ils ne pouvaient pas être attribués à un groupe de gravité des réactions.

Les réactions modérées comprenaient des zones étendues de sécheresse ou une peau rouge et douloureuse au toucher. Les réactions graves comprenaient une peau rouge et douloureuse sans contact et des réactions plus persistantes, notamment des lésions cutanées ou des cloques. Cependant, avec la formulation à 1 % de rétinol, 36 volontaires (35 %) ont signalé une réaction modérée et 3 (2,9 %) ont signalé une réaction grave.

Les différences entre les deux cohortes étaient statistiquement significatives avec une tendance à l'amélioration des réactions tolérables et bénignes dans la cohorte à 0,3 % par rapport à la cohorte à 1 % de rétinol.

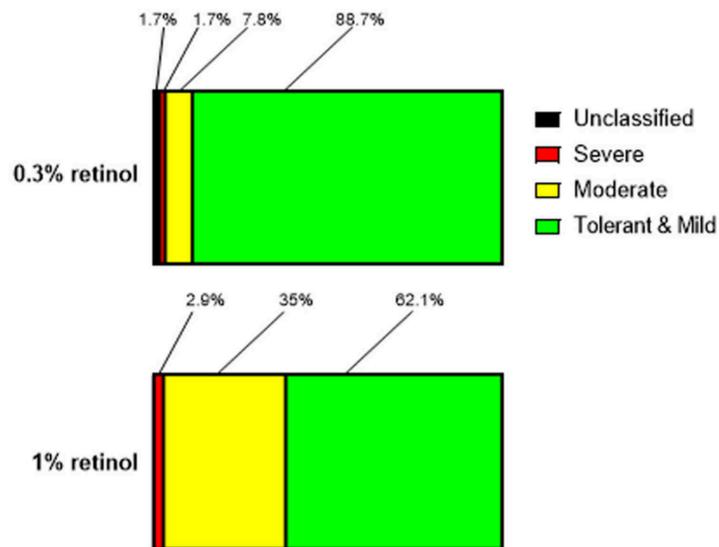


Figure 25 : Profils de tolérance autodéclarées par les consommateurs appliquant des produits à base de 0,3 % (n=115) et 1% (n=103) de rétinol sur le visage sur six semaines. Les données montrent le pourcentage de personnes signalant leurs réactions aux formulations comme étant légères, modérées ou sévères. (32)

Conclusions (35)

À l'aide de ce protocole de test in vivo, il est établi que le rétinol à des concentrations supérieures à 0,1 % induit un remodelage histologique de l'épiderme et du derme photovieilli.

En effet, le traitement par rétinol a induit une augmentation progressive de l'épaisseur épidermique, ainsi que l'expression des protéines de la couche cornée, la filaggrine et le KPRP. Le rétinol à 0.3% et le rétinol à 1% étaient aussi efficaces pour induire la prolifération des kératinocytes dans l'épiderme. Le dépôt de microfibrilles riches en fibrilline a augmenté après un traitement par rétinol à 0.3% et 1%.

Le protocole de test in vivo utilisé ici permet d'évaluer le changement cutané dans un laps de temps relativement court (jusqu'à 12 jours); il s'agit donc d'un outil utile pour évaluer les avantages potentiels d'un produit en développement, avant toute étude clinique à plus long terme.

Concernant la tolérance des concentrations plus élevées (0,3 % et 1 %) de rétinol, cette étude met en évidence que 0,3 % de rétinol est bien mieux toléré que 1 %, avec des réactions moins graves lorsqu'elles se produisent.

Cette étude sur le profil de tolérance à l'utilisation croissante suggère que la concentration de rétinol topique utilisée a une incidence sur la capacité d'une personne à utiliser un produit en vente libre contenant du rétinol, principalement en raison du manque de tolérance.

Une plus grande tolérance à l'égard du rétinol à 0,3 %, comparativement à la formulation à 1 %, était associée à moins de réactions de la peau et à des réactions plus légères. Ces réactions bénignes ont été gérées de manière appropriée par les participants et n'ont pas été considérées comme étant plus graves que celles attendues pour un produit de rétinol actuellement disponible sur le marché des soins de la peau.

De plus, l'analyse des biopsies a révélé que le traitement à 0,3 % de rétinol était comparable à 1 % rétinol en termes de remodelage des composants dermiques de la MEC et induisant des changements épidermiques rapides. Cette bioactivité de 0,3 % de rétinol est combinée avec une amélioration de la tolérance des consommateurs par rapport à 1% de rétinol.

En conclusion, le remodelage épidermique qui se produit suggère que de manière générale, 1% de rétinol entraîne une réponse rapide aux rétinoïdes, tandis que dosé à 0,3% on observe une réponse plus progressive pour des résultats assez similaires.

Etant donné que le rétinol dosé à 0,3% est associé à moins d'effet indésirables et moins de problèmes d'irritabilité cutanée, il sera préférable d'utiliser cette concentration au maximum pour un traitement à long terme, et d'autant plus pour les personnes chez qui la sensibilité au rétinol a déjà été un problème.

Un produit à 1% peut satisfaire la demande des consommateurs pour une amélioration rapide du photovieillissement cutané, mais l'expose à des effets indésirables et plus de complications.

III. Effets indésirables et réglementations françaises et européennes associées

1) L'AFSSAPS et la Commission Européenne

Les produits cosmétiques sont mis en libre circulation dans le marché intérieur européen s'ils sont conformes au règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques et, pour la France, aux dispositions de la loi n° 2014-201 du 24 février 2014 portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union Européenne dans le domaine de la santé. (36)

Le règlement (CE) n°1223/2009 du parlement européen va donc encadrer les produits dits « cosmétiques » pour assurer la sécurité de tout produit mis sur le marché européen.

Il y aura donc un encadrement de l'expérimentation, de la production, des responsabilités, de la libre circulation, du dossier d'information sur le produit, de la surveillance du marché ou encore des mesures d'exécution et sanctions. (36)

Ce règlement présente notamment la liste avec les substances interdites dans les produits cosmétiques ainsi qu'une liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions prévues.

Il se trouve que l'acide rétinoïque figure parmi la liste des substances interdites, mais aucune restriction n'est prévue concernant le rétinol dans les cosmétiques. (36)

En 2010, le rapport de la commission de cosmétologie de l'AFSSAPS (l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a été publié pour évaluer le risque associé à l'utilisation des dérivés de la vitamines A (dont le rétinol) dans les produits cosmétiques. (37)

L'AFSSAPS a été chargée d'évaluer le risque pour l'homme associé à l'utilisation de la vitamine A et de ses dérivés pour les produits cosmétiques. Son objectif est d'informer la Commission Européenne de cette évaluation afin de pouvoir prendre des mesures si nécessaire, niveau européen.

Afin d'assurer l'innocuité de la vitamine A pour l'Homme, le comité scientifique de l'alimentation humaine (SCF) a réalisé en 2002 une évaluation du risque.

Plusieurs effets néfastes liés à une forte exposition à la vitamine A ont alors été identifiés :

- gonflement de la fontanelle des nourrissons
- hépatotoxicité
- effet sur le métabolisme lipidique
- effet sur le métabolisme osseux
- tératogénèse

Suite à cela, le comité a pu proposer des niveaux tolérables d'exposition exprimés en rétinol équivalent. Les niveaux tolérables d'exposition les plus bas retenus concernant les effets tératogène ($> 3000 \mu\text{g RE/j}$) et d'ostéoporose ($1500 \mu\text{g RE/j}$) ont été considérés comme valeurs de références pour l'évaluation du risque de la vitamine A en tant que substance dans les produits cosmétiques.

Une étude menée par le Dr. Nohynek en 2006 sur 24 femmes a démontré que, à la différence de la voie orale, l'exposition cutanée pendant 21 jours n'augmente pas la concentration endogène des rétinoïdes plasmiques. Une réévaluation approfondie, incluant l'analyse statistique des données brutes transmises à l'AFSSAPS, a été réalisée et a confirmé les résultats.

Ainsi, cette étude suggère que l'exposition cutanée à la vitamine A dans les produits cosmétiques n'a pas de capacité à influencer l'exposition globale à cette substance. Il est donc envisageable de l'utiliser dans les produits cosmétiques, à condition que les études fournies sur la tolérance locale permettent de conclure à l'absence d'effets indésirables dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'usage.

(38)

Les études montrent néanmoins des réactions d'intolérance locale se manifestant par de l'irritation, et ceci à des concentrations inférieures à 0,3% en rétinol équivalent. Outre la concentration dans le produit fini de dérivés de vitamine A, il a été conclu que la formulation du produit cosmétique jouait un rôle important dans la survenue des réactions irritatives. Enfin, les études chez l'homme ont montré une absence de potentiel phototoxique à des concentrations jusqu'à 0,15% en rétinol équivalent.

La commission de cosmétologie a donc donné un avis favorable à l'utilisation des dérivés de Vitamine A, dont le rétinol dans les produits cosmétiques jusqu'à la concentration maximale de 0,15% en Rétinol Equivalent. (38)

A noter que la concentration maximale d'utilisation souhaitée par les industriels est de 0,3%.

En 2016, le comité scientifique des consommateurs a conclu que l'utilisation de la vitamine A était sûre, et les 24 et 25 octobre 2022, il rends un avis scientifique révisé concluant que la présence de la vitamine A dans les produits cosmétiques était sûre jusqu'à des concentrations de 0,05 % d'équivalent rétinol dans les lotions pour le corps et de 0,3 % d'équivalent rétinol dans d'autres produits sans rinçage et à rincer.

Et c'est seulement lors de la commission du 3 avril 2024, que le règlement (UE) 2024/996 vient modifier le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'utilisation de la vitamine A dans les cosmétiques. Ce règlement ajoute à la liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions prévues le rétinol, avec comme conditions une concentration maximale de 0,05% d'équivalent rétinol dans les lotions pour le corps et 0,3% d'ER pour les autres produits, à rincer ou sans rinçage. De plus, tous produits cosmétiques contenant du rétinol ou un autre dérivé de la vitamine A doit à présent présenter sur l'étiquetage la mention "contient de la vitamine A. Tenez compte de votre apport quotidien avant son utilisation." (39)

2) Effets indésirables

Lorsqu'il est appliqué localement sur la peau, le rétinol est converti séquentiellement en rétinaldéhyde puis en acide rétinoïque comme nous avons pu le voir précédemment. Il est donc essentiel d'être conscient des effets secondaires potentiels qui s'apparentent à ceux des produits à base d'acide rétinoïque, à savoir irritation cutanée, érythème, desquamation, sécheresse et démangeaison cutanée.

Néanmoins, le rétinol a l'avantage d'induire ces effets indésirables de façon amoindrie par rapport à l'utilisation d'acide rétinoïque directement. Pour cela il faut par contre utiliser un produit contenant un pourcentage de rétinol adapté et respecter les conseils d'application, notamment l'application d'une crème hydratante en

parallèle, se protéger du soleil ou encore limiter les applications à une fois par jour maximum.

L'application de cosmétiques à base de rétinol, même en respectant les conseils d'application, risque de déclencher une irritation cutanée avec une sensation d'inconfort. Comme nous avons pu le voir précédemment dans les conclusions de l'AFSSAPS, il faudrait un produit contenant moins de 0,15% de rétinol pour espérer une innocuité totale. Mais aux vues des études présentées plus haut, l'efficacité pourrait être décevante.

En général, ces effets sont diminués au fil du temps où la peau s'habitue au produit.

IV. Conseils d'utilisation au comptoir

Le rétinol peut être appliqué tous les jours, toutefois, il est préférable de l'utiliser tous les deux à trois jours pour débuter. De même, et surtout pour les peaux les plus sensibles, on préconisera d'appliquer un produit contenant une concentration de rétinol plus faible au début du traitement.

Une fois que la peau s'est habituée au rétinol, il est alors possible de l'utiliser de manière plus fréquente et en concentration plus élevée.

Si une sensation d'inconfort ou d'irritation survient, il est recommandé d'espacer les applications à nouveau, voir de repasser à un produit à plus faible concentration.

Après avoir utilisé du rétinol, il est essentiel d'appliquer une crème riche et très hydratante. Il est possible, en fonction du niveau de sécheresse de la peau, d'appliquer un sérum hydratant avant le rétinol afin de limiter au maximum les sensations de tiraillement et d'inconfort.

Le rétinol s'applique le soir, car les rétinoïdes sont photosensibilisants; c'est à dire qu'ils augmentent la sensibilité de la peau à la lumière, ce qui pourrait entraîner une réaction anormale de la peau comme l'apparition de rougeurs, boutons, plaques, démangeaisons, tâches...

Il est également recommandé d'appliquer une crème avec une protection solaire le matin, mais on préférera stopper l'application du rétinol en période estivale ou de forte exposition au soleil pour éviter toutes réaction.

L'application doit toujours se faire sur une peau propre et sèche ; une peau humide peut entraîner une absorption plus profonde et augmenter les risques d'effets indésirables. On peut conseiller d'appliquer une crème contour de l'oeil en amont pour protéger cette zone où la peau est plus délicate. Le produit à base de rétinol va pouvoir alors s'appliquer en très petite quantité sur l'ensemble du visage et du cou, en évitant le contour de l'oeil et les lèvres. On pourra alors laisser le produit pénétrer dans la peau pendant 20 à 30 minutes pour ensuite appliquer une crème hydratante.

Concernant l'apparition des premiers effets, et bien que le rétinol soit présenté comme un ingrédient puissant, il peut prendre jusqu'à 12 semaines d'utilisation régulière pour obtenir des résultats positifs. Il faut attendre plusieurs semaines pour que la peau s'habitue au produit et y réponde au niveau cellulaire.

Il est possible de constater des résultats dès les deux premiers mois, mais les résultats les plus positifs seront visibles à partir du troisième mois. C'est l'utilisation au long terme qui permettra l'obtention des meilleurs résultats.

Attention, ce produit ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres actifs puissants comme par exemple les produits à base de vitamine C, le peroxyde de benzoyle ou encore les exfoliants chimiques (acides de fruits, acide salicylique...).

Il est important de notifier que les traitements par voie cutanée à base de rétinoïdes (trétinoïne, isotrétinoïne, adapalène, tazarotène) sont contre-indiqués chez la femme enceinte ou planifiant une grossesse depuis 2018. (40)

Concernant le rétinol par voie cutanée, aucune contre-indication n'a été imposée mais par souci de précaution et puisque le rétinol fait partie de la famille des rétinoïdes nous déconseillerons l'utilisation de ce produit chez la femme enceinte et allaitante.

Nous déconseillerons également l'utilisation des produits à base de rétinol chez les personnes ayant une peau très réactive, très sensibles, sujettes à l'eczéma, au psoriasis ou encore à la rosacée.

Après avoir exploré, dans les parties précédentes, les mécanismes du vieillissement cutané et les effets du rétinol sur la peau, il semble pertinent de concentrer notre attention sur un produit particulier qui illustre parfaitement l'application concrète de ces connaissances théoriques. Dans une troisième partie de notre thèse, nous allons donc nous intéresser plus spécifiquement au sérum au rétinol B3 développé par le laboratoire La Roche-Posay. Ce produit représente une innovation dans le domaine des soins anti-âge, combinant les propriétés reconnues du rétinol avec la vitamine B3 (niacinamide) pour offrir un soin ciblé contre les signes du vieillissement cutané. Cette section nous permettra de comprendre comment ce produit s'inscrit dans l'arsenal des soins anti-âge contemporains et contribue à répondre aux attentes des consommateurs en matière d'efficacité et de tolérance.

PARTIE III : Etude du sérum rétinol B3 du laboratoire La roche posay

I) Présentation du sérum

1) Introduction

Le sérum Retinol B3 de La Roche-Posay est un soin anti-âge spécialement formulé pour réduire les rides et améliorer l'élasticité de la peau, tout en convenant aux peaux sensibles. Grâce à une combinaison de rétinol pur et de vitamine B3, il aide à renouveler la surface de la peau tout en apportant une hydratation essentielle et en minimisant les risques d'irritation. Ce sérum est idéal pour ceux qui recherchent un traitement efficace contre les signes visibles du vieillissement tout en préservant la douceur et le confort de leur peau. (41)

2) Principaux ingrédients actifs

Ce sérum associe du rétinol pur et du rétinol à libération progressive, qui permettent une action continue sur la peau tout en minimisant les irritations souvent associées au rétinol. Il contient également de la vitamine B3 (niacinamide), reconnue pour ses propriétés apaisantes et réparatrices, de l'acide hyaluronique qui hydrate en profondeur ainsi que de la glycérine qui permet de renforcer la barrière naturelle. (41)

2.1) Rétinol pur (0,1%) et rétinol à libération progressive (0,2%)

Le rétinol pur et le rétinol à libération progressive sont deux formes de rétinol utilisées dans les produits de soin de la peau, chacune ayant des propriétés distinctes.

Comme nous avons pu le voir dans la partie précédente de cette thèse, le rétinol pur est une forme de vitamine A directement active et efficace pour stimuler le renouvellement cellulaire, augmenter la production de collagène, et réduire les signes de l'âge, tels que les rides et les ridules. Il agit rapidement sur la peau pour améliorer la texture et le teint. Cependant, parce qu'il est très puissant, il peut provoquer des effets secondaires comme des irritations, des rougeurs et des desquamations, en particulier pour les peaux sensibles ou les personnes qui commencent à utiliser du rétinol.

Le rétinol à libération progressive est une forme de rétinol formulée pour être libérée lentement et progressivement dans la peau au fil du temps. Cette libération contrôlée permet d'éviter les pics de concentration qui peuvent provoquer des irritations. En étant absorbé plus doucement, il offre tous les avantages du rétinol pur tout en minimisant les effets secondaires. Cette méthode est souvent préférée pour les personnes à la peau sensible ou qui débutent avec le rétinol.

En combinant du rétinol pur avec du rétinol à libération progressive, on obtient une efficacité optimale avec une meilleure tolérance cutanée. Le rétinol pur commence à agir rapidement pour des résultats visibles tandis que le rétinol à libération progressive assure une action continue et douce tout au long de la journée ou de la nuit, minimisant ainsi les risques d'irritation. Cette synergie permet de maximiser les bienfaits anti-âge du rétinol tout en protégeant la barrière cutanée, ce qui est particulièrement avantageux pour les peaux sensibles. (41)

L'utilisation combinée de ces deux formes de rétinol permet de tirer parti des avantages d'une action rapide et prolongée, tout en minimisant le risque d'effets secondaires.

2.2) Vitamine B3 (Niacinamide) (2%)

Le niacinamide, également connu sous le nom de vitamine B3, est un ingrédient polyvalent largement utilisé dans les soins de la peau en raison de ses nombreux bienfaits.

Il renforce la barrière protectrice de la peau en stimulant la production de céramides, des lipides essentiels qui aident à retenir l'humidité. Il aide donc à maintenir l'hydratation de la peau en améliorant la capacité des cellules à retenir l'eau, ce qui rend la peau plus douce et plus souple.

Cela peut être particulièrement bénéfique pour les peaux sèches ou sensibles, car une barrière cutanée renforcée réduit la perte d'eau transépidermique et protège contre les irritants extérieurs. (41) (42) (43) (44)

Il possède des propriétés anti-inflammatoires qui aident à apaiser les rougeurs et les irritations. Le niacinamide est souvent utilisé dans les produits destinés aux peaux sensibles, sujettes aux rougeurs, ou souffrant de maladies inflammatoires comme l'acné et la rosacée. (41) (42) (43) (44)

Pour les peaux grasses ou mixtes, le niacinamide peut aider à réguler la production de sébum, réduisant ainsi l'apparence des pores dilatés et minimisant la brillance excessive de la peau.

Le niacinamide est efficace pour estomper les taches brunes et les décolorations causées par l'exposition au soleil, l'acné, ou d'autres facteurs. Il inhibe le transfert de mélanine aux cellules de la peau, ce qui aide à uniformiser le teint.

Enfin, en stimulant la production de collagène et d'autres protéines importantes, le niacinamide contribue à améliorer l'élasticité de la peau et à réduire l'apparence des ridules et des rides, offrant ainsi des bienfaits anti-âge.

Il est très intéressant de le combiner avec le rétinol, car ces deux actifs vont agir en synergie sur les signes de l'âge, et la niacinamide va également limiter les effets indésirables dus à l'application du rétinol. (45)

Le niacinamide est considéré comme très sûr et bien toléré par la majorité des utilisateurs, même ceux ayant une peau sensible. (41) (42) (43) (44) (45)

2.3) Glycérine (10%)

La glycérine est couramment utilisée dans les produits topiques en raison de ses propriétés hydratantes. En tant qu'humectant, elle attire l'eau de l'environnement et des couches profondes de la peau vers la surface, aidant à maintenir une hydratation optimale. Elle forme également une barrière protectrice sur la peau, réduisant la perte d'eau transépidermique. Cette propriété est intéressante pour la formulation du sérum rétinol B3 car elle permet également de minimiser les effets potentiellement asséchants du rétinol.

La combinaison de la glycérine avec d'autres actifs du sérum permet de maintenir une hydratation durable et de renforcer la barrière cutanée, ce qui le rend adapté même aux peaux sensibles. (41)

2.4) Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est essentiel pour l'hydratation et la fermeté de la peau, mais sa quantité diminue avec l'âge, ce qui favorise l'apparition de rides et le relâchement cutané. Naturellement présent dans le derme, il agit comme une éponge en retenant l'eau. De nombreux produits cosmétiques et traitements anti-rides intègrent de l'acide hyaluronique pour compenser cette perte et améliorer l'apparence de la peau. (41)

Lorsqu'il est utilisé dans un produit topique, l'acide hyaluronique agit principalement selon deux mécanismes d'action :

- Il va permettre une **hydratation** en retenant l'eau à la surface de la peau, formant une barrière qui prévient la déshydratation. En effet, l'acide hyaluronique est capable de retenir jusqu'à 1 000 fois son poids en eau, ce qui aide à hydrater intensément la peau. Lorsqu'il est appliqué en surface, il forme un film hydratant qui empêche la perte d'eau.
- Il va également avoir un effet **repulpant, redonnant du volume au visage** en pénétrant les couches superficielles de la peau, ce qui va ainsi réduire l'apparence des rides et ridules. Certaines molécules pénètrent plus profondément pour stimuler la production de collagène, repulper la peau et améliorer son élasticité.

Dans un autre temps, l'application d'acide hyaluronique permet donc de renforcer la barrière cutanée, la rendant plus résistante aux agressions extérieures.

De plus, il va favoriser la régénération cellulaire et la cicatrisation, aidant à réparer les dommages cutanés. (46)

En combinant ces actions, l'acide hyaluronique améliore l'hydratation, l'élasticité et l'apparence globale de la peau.

Il est à noter qu'il existe deux types d'acide hyaluronique : l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire et celui de bas poids moléculaire, qui vont avoir des actions distinctes au vu de leur capacité de pénétration.

En effet l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire a de grandes molécules qui restent à la surface de la peau; il va donc former une barrière hydratante et protéger contre la perte d'eau, améliorant l'hydratation et l'apparence de la peau.

L'acide hyaluronique de bas poids moléculaire a de petites molécules qui pénètrent plus profondément dans la peau ; c'est lui qui va aider à repulper et à stimuler la production de collagène, améliorant l'élasticité et réduisant les rides. (46)

Dans le sérum Rétinol B3 de La Roche-Posay, l'acide hyaluronique utilisé est sous forme de sodium hyaluronate, qui est une forme courante d'acide hyaluronique. Cependant, le site de La Roche-Posay ne précise pas explicitement s'il s'agit de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire ou de bas poids moléculaire. Généralement, les formules combinent souvent les deux types pour maximiser l'hydratation en surface et en profondeur, améliorant à la fois l'hydratation immédiate et la fermeté à long terme. (41)

3) Précautions d'emplois et effets secondaires potentiels

Au vu de sa composition, ce produit convient à tous les types de peau, y compris les peaux sensibles. Cependant, les peaux très sensibles doivent commencer par une utilisation moins fréquente et ajuster selon la tolérance.

En effet, comme nous avons pu le voir dans les parties précédentes de cette thèse, le rétinol peut provoquer des effets secondaires comme des rougeurs, des desquamations ou une légère irritation, surtout en début d'utilisation. Même avec un produit conçu pour les peaux sensibles, nous conseillerons de tester la tolérance du produit pour adapter le temps d'intervalle entre les applications.

Concernant son application, il est recommandé de remplir le compte-gouttes de sérum et d'appliquer 3 à 4 gouttes le soir sur le visage et le cou après le nettoyage. Appliquer une crème hydratante après l'utilisation du sérum au rétinol et intégrer un produit SPF dans sa routine du matin.

II) Essais Cliniques internes

Les résultats d'essais cliniques spécifiques pour le sérum Retinol B3 de La Roche-Posay ne sont pas publiés de manière détaillée dans des revues scientifiques ou sur le site du fabricant.

1) Tolérance et sécurité

Les essais cliniques réalisés par La Roche-Posay indiquent que le sérum Retinol B3 est bien toléré, même par les peaux sensibles. Les résultats montrent une réduction significative des signes d'irritation (rougeurs, desquamations) grâce à l'inclusion de la vitamine B3 (niacinamide), qui possède des propriétés apaisantes et renforce la barrière cutanée. (41)

2) Efficacité anti-âge

Selon les données internes de La Roche-Posay, une amélioration visible de la profondeur des rides est observée après 8 semaines d'utilisation quotidienne du sérum.

Résultats sur la peau :

- -19% : les ridules sont visiblement réduites
- +21% : peau plus uniforme
- +25% : peau plus douce

(41) (47)

Une utilisation régulière du produit pendant plusieurs semaines a montré une amélioration notable de l'uniformité du teint et de la luminosité de la peau, les taches pigmentaires et le teint irrégulier étant atténués. (41)

3) Étude d'auto-évaluation

Dans une étude d'auto-évaluation menée sur des sujets après 8 semaines d'utilisation du produit, un pourcentage élevé des participants a rapporté une peau plus lisse, plus ferme et un teint plus uniforme. Les données précises sont souvent comme suit :

- 88% des utilisateurs constatent une peau plus lisse.
- 82% observent une amélioration de la fermeté de la peau.
- 75% remarquent une réduction de l'apparence des rides.

(41)

4) Limites des Essais Cliniques Internes

Il est important de noter que ces études sont souvent réalisées par les laboratoires eux-mêmes, ce qui peut introduire un biais. Les données sont généralement collectées sur un échantillon limité de personnes, et les conditions des essais (comme la durée, la fréquence d'application, les types de peau inclus) peuvent varier. Ces études sont utiles pour donner une première indication sur l'efficacité et la tolérance, mais elles ne remplacent pas les essais cliniques indépendants publiés dans des revues scientifiques à comité de lecture.

Actuellement, il n'existe pas de publication indépendante disponible en accès public qui détaille des essais cliniques rigoureux comparant le Retinol B3 de La Roche-Posay avec d'autres sérums à base de rétinol sur le marché.

III) Retours des utilisateurs

De manière générale, le sérum est très apprécié pour sa formule légère et non grasse, qui s'absorbe rapidement et ne laisse aucun résidu. De plus, de nombreux utilisateurs ont constaté une amélioration visible en seulement quelques semaines d'utilisation régulière, avec une réduction notable des ridules et une peau plus hydratée et plus lisse.

Les avis sont globalement positifs, soulignant la tolérance de la formule même sur les peaux sensibles. (41) (48)

CONCLUSION

Le vieillissement cutané est un processus complexe qui résulte de l'interaction de multiples facteurs internes et externes, conduisant à des modifications structurelles et fonctionnelles de la peau.

Comme exposé dans la première partie de cette thèse, l'anatomie de la peau et les mécanismes physiologiques sous-jacents au vieillissement cutané sont essentiels pour comprendre les altérations observées au niveau cellulaire et tissulaire, notamment la diminution de la production de collagène, l'affaiblissement de l'élasticité de la peau, et l'apparition de rides et de taches pigmentaires.

Dans la seconde partie, nous avons étudié en détail le rôle du rétinol, un dérivé de la vitamine A, largement reconnu pour ses propriétés anti-âge. Grâce à ses effets sur la régulation de la prolifération cellulaire, la synthèse de collagène et la réduction des signes visibles du vieillissement, le rétinol demeure l'un des actifs les plus prometteurs et les plus étudiés dans le domaine de la dermatologie et de la cosmétique.

La dernière partie de ce travail a été consacrée à l'analyse du sérum Retinol B3 de La Roche-Posay, qui combine les effets bénéfiques du rétinol avec ceux de la vitamine B3 (niacinamide). Ce sérum a démontré une efficacité notable dans l'amélioration de la texture de la peau, la réduction des rides, et l'atténuation des taches pigmentaires, tout en minimisant les effets secondaires souvent associés à l'utilisation de rétinol, tels que les irritations cutanées. Les résultats obtenus soutiennent l'hypothèse selon laquelle une formulation associant rétinol et niacinamide peut offrir une option de traitement efficace pour les signes visibles du vieillissement cutané, en particulier pour les peaux sensibles.

En conclusion, cette étude met en lumière l'importance d'une compréhension approfondie de la physiologie du vieillissement cutané et l'intérêt croissant pour les stratégies d'intervention à base de rétinol. Le sérum Retinol B3 de La Roche-Posay se présente comme une solution innovante qui conjugue efficacité et tolérance, offrant une perspective intéressante dans la prise en charge du vieillissement cutané. Cependant, des études supplémentaires, notamment cliniques à long terme et indépendantes, seraient nécessaires pour confirmer et approfondir ces résultats.

Références bibliographiques

- 1) Image importée du site internet des Laboratoires Le stum, consulté en Octobre 2023
<https://www.labo-lestum.fr/conseils/limportance-des-ceramides-pour-la-peau-n18>
- 2) Image importée du site internet Research Gate, consulté en Octobre 2023
<https://www.researchgate.net/profile/Caroline-Twarog/publication/329207995/figure/fig2/AS:697455662362624@1543297796131/Schema-des-quatre-populations-cellulaires-composant-lepiderme-viable.png>
- 3) Elora Richard, (2022), Vieillesse cutané, silicium et concept scientifiques anti-âge d'origine marine, Thèse d'exercice pour le diplôme de docteur en pharmacie
- 4) Jean-Marie Meurant, Manon Leprat, La peau en quelques mots, article consulté en mars 2024 sur le site de la fédération française de la peau.
<https://www.francepeau.com/alone-events/la-peau/>
- 5) Image importée du site internet Research Gate, consulté en Octobre 2023
<https://www.researchgate.net/profile/Caroline-Twarog/publication/329207995/figure/fig2/AS:697455662362624@1543297796131/Schema-des-quatre-populations-cellulaires-composant-lepiderme-viable.png>
- 6) Poulouin L, Gallet O, Imhoff JM, (1997), La fibronectine : propriétés et fonctions de la molécule native et de ses fragments, Médecine Sciences 1997, Vol. 13, 657-61
- 7) Véronique Gire (2005), La sénescence, une barrière télomérique à l'immortalité ou une réponse cellulaire aux stress physiologiques ? MEDECINE/SCIENCES ; 21 : 491-7
- 8) Julie Pillat (2014), physiologie du vieillissement cutané et pathologies associées, Thèse d'exercice pour le diplôme de docteur en pharmacie
- 9) Pauline Billard (2017), La télomérase: fonctions biologiques et ciblage thérapeutique, thèse de Doctorat
- 10) Ça (s')use, ça use : C'est quoi les télomères ?, sur le site internet de l'Inserm, consulté en mars 2024
<https://www.inserm.fr/c-est-quoi/ca-use-ca-use-c-est-quoi-telomeres/>
- 11) Michel Démarchez, (2012) Le vieillissement cutané, sur le site internet Biologie de la peau consulté en mars 2024
<https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article65>

- 12) D. Goukassian, F. Gad, M. Yaar, MS. Eller, US. Nehal, BA. Gilchrest (2000), Mechanisms and implications of the age-associated decrease in DNA repair capacity, FASEB Journal, Jul;14(10):1325-34.
- 13) Thierry Passeron, Jea-Paul Ortonne, (2003), Skin ageing and its prevention, Presse médicale (Paris, France), Sep 27;32(31):1474-82.
- 14) David A Goukassian, Barbara A Gilchrest, (2004), The interdependence of skin aging, skin cancer, and DNA repair capacity: a novel perspective with therapeutic implications, Rejuvenation Research, Fall;7(3):175-85.
- 15) William F. Young, Jr, MD, MSc, Mayo Clinic College of Medicine, Revue générale des troubles endocrieniens, consultée sur le site internet du manuel MSD en mars 2024
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/searchresults?query=effets+du+vieillissement+sur+le+système+hormonal&icd9=mm099>
- 16) Robert L, Labat-Robert J, Robert A-M. (2009), Physiology of skin aging, Pathologie-Biologie (Paris), Jun;57(4):336-41.
- 17) Gail Jenkins, (2002), Molecular mechanisms of skin ageing, Mechanisms of Ageing development, Apr;123(7):801-10.
- 18) S. Boisnic, MC. Branchet, (2005), Cutaneous chronologic aging, EMC - Dermatologie-cosmétologie, volume 2, Issue 4, pages 232-241
- 19) E Kohl , J Steinbauer, M Landthaler, R-M Szeimies (2011), Skin ageing, JEADV (Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology), Aug;25(8): 873-84.
- 20) Alexandre Mélissopoulos, Christine Levacher (2012), La peau, structure et physiologie, 2e édition, Lavoisier
- 21) Françoise Boismal, Kevin Serror, Gabor Dobos, Elina Zuelgaray, Armand Bensussan ,Laurence Michel (2020), Vieillesse cutané : Physiopathologie et thérapies innovantes, médecine/sciences 2020 ; 36 : 1163-72
- 22) P Oyetakin-White , A Suggs, B Koo, M S Matsui, D Yarosh, K D Cooper, E D Baron (2015), Does poor sleep quality affect skin ageing?, Clinical and experimental dermatology
- 23) Les effets du stress sur la peau, article consulté en avril 2024 sur le site internet D-Lab Paris.
<https://dlabparis.com/blogs/peau/les-effets-du-stress-sur-la-peau#:~:text=Au%20même%20titre%20que%20le, donc%20du%20vieillesse%20cutané%20prématuré.>

- 24) Shu Nishikori, Jun Yasuda, Kao Murata, Junya Takegaki, Yasuko Harada, Yuki Shirai & Satoshi Fujita (2023), Resistance training rejuvenates aging skin by reducing circulating inflammatory factors and enhancing dermal extracellular matrices, *Scientific Reports* 13:10214
- 25) Image importée du site internet Wikipedia, consulté en Mars 2024
https://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_A
- 26) Vitamine A et caroténoïdes provitaminiques, (2012), article consulté en Avril 2024 sur le site internet de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).
<https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-caroténoïdes-provitaminiques#:~:text=Les%20foies%20de%20poissons%20et,%20laitue%20épinard%20etc.>
- 27) Rétinol, article consulté en avril 2024 sur le site internet de Ataman Chemicals
https://www.atamanchemicals.com/retinol_u29891/?lang=FR
- 28) Image importée du site internet Cymit quimica, consulté en Mars 2024
<https://cymitquimica.com/fr/produits/3B-C0560/7235-40-7/carotene/>
- 29) Emmanuelle Gillotin, (2020), Les dérivés de la vitamine A : intérêt en dermatologie et en oncologie, Thèse d'exercice pour le diplôme de docteur en pharmacie
- 30) G.Shiota (2017), *Liver Pathophysiology* chapter 50 - retinoids in liver function pages 705-713
- 31) Sheila M. O'Byrne, William S. Blaner (2023), Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology, *Journal of Lipid Research* 2013 Jul; 54(7): 1731–1743.
- 32) Diana N. D'Ambrosio, Robin D.Clugston, William S. Blaner (2011), Vitamin A metabolism: an update, *Nutrients*, Jan;3(1):63-103. doi: 10.3390/nu3010063.
- 33) Taihao Quan (2023), Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol, *Biomolecules*, 2023 Nov; 13(11): 1614.
- 34) Yuan Shao, Tianyuan He, Gary J. Fisher, John J. Voorhees, and Taihao Quan, (2018), Molecular basis of retinol anti-aging properties in naturally aged human skin in vivo, *Int J Cosmet Sci.* Author manuscript; available in PMC 2018 Feb 1. Published in final edited form as: *Int J Cosmet Sci.* 2017 Feb; 39(1): 56–65. Published online 2016 Jul 4.
- 35) Kieran T Mellody, Eleanor J Bradley, Bezaleel Mambwe, Lindsay F Cotterell, Orsolya Kiss, Poonam Halai, Zeena Loftus, Mike Bell, Tamara W Griffiths, Christopher E M Griffiths, Rachel E B Watson (2022), Multifaceted

- amelioration of cutaneous photoageing by (0.3%) retinol, *International Journal of Cosmetic Science* 2022 Dec;44(6):625-635.
- 36) RÈGLEMENT (CE) n°1223/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 30 novembre 2009, relatif aux produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), *Journal officiel de l'Union Européenne*, L. 342/59
- 37) (Septembre 2011), ADDENDUM au compte rendu de la réunion de la commission de cosmétologie du 10 juin 2010, évaluation du risque lié à l'utilisation des dérivés de la vitamine A (rétinol, palmitate de rétinyl, acétate de rétinyl) dans les produits cosmétiques, AFSSAPS
- 38) Scientific Committee on Consumer Safety SCCS - OPINION ON Vitamin A (Retinol, Retinyl Acetate, Retinyl Palmitate) - The SCCS adopted this Opinion at its 2nd plenary meeting on 6 October 2016 - CORRIGENDUM adopted by written procedure on 23 December 2016 - SCCS/1576/16 - European Commission
- 39) 2024/996 - RÈGLEMENT (UE) 2024/996 DE LA COMMISSION du 3 avril 2024 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'utilisation de la vitamine A et des substances «Alpha-Arbutin» et «Arbutin» et certaines substances ayant d'éventuelles propriétés perturbant le système endocrinien dans les produits cosmétiques - *Journal officiel de l'Union européenne*
- 40) (2021), Nouvelle contre-indication pendant la grossesse pour les rétinoïdes utilisés par voie cutanée dans le traitement de l'acné, article consulté en Avril 2024 sur le site internet de l'ANSM.
<https://ansm.sante.fr/actualites/nouvelle-contre-indication-pendant-la-grossesse-pour-les-retinoïdes-utilises-par-voie-cutanee-dans-le-traitement-de-lacne#:~:text=Les%20traitements%20par%20voie%20cutanée.enceinte%20ou%20planifiant%20une%20grossesse.>
- 41) Site internet du laboratoire La roche Posay, consulté en Juillet 2024
<https://www.laroche-posay.fr>
- 42) Pooja Bains, Manpreet Kaur, Jasleen Kaur, Saurabh Sharma (2018), Nicotinamide: Mechanism of action and indications in dermatology, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*
- 43) Yong Chool Boo (2021), Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation, *Antioxidants* **2021**, 10, 1315.

- 44) Quels sont les bienfaits de la niacinamide sur la peau?, article consulté sur le site internet du laboratoire Dermalogica en juillet 2024
<https://dermalogica.fr/blogs/news/quels-sont-les-bienfaits-de-la-niacinamide-sur-la-peau#:~:text=La%20niacinamide%20a%20la%20capacit%C3%A9%20de%20stimuler%20les%20lipides%20qui,r%C3%A9duire%20les%20irritations%20et%20rougeurs.>
- 45) Comment bénéficier des bienfaits du rétinol et de la niacinamide ensemble ?
Article consulté sur le site internet du laboratoire Vichy en Juillet 2024
<https://www.vichy.fr/conseils-d-experts/anti-age/niacinamide-retinol>
- 46) Bien connaître l'acide hyaluronique pour mieux l'utiliser, article consulté en Août 2024 sur le site internet du laboratoire Codexial
<https://www.codexial.com/l-acide-hyaluronique-bien-le-connaître-pour-mieux-l-utiliser-html/>
- 47) REDERMIC RETINOL B3 SERUM, article consulté en aout 2024 sur le site internet du laboratoire la roche posay
<https://www.laroche-posay.be/fr-be/retinol/redermic-retinol-b3-serum>
- 48) Avis clients pour La Roche-Posay Rétinol B3 Sérum 30 ml, articles consultés en aout 2024 sur le site internet de Cocoon Center.
<https://www.cocooncenter.com/avis-produit/la-roche-posay-retinol-b3-serum-30-ml/60342.htmls>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Verhulle
Prénom : Cassandre

Titre de la thèse : Physiologie du vieillissement cutané et place des cosmétiques à base de rétinol dans son retardement : mécanismes d'action et limites

Mots-clés : Physiopathologie du vieillissement cutané - cosmétologie à l'officine - rétinol - réglementation européenne - risques encourues

Résumé :

Le passage du temps est un aspect inévitable de la vie, et avec elle vient le processus de vieillissement. Chez l'homme, le vieillissement est une progression naturelle qui implique à la fois des changements physiques et psychologiques. Physiquement, il entraîne une dégradation progressive des cellules et tissus, avec des signes visibles comme les rides et la perte de vitalité de la peau. Cette transformation, influencée par des facteurs intrinsèques (liés à l'âge) et extrinsèques (comme l'exposition aux agressions extérieures), impacte non seulement l'apparence mais aussi la santé de la peau. La barrière cutanée perd de son efficacité, rendant la peau plus vulnérable. Ainsi, les préoccupations esthétiques liées au vieillissement cutané sont indissociables des enjeux de santé. Maintenir la fonctionnalité de la barrière cutanée est crucial pour préserver non seulement l'apparence mais aussi l'intégrité et la résilience de la peau face aux défis de l'environnement et du temps.

Cette thèse explore les différents aspects du vieillissement cutané, en s'intéressant notamment au rôle du rétinol, un ingrédient anti-âge clé. Ce composé, issu de la vitamine A, entraîne des changements cutanés remarquables dans l'épiderme et le derme; il est devenu un allié puissant dans la lutte contre les signes de l'âge. Le sérum au rétinol du laboratoire La Roche-Posay est utilisé comme exemple pour illustrer les avancées dans ce domaine et proposer des solutions pour maintenir à la fois l'apparence et la santé de la peau vieillissante.

Membres du jury :

Président : Dr. Youness KARROUT, Maître de Conférence des Universités, Docteur en Pharmacie, Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle, Université de Lille, Pharmacie.

Assesseur : Dr. Gervois Philippe, Maître de Conférence des Universités, Docteur en Pharmacie, Laboratoire de Biochimie – Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

Membre extérieur : Mme Boschetti Isabelle, Docteur en pharmacie, Bondues