

UNIVERSITE DE LIMOGES  
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1992

THESE N° 302

**RADICAUX LIBRES  
ET  
VIEILLISSEMENT CUTANE**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*Présentée et soutenue publiquement le 15 JANVIER 1992*

par

**Françoise TERRAIL**

née le 1er Fevrier 1967 à Mauriac (Cantal)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Mademoiselle le Professeur DELAGE.....PRESIDENT  
Monsieur le Professeur GUICHARD.....JUGE  
Madame BELINGARD, Pharmacien.....JUGE

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **RABY**
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er Assesseur)  
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### \* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOU Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mon père

qui malheureusement n'en a connu que  
l'ébauche

je dédie cette thèse.

A Mademoiselle C. DELAGE

Professeur de Chimie Générale et Minérale  
à la Faculté de Pharmacie de Limoges

Vous nous faites l'honneur d'accepter la  
présidence du jury de cette thèse.

Veillez trouver, ici, le témoignage de  
notre gratitude pour la disponibilité et  
l'aide que vous nous avez apportées, lors  
de la réalisation de cette thèse.

A Monsieur C. GUICHARD

Professeur de Toxicologie

à la Faculté de Pharmacie de Limoges

Vous avez accepté avec une grande gentillesse  
de consacrer une partie de votre temps à juger  
cette thèse.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A Madame M.H. BELINGARD

Pharmacien à Limoges

qui a accepté, avec une très grande gentillesse, de faire partie de ce jury.

Recevez mes profonds remerciements pour m'avoir prodigué votre expérience, pour vos judicieux conseils tout au long de mon stage, pour votre soutien et votre sympathie.

A mes grands-parents

A ma mère

A mes frère et soeur

A toute ma famille

A tous mes amis

qui ont su me soutenir et m'encourager tout  
au long de mes études.

Recevez, par l'intermédiaire de ce travail,  
mes sincères et chaleureux remerciements.

A Madame VAL

Pharmacien à Brive

qui m'a permis de préparer cette thèse tout  
en commençant à travailler.

En témoignage de ma grande sympathie.



A Madame G. ALLOIX

Pour sa contribution à l'élaboration de  
ce travail.

Que cette thèse représente un gage de ma  
reconnaissance pour votre aide et votre  
gentillesse.

En témoignage de mes profonds remerciements.

PLAN

## INTRODUCTION

### I - LA PEAU ET LE VIEILLISSEMENT CUTANE

#### A. LA PEAU

1. La structure de la peau
2. Physiologie de la peau

#### B. LE VIEILLISSEMENT CUTANE

1. Introduction
2. Mécanismes et théories du vieillissement cutané
3. Manifestations cliniques du vieillissement cutané
4. Modifications histologiques au cours de la sénescence cutanée et conséquences sur les fonctions physiologiques de la peau

### II - LES RADICAUX LIBRES

#### A. GENERALITES

#### B. DESCRIPTION DES RADICAUX LIBRES

#### C. CAS PARTICULIER : LES ETATS RADICALAIRES DE L'OXYGENE

1. Le radical superoxyde :  $O_2^{\bullet -}$
2. Le radical hydroxyle :  $OH^{\bullet}$
3. Le radical hydroperoxyde :  $HO_2^{\bullet}$
4. L'oxygène singulet :  $^1O_2$

#### D. ORIGINE DES RADICAUX LIBRES IN VIVO

1. L'irradiation : L'action du rayonnement solaire sur le matériel biologique
2. Le métabolisme

3. Les mécanismes physiologiques

E. TOXICITE DES RADICAUX LIBRES AU NIVEAU CUTANE

1. Les mécanismes de l'agression radicalaire

2. Cibles biologiques et toxicité des radicaux libres

### III - LES SYSTEMES DE PROTECTION

A. LES SYSTEMES DE PROTECTION ENZYMATIQUE

1. Les superoxydes dismutases

2. La catalase

3. La glutathion peroxydase

4. La thioredoxine réductase

B. LES SUBSTANCES BIOLOGIQUES NON ENZYMATIQUES : "SCAVENGERS" ET

"QUENCHERS" ENDOGENES

1. La vitamine E ou alpha-tocophérol

2. La vitamine C ou acide L ascorbique

3. La vitamine A et les caroténoïdes

4. L'acide urique

5. Les flavonoïdes

6. Le zinc

7. Le sélénium

8. Les substances contenant des -SH

9. La mélanine

C. LES ANTIOXYDANTS DE SYNTHÈSE NON BIOLOGIQUES

1. Les esters de l'acide gallique

2. Le BHA : butylhydroxyanisol

3. Le BHT : butylhydroxytoluène

D. LES ANTIOXYDANTS DE SYNTHÈSE A CARACTERE BIOLOGIQUE :

LES LIPOAMINOACIDES

E. APPLICATIONS EN COSMETOLOGIE : ILLUSTRATION PAR DEUX EXEMPLES

1. Le Concentrat de Feuilles de Mûrier\*
2. Le Flavophérol

CONCLUSION

**I N T R O D U C T I O N**

Le temps qui passe nous marque plus ou moins, mais rares sont les peaux que les années épargnent.

Si le vieillissement cutané nous atteint tous, en 1991 nous savons de mieux en mieux le combattre grâce aux progrès et découvertes de la dermocosmétologie.

La vieillesse, mot tabou, se "porte" mais ne se "montre" pas. Quant au vieillissement cutané trop révélateur, il est combattu sans "relâche" et de mieux en mieux, car connu scientifiquement dans ses moindres manifestations.

Il n'existe pas de processus unique du vieillissement cutané car de nombreux facteurs vont intervenir pour favoriser ou retarder celui-ci.

Mais la toxicité cutanée de l'oxygène, par formation de radicaux libres agressifs, est, aujourd'hui, l'un des principaux mécanismes reconnus. C'est à ce mécanisme de vieillissement de la peau que nous allons nous intéresser particulièrement.

Les radicaux libres oxygénés sont des espèces chimiques très réactives dont la présence au sein de l'organisme est connue de longue date. Ce sont des formes moléculaires ou atomiques de l'oxygène, porteuses d'un électron célibataire non apparié en orbite externe. Leur tendance à appairer cet électron célibataire avec un électron orbital externe arraché à une autre molécule, transformée à son tour en radical libre, fait des radicaux libres oxygénés des agresseurs biologiques hautement réactifs, déclenchant une réaction en chaîne susceptible de détruire de nombreuses molécules biologiques (phospholipides des membranes cellulaires, ADN, protéines, ...).

Ces impacts multiples des radicaux libres représentent autant de facteurs d'une sénescence cutanée dont il importe de contrôler l'évolution.

Nous étudierons donc le rôle des radicaux libres dans le vieillissement cutané et quelles peuvent être les substances capables d'enrayer les processus radicalaires, substances dont l'intérêt est primordial en cosmétologie.

Dans ce travail, nous envisagerons successivement :

- la peau et le vieillissement cutané,
- les radicaux libres,
- les systèmes de protection.



I - LA PEAU  
ET  
LE VIEILLISSEMENT CUTANE

## A - LA PEAU

La peau constitue le revêtement externe du corps. C'est un organe complexe disposé en membranes, organe "hétérogène" dont les éléments constitutifs ont une structure et une organisation bien définies, qui lui permettent de remplir les différentes fonctions qui lui incombent.

La peau forme à la fois une barrière et une zone de communication très importante entre le milieu extérieur et l'organisme. Elle présente des différences selon la race, l'âge, le sexe et les régions du corps.

### 1. LA STRUCTURE DE LA PEAU

Triple enveloppe naturelle, la peau est formée de trois couches superposées qui sont, de la superficie vers la profondeur :

- l'épiderme,
- le derme,
- l'hypoderme.

#### 1.1. L'EPIDERME

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié et kératinisé, c'est la partie la plus superficielle de la peau, en contact direct avec le milieu extérieur (26).

### 1.1.1.LES CONSTITUANTS CELLULAIRES DE L'EPIDERME (26)

#### *a) Les kératinocytes (appelés aussi cellules malpighiennes ou cellules de Malpighi)*

Ce sont des cellules qui subissent la kératinisation : elles se multiplient à la partie basale de l'épithélium et, à mesure qu'elles vieillissent, sont repoussées progressivement vers la surface libre. Au cours de ce cheminement, elles subissent plusieurs modifications, ce qui entraîne à l'intérieur de l'épiderme, la création de plusieurs couches distinctes. La cellule vieillissante se charge de grains de kératohyaline, laquelle se transforme plus tard en kératine. A ce stade, la cellule meurt et est alors incorporée à la couche de kératine qui recouvre la surface de l'épiderme. Ce processus se déroule sur une période qui peut varier, selon les conditions, entre quelques semaines et quelques mois. Les kératinocytes ont pour fonction de produire la kératine, qui aide à imperméabiliser et à protéger la peau et les tissus sous-jacents.

#### *b.) Les mélanocytes (26)*

Les mélanocytes sont des cellules insérées dans la couche basale de l'épiderme. On peut également en trouver dans la couche moyenne et dans le derme.

Ces cellules ont pour fonction de synthétiser le pigment de mélanine, qui est en partie responsable de la couleur de la peau.

### *c) Les cellules de Langerhans (23)*

On observe ces cellules surtout dans la couche moyenne (épineuse) de l'épiderme. Elles réalisent un réseau de surveillance immunologique (élimination de substances étrangères ou déclenchement d'une réaction allergique).

### *d) Les cellules de Merkel*

Elles se retrouvent surtout dans la couche basale de l'épithélium, en relation avec des terminaisons nerveuses avec lesquelles elles constituent des complexes de Merkel. Ces complexes sont des récepteurs sensitifs tactiles et participent donc au toucher.

## 1.1.2. STRATIFICATION DE L'EPIDERME (1, 26, 34)

La modification progressive et synchronisée de l'aspect des kératinocytes est responsable d'une stratification dont la complexité varie en fonction de l'épithélium observé : l'épiderme est disposé en quatre ou cinq couches de cellules selon l'endroit où il se trouve (Fig. 1 et Fig. 2).

En partant de la couche la plus profonde, on trouve :

*a) La couche germinative (stratum germinativum) ou couche basale ou couche régénératrice*

Cette couche repose sur la membrane basale ondulée. Elle est formée

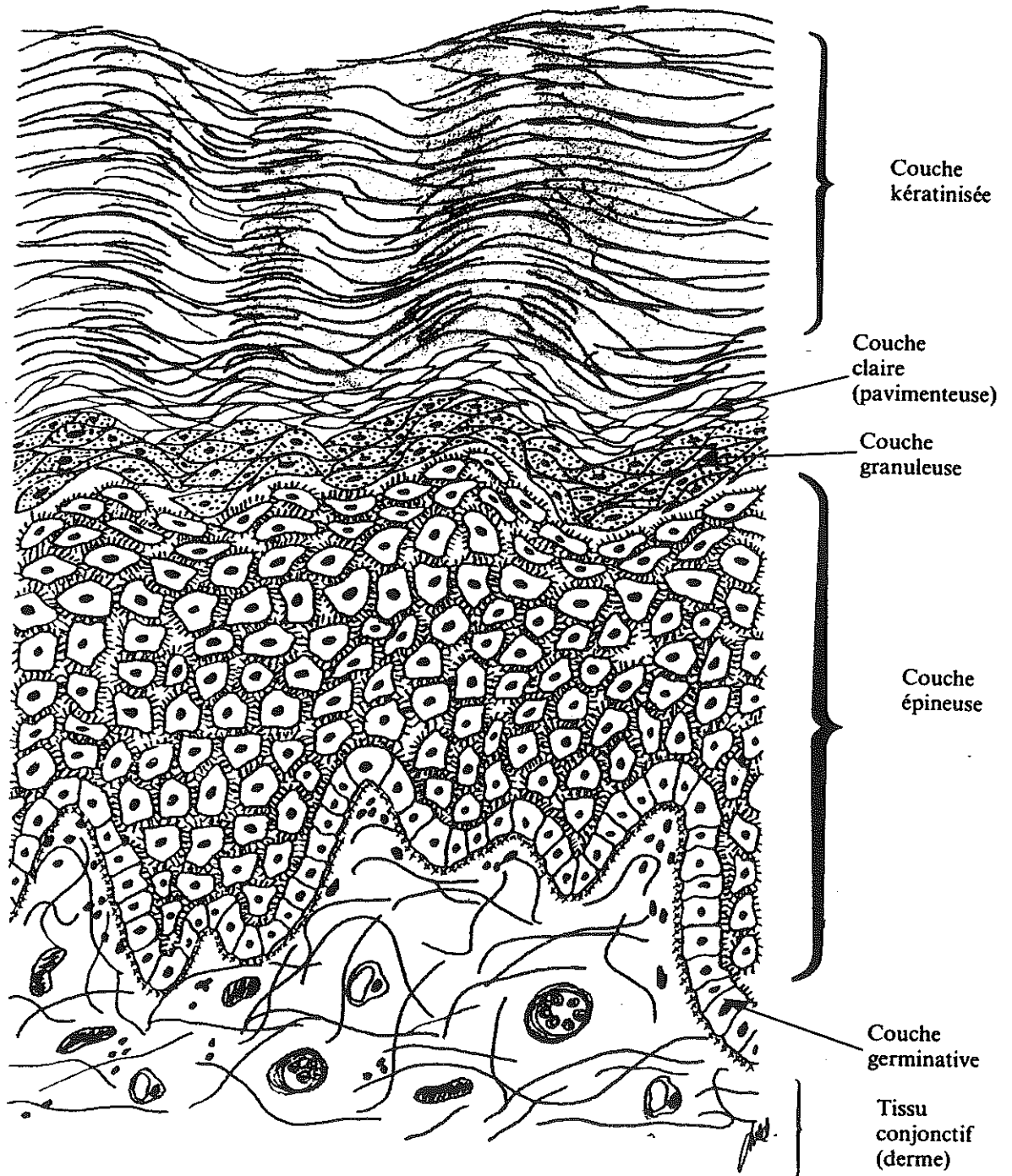


Fig. 1 (26) : Aspect présenté en microscopie optique par l'épithélium pavimenteux, stratifié, kératinisé (épiderme)

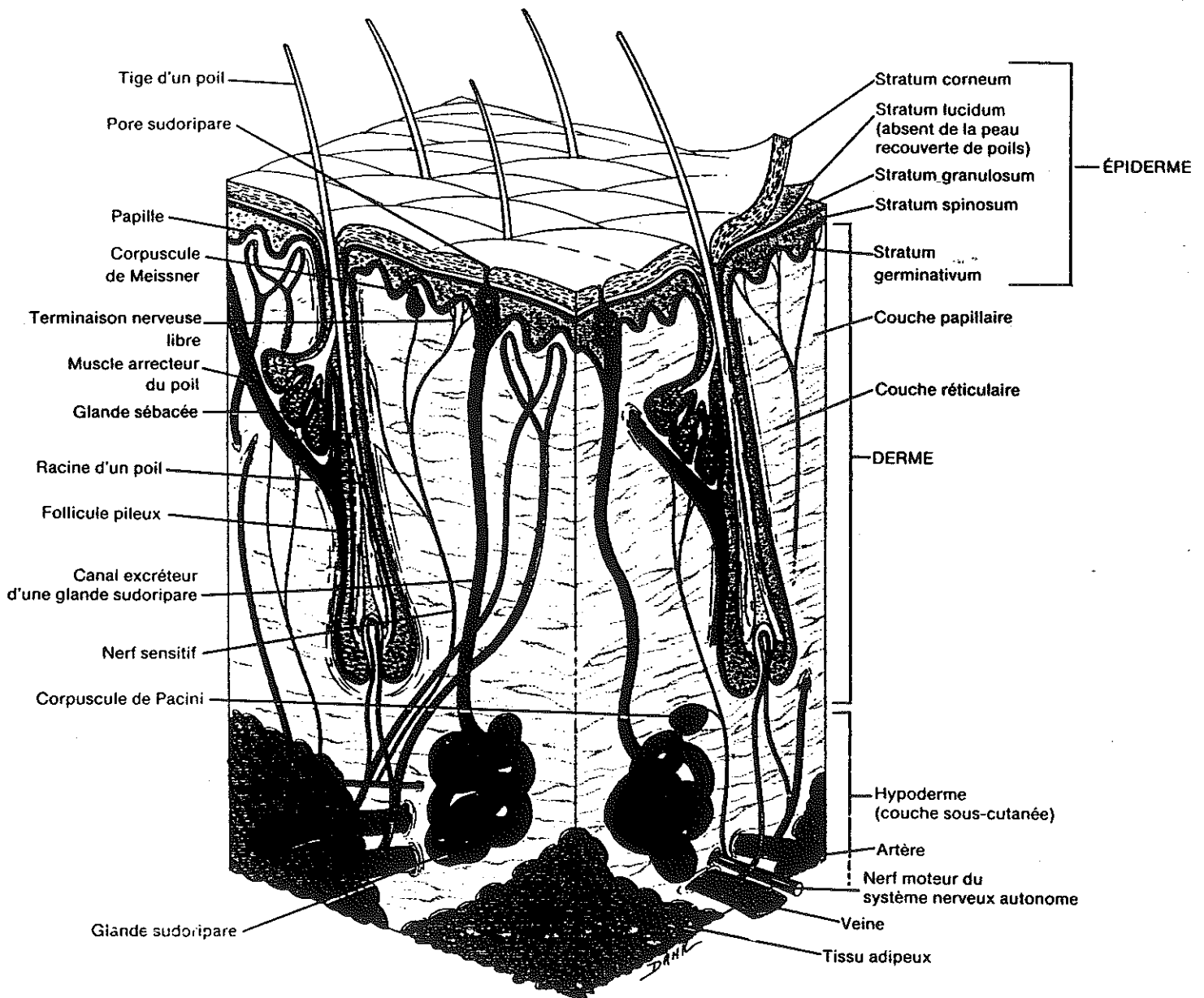


Fig. 2 (1) : Structure de la peau

d'une rangée unique de cellules cubiques ou cylindro-cubiques, essentiellement des kératinocytes.

Elle assure le renouvellement des cellules épidermiques pendant toute la durée de la vie : chaque cellule germinative se divise à intervalles réguliers et donne naissance à deux cellules. Tandis que la première reste en place au contact de la lame basale et continue à se multiplier, la seconde migre vers la périphérie, tout en se transformant progressivement. Ceci caractérise la migration des kératinocytes.

Cette "rénovation" cellulaire est ralentie avec l'âge. Elle est modifiée par divers facteurs (saisons, maladies, ...) mais continue jusqu'à la mort.

Des mélanocytes sont également présents dans cette couche, ils vont faire "passer" le pigment de mélanine aux kératinocytes.

*b) La couche épineuse (stratum spinosum) ou couche de Malpighi ou corps muqueux de Malpighi*

Cette couche représente la partie la plus épaisse de l'épiderme, elle est constituée de trois à dix assises de cellules polyédriques, qui ont tendance à s'aplatir à mesure que l'on se rapproche de la couche supérieure.

Les cellules apparaissent hérissées de petites épines qui sont, en fait, des desmosomes rattachant l'une à l'autre les cellules, ce qui explique en grande partie la résistance mécanique de l'épiderme.

*c) La couche granuleuse (stratum granulosum)*

Elle comprend trois à cinq rangées de cellules aplaties (kératinocytes) parallèles à la surface de la peau, contenant de la kératohyaline.

Les noyaux de ces cellules se trouvent à des stades divers de dégénérescence. A mesure que ces noyaux se dégradent, les cellules ne sont plus capables d'effectuer les réactions métaboliques vitales, et elles meurent.

*d) La couche claire (stratum lucidum)*

Elle comprend plusieurs rangées de cellules mortes, transparentes et aplaties, contenant des gouttelettes d'éléidine. Le stratum lucidum est ainsi appelé parce que l'éléidine est transparente (lucidum : transparent). L'éléidine est formée à partir de la kératohyaline, puis est finalement transformée en kératine.

On ne distingue plus les limites cellulaires et les noyaux sont souvent absents.

Cette couche occupe une place assez importante dans la peau épaisse des mains et des plantes des pieds, mais elle est généralement absente dans la peau mince.

*e) La couche cornée (stratum corneum) ou couche kératinisée*

Cette couche comprend de 25 à 30 rangées de cellules mortes aplaties,



complètement remplies de kératine.

Elle constitue une barrière efficace contre la lumière, la chaleur, les bactéries et un grand nombre de produits chimiques.

### *f) La couche desquamante (stratum disjonctum)*

Les cellules, une fois à la périphérie se désunissent et se détachent : elles desquament et sont remplacées par celles qui les suivent.

## 1.2. LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE

Pour assurer l'adhérence entre le derme et l'épiderme, la jonction dermo-épidermique apparaît très contournée dessinant des crêtes épidermiques et des papilles dermiques analogues à des invaginations.

Elle est traversée par des annexes de l'épiderme qui sont situées dans le derme.

## 1.3. LE DERME (14, 26, 32, 35)

Le derme se présente comme une couche de tissu conjonctif relativement dense, richement vascularisé et innervé (Fig. 3 et 4), qui supporte et nourrit l'épiderme (qui, lui, est dépourvu de vascularisation).

Le derme est la partie fondamentale de la peau. Il est à la fois :

- le tissu de soutien de la peau par sa charpente fibreuse conjonctive ;
- le lieu d'épanouissement des réseaux vasculaires et nerveux ;
- le sol dans lequel les annexes pilo-sébacées et sudorales

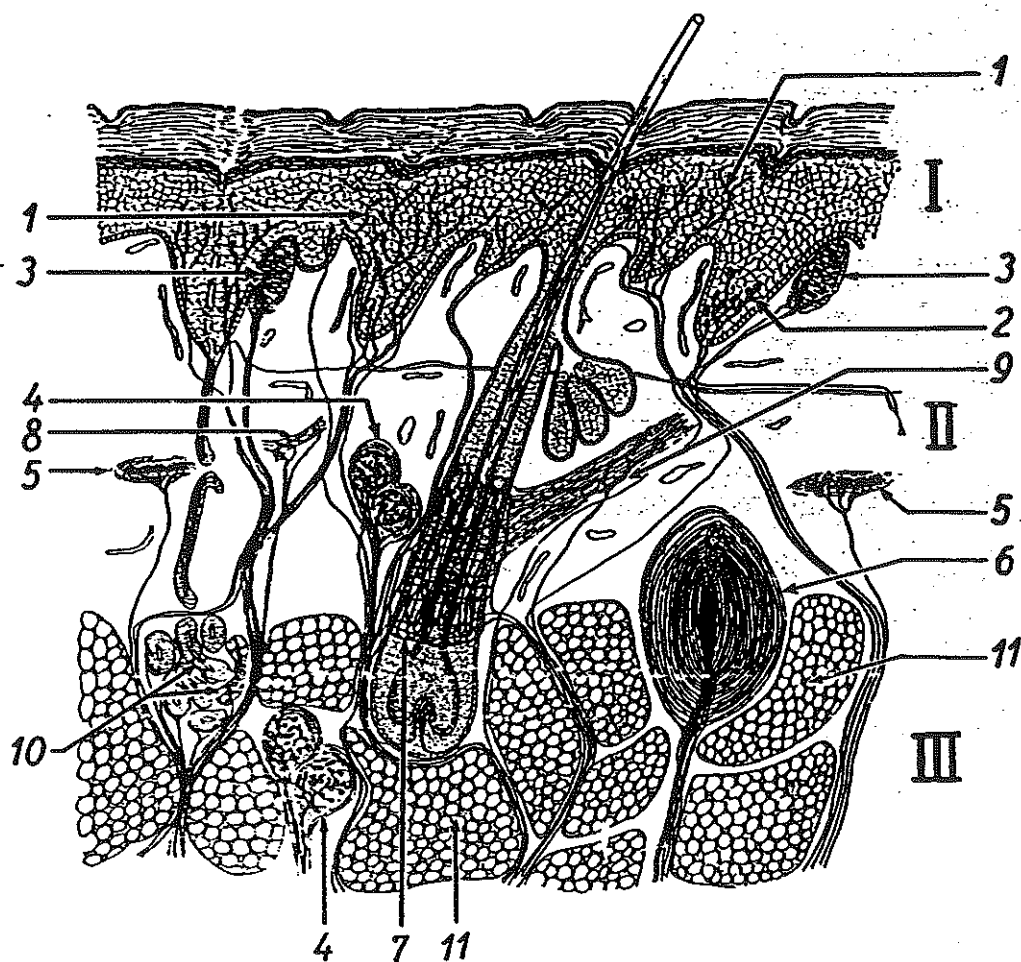
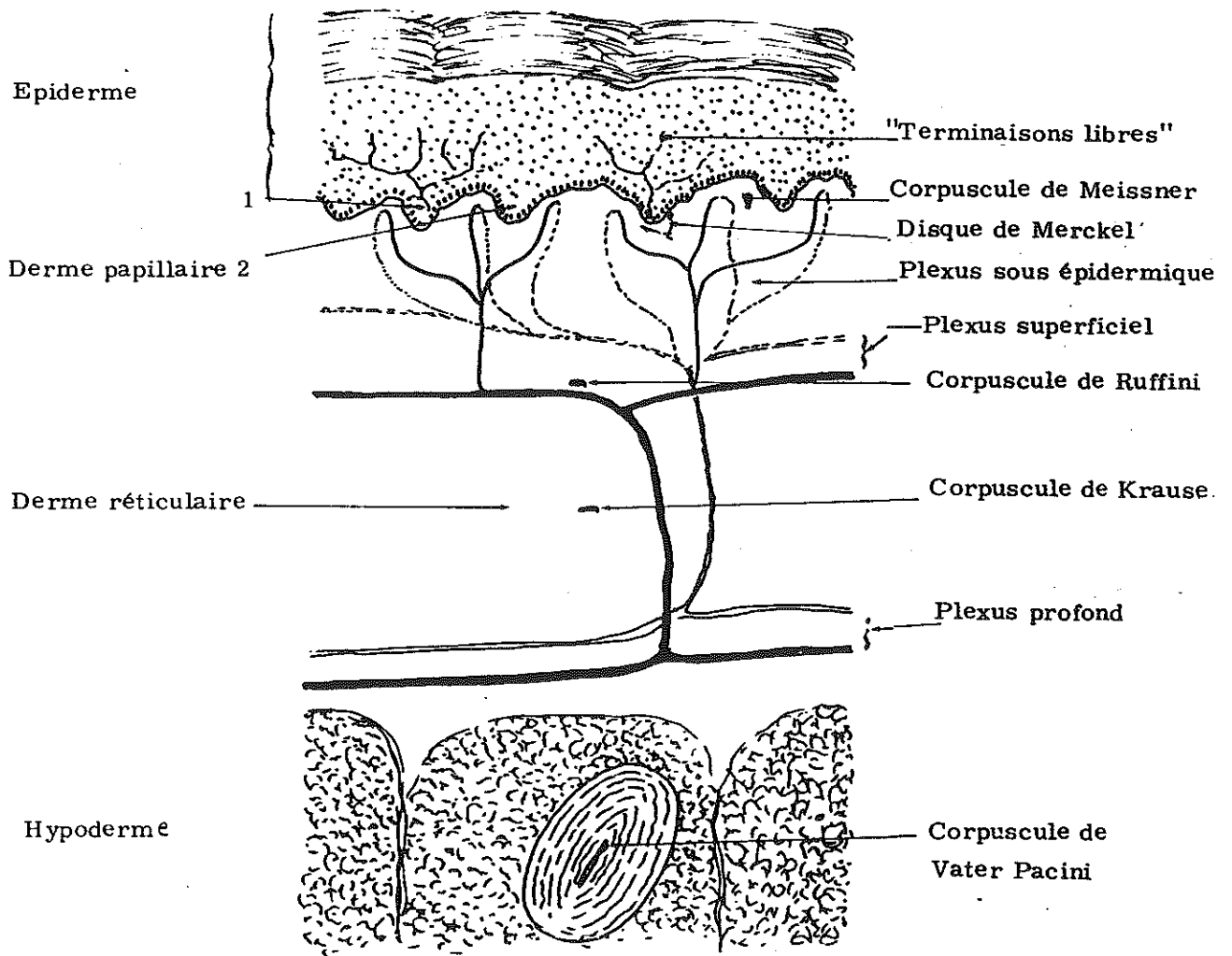


Fig. 3 (14) — *Schéma de l'innervation cutanée (corpuscules et terminaisons libres)*. I = épiderme ; II = derme ; III = conjonctif sous-cutané. 1, arborisations sensibles libres intra-épidermiques ; 2, terminaisons hédériformes intra-épidermiques ; 3, corpuscule de Meissner dans une papille dermique ; 4, corpuscule de Golgi-Mazzoni ; 5, corpuscule de Ruffini ; 6, corpuscule de Pacini ; 7, terminaisons nerveuses entourant, en profondeur, un follicule pileux ; 8, terminaisons nerveuses au niveau de vaisseaux (fibres amyéliniques vasomotrices et fibres myéliniques sensibles) ; 9, innervation (motrice) du muscle arrecteur du poil ; 10, terminaisons excito-sécrétoires d'une glande sudoripare ; 11, un lobule adipeux.



- 1 crête épidermique limitante
- 2 crête épidermique intermédiaire.

Fig. 4 (34) : Revêtement cutané avec vascularisation et innervation

de l'épiderme se développent et puisent leurs matériaux nutritifs.

Il est également un réservoir d'eau puisqu'il contient 60 % de liquide.

### 1.3.1. CONSTITUTION DU DERME

Le derme est constitué d'une matrice intercellulaire et de cellules.

#### *a) Les cellules*

Elles comprennent :

- d'une part, des cellules fixes : fibroblastes ou fibrocytes. Ils synthétisent les éléments glycoprotéiques de la substance fondamentale et les fibres du tissu conjonctif qui forment la masse la plus importante du tissu dermique (fibres de collagène, fibres de réticuline, fibres élastiques),

- et d'autre part, des cellules mobiles : les cellules sanguines, mastocytes et histiocytes (phagocytes qui digèrent les corps étrangers).

#### *b) La matrice intercellulaire (35, 49)*

Elle constitue la plus grande partie du derme, elle est synthétisée par les fibrocytes. Sur le plan biochimique, elle est constituée de macromolécules classées en quatre grandes familles :

- les collagènes,
- les protéoglycanes (structures amorphes sous forme de gel),

- les glycoprotéines de structure : elles jouent un rôle dans l'organisation tridimensionnelle de la trame fibreuse et dans le positionnement des cellules au sein de la matrice intercellulaire,
- l'élastine : principal constituant de la fibre élastique (Fig. 5).

### 1.3.2. LES DEUX COUCHES DU DERME

#### *a) La couche papillaire (14)*

Elle est située immédiatement contre l'épiderme. Elle est constituée par un tissu conjonctif délicat, riche en cellules, très vascularisé et relativement pauvre en fibres collagènes ; elle contient aussi quelques fines fibres élastiques en réseau et quelques fibres réticulées. Son épaisseur est faible (0,1 mm).

Elle est formée principalement de prolongements : les papilles, qui s'enfoncent dans l'épiderme et viennent s'engrener avec les papilles correspondantes dans ce dernier. Cette disposition facilite la nutrition des cellules épidermiques et renforce la cohésion des deux tissus.

#### *b) La couche réticulaire ou derme proprement dit (14)*

C'est la couche fibreuse du derme la plus importante. Il s'agit de tissu conjonctif dense, très riche en fibres collagènes et en fibres élastiques.

Les cellules y sont relativement peu nombreuses.

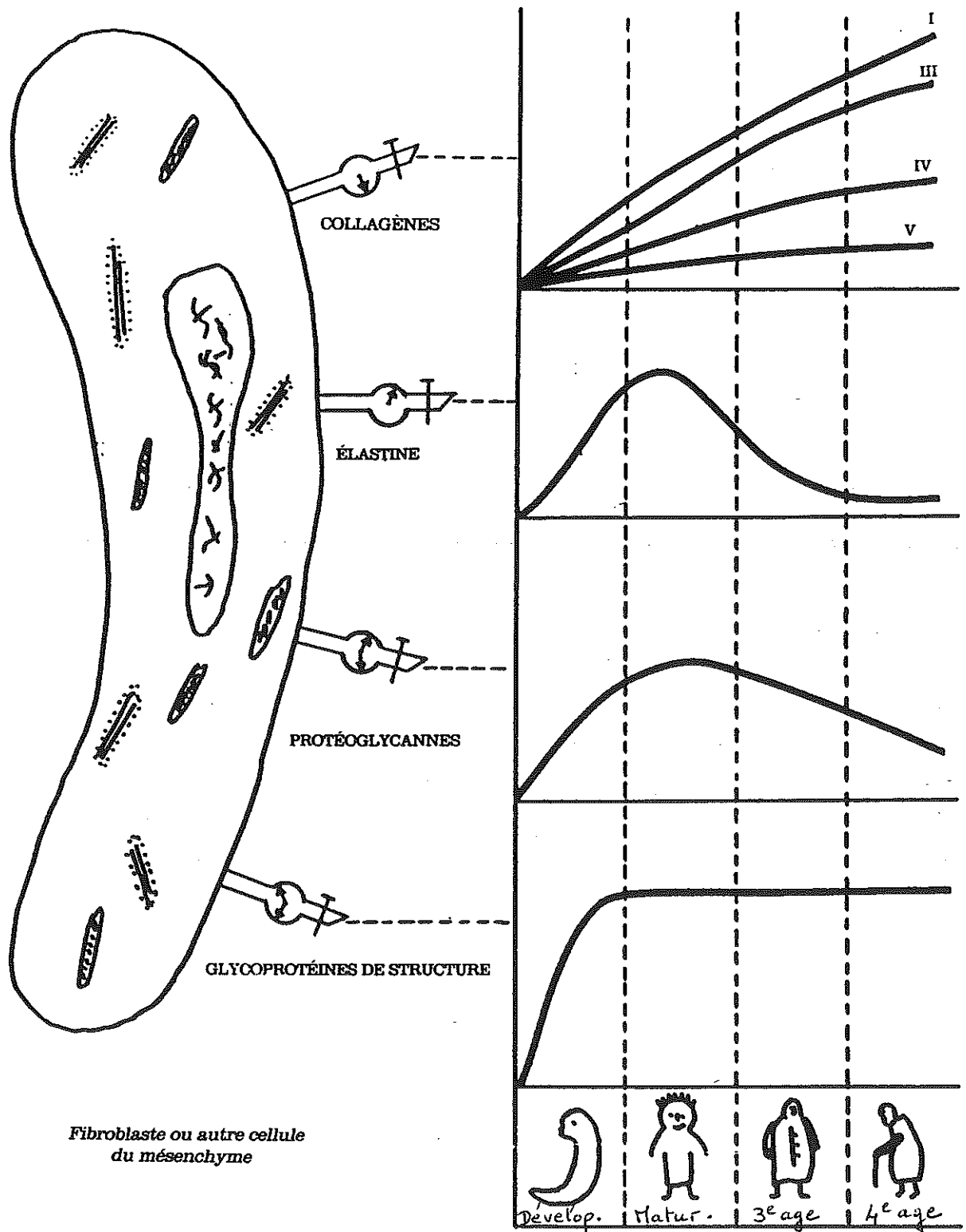


Fig. 5 (49) : Représentation schématique du "programme" génétique de biosynthèse de la matrice extracellulaire de la peau

**LES QUATRE FAMILLES DE MACROMOLECULES DE LA MATRICE INTERCELLULAIRE ET QUELQUES-UNES DE LEURS CARACTERISTIQUES**

Familles macromolécules	Propriétés chimiques caractéristiques	Propriétés chimiques essentielles	Subunité et morphologie moléculaire*
I. Collagènes	Au moins 7 types génétiquement distincts connus. Riche en hydroxyproline (12 à 14 %). Contient de l'hydroxylysine et des sucres (glucose, galactose) liés à l'hydroxylysine.	Dues essentiellement au « pontage » intermoléculaire entre résidus de lysine et hydroxylysine. Confèrent la résistance mécanique à l'organisme.	Le tropocollagène, PM = 3.10 <sup>5</sup> daltons. Bâtonnets de 3.000 Å de long et 10 Å de large. Plusieurs types de collagènes existent : le type I a comme formule [(α1)2 (α2)] où les chiffres en indices désignent le type génétique des chaînes α. On connaît déjà 7 différentes chaînes α, qui, 3 par 3, forment une molécule de tropocollagène : α1I, α2 (collagène type I, le plus commun), αII (type II, cartilage), αIII (type III, vaisseaux, peau), α1IV, α2IV, α3IV (type IV), A, αB, αC (type V), et des chaînes plus courtes (42 kdaltons au lieu de 100 kdaltons). Seuls les types I, II et III ont une périodicité visible au microscope électronique.
II Elastines	Riche en acides aminés aliphatiques, hydrophobes. Contient de l'hydroxyproline (~ 1 %). Exempte de sucre, mais toujours associée à des glycoprotéines de structure microfibrillaires.	Confère l'élasticité aux tissus, due surtout aux liaisons croisées du type desmosine.**	Tropoélastine. PM = 7.10 <sup>4</sup> daltons, ellipsoïdale, formant des fibres ou des lames fenestrées après pontage.
Glycoprotéines de structure	Riches en acides aminés dicarboxyliques (aspartique, glutamique). Contiennent du galactose, glucose, mannose, fucose, acide sialique.	Forment des agrégats microfibrillaires. S'associent avec élastine et collagène.	Plusieurs types de subunités sont connus. Les plus petits ont un PM de 1,2.10 <sup>4</sup> daltons les plus gros ~ 8,5.10 <sup>5</sup> daltons. Les glycoprotéines de structure les plus connues sont la fibronectine et la laminine (voir réf. 4).
Protéoglycannes***	Protéines riches en sérine, thréonine, portant de longues chaînes de polysaccharides composées d'acides uroniques, d'hexosamines et de sulfate.	Forment des agrégats volumineux remplissant les espaces interfibrillaires et limitant la diffusion de grosses molécules par l'effet du volume exclu.	La subunité comporte une chaîne protéique et plusieurs dizaines de chaînes glycosaminoglycanniques. PM ≥ 10 <sup>6</sup> . Ces subunités sont reliées entre elles par de l'acide hyaluronique et des « glycoprotéines de liaison ». PM des agrégats : ~ 10-100.10 <sup>6</sup> .

(\*) La molécule la plus petite composant les fibres et les agrégats et son poids moléculaire (PM) en « daltons » (multiples du PM de l'hydrogène = 1).

(\*\*) Acide aminé caractéristique de l'élastine, formé à partir de 4 molécules de lysine et reliant entre elles 2 à 2 les molécules de tropoélastine. Ce processus est l'équivalent de la vulcanisation du caoutchouc.

(\*\*\*) Anciennement mucopolysaccharides acides.

## 1.4. LES ANNEXES DE LA PEAU

On définit, sous le terme d'annexes de la peau, des formations particulières, telles que :

### 1.4.1. LES ONGLES

1.4.2. LES POILS, enchassés dans des follicules pileux ou pilo-sébacés

### 1.4.3. LES GLANDES

#### *a) Les glandes sébacées (14, 23)*

Elles sont situées superficiellement, la plupart du temps dans le derme, annexées à un poil.

Elles sécrètent le sébum, qui contribue à la lubrification de la peau et des poils et qui est indispensable à leur maintien en bon état. Il se répand à la surface de la peau et forme, avec un peu d'eau venue de la sueur, une émulsion chargée d'entretenir les cellules cornées de la superficie et de faire qu'elles résistent mieux aux agressions extérieures (froid, chaleur excessive, sécheresse, humidité ...).

La composition du sébum varie en fonction de l'âge, quantitativement et qualitativement (35).



*k) Les glandes sudoripares ou sudorales (8, 14, 23, 65)*

Ce sont des petites glandes en tubes, situées dans le derme, où elles forment de petits pelotons (elles sont enroulées sur elles-mêmes). Elles sécrètent la sueur qui est composée de 99 % d'eau.

La sueur, en plus de sa fonction d'épuration par élimination des substances nocives dont elle est chargée, joue un rôle essentiel dans la lutte contre la chaleur.

**Remarque :** Le mélange des sécrétions sébacées et sudoripares constitue le film hydrolipidoprotidique (film H.L.P.) à la surface de la peau (= film protecteur).

**1.5. L'HYPODERME OU TISSU CONJONCTIF SOUS-CUTANE (14, 23, 26, 32, 34)**

Il se situe immédiatement au-dessous du derme, dont il n'est d'ailleurs pas nettement séparé. C'est un tissu conjonctif lâche habituellement riche en adipocytes (cellules graisseuses).

Il a des fonctions multiples :

- protection contre les variations de température,
- réserve de graisses,
- rôle d'amortisseur mécanique,
- etc ...

## 2. PHYSIOLOGIE DE LA PEAU (1, 31, 35, 36)

La peau, organe complexe, est une enveloppe de recouvrement, aux multiples fonctions, qui protège l'individu ; elle est indispensable à la vie.

Ces principales fonctions sont :

### 2.1. ROLE DANS LA THERMOREGULATION : LE MAINTIEN DE LA TEMPERATURE CORPORELLE

La peau joue un rôle important dans le métabolisme hydrique de l'individu.

En réaction à une température externe élevée ou à un exercice épuisant, la production de sueur, par les glandes sudoripares, aide à ramener la température corporelle à la normale.

### 2.2. ROLE D'EXCRETION

La transpiration joue un rôle, en favorisant le maintien de la température corporelle normale et l'excrétion de petites quantités d'eau, de sels et de plusieurs composés organiques. Par la sueur, le sébum, les poils et les cellules qui desquament, la peau élimine de nombreuses substances dont les plus importantes sont le fer et le cholestérol.

### 2.3. ROLE DE SYNTHÈSE

La peau synthétise la vitamine D, à partir d'un précurseur présent

dans la peau, ceci lors d'une exposition aux rayons ultra-violet B.

#### 2.4. ROLE DE PERCEPTION

Grâce à sa grande sensibilité, la peau détecte les stimuli liés à la température, au toucher, à la pression et à la douleur. Ces perceptions ont un intérêt de défense et d'adaptation au milieu environnant.

#### 2.5. ROLE DE PROTECTION

##### 2.5.1. PROTECTION MECANIQUE

Elle est assurée par l'épiderme, facilitée grâce à la couche cornée et à son processus de kératinisation.

2.5.2. PROTECTION CONTRE LES TRAUMATISMES (coups, heurts, frictions)

Dans cette fonction, l'épiderme intervient peu ; par contre, l'hypoderme amortit les chocs grâce à l'élasticité du tissu graisseux. Mais le rôle principal est joué par les fibres du derme.

##### 2.5.3. PROTECTION CHIMIQUE

Elle est assurée essentiellement par la couche cornée et le film hydrolipidique de surface. Le film hydrolipidique de surface permet :

- le maintien de l'acidité cutanée,
- d'avoir une action hydratante,
- de faire barrière contre la pénétration de substances étrangères,
- d'avoir une action antimicrobienne,
- d'avoir, enfin, une action antifongique.

Il est donc évident que les soins esthétiques ne doivent avoir recours à aucune substance ou composé chimique susceptibles d'altérer et surtout de détruire le film protecteur.

#### 2.5.4. PROTECTION CONTRE LES RADIATIONS LUMINEUSES (5, 63, 64)

Le rayonnement solaire est certainement le principal facteur externe influençant le vieillissement cutané.

L'atmosphère atténue sélectivement ce rayonnement solaire, elle absorbe les UV-B et les UV-A partiellement ; les UV-C sont presque complètement arrêtés par la couche d'ozone, avant de parvenir à la surface de la terre. Une fois au contact de la peau, les différentes radiations pénètrent, et d'autant plus profondément, que leur longueur d'onde est élevée (Fig. 6)

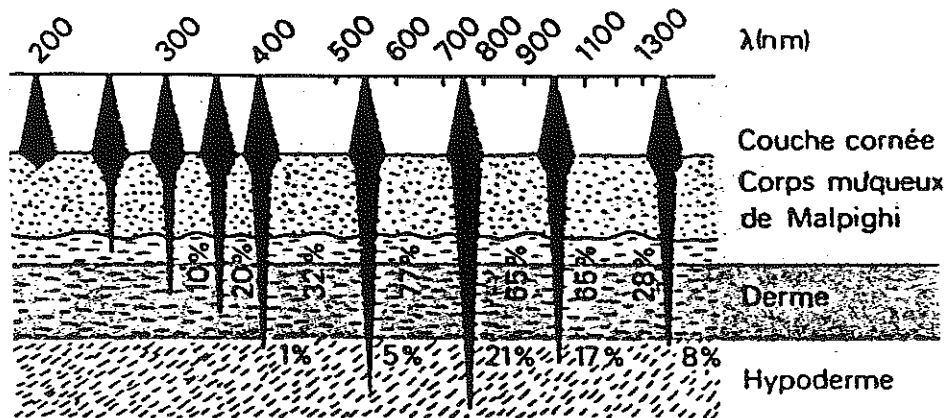


Fig.6 (63) : Pénétration du rayonnement UV dans la peau en fonction de la longueur d'onde

*a) Les effets du soleil sur la peau*

La peau réfléchit une partie du rayonnement solaire, en diffracte, dans les couches les plus superficielles, une partie importante et absorbe le reste (Fig. 7).

\* **Les UV-B** : Ils sont responsables de l'érythème actinique (coup de soleil), réaction qui stimule la pigmentation véritable de la peau (mélanogénèse), connue également sous le nom de pigmentation indirecte ou retardée. Ils atteignent la papille dermique, et par conséquent, les capillaires les plus superficiels. C'est cette pigmentation retardée qui constitue le hâle et augmente la protection

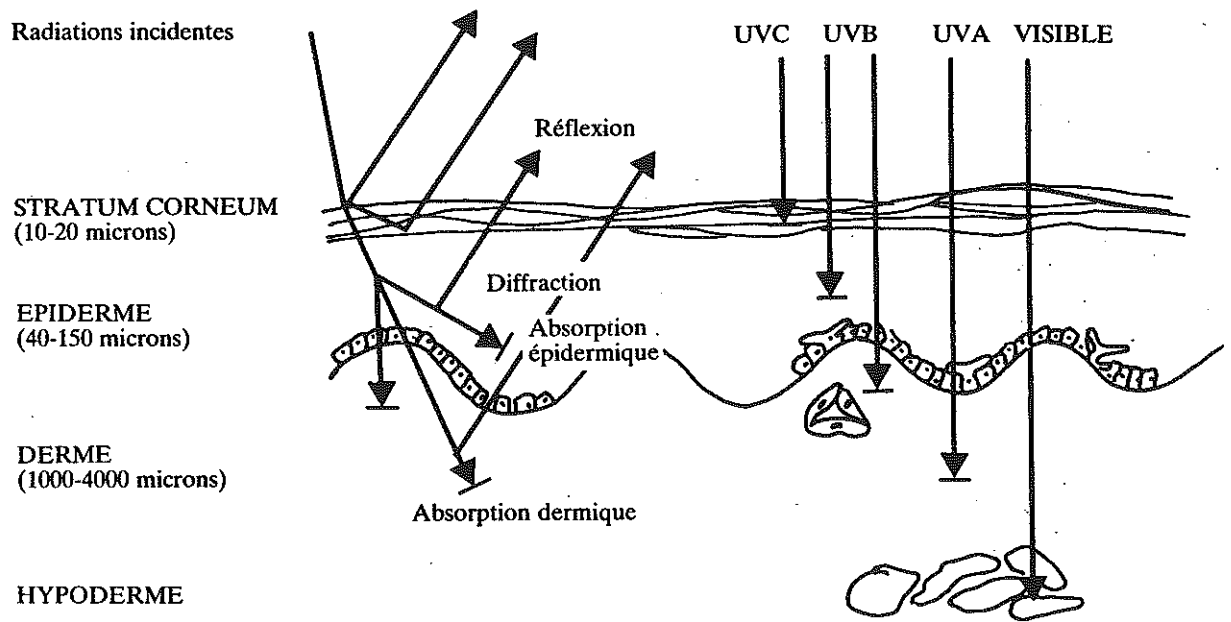


Fig. 7 (5) : Trajets et évolution des radiations UV incidentes

contre les UV. L'exposition inconsidérée aux UV-B se traduit par l'atrophie épidermique, la déshydratation, l'hyperkératinisation, l'hyperplasie, la formation prématurée de rides. De plus, les UV-B sont considérés comme potentiellement cancérogènes. Les cancers cutanés et le vieillissement excessif du derme (élastose actinique) se manifestent 20 à 30 ans après leur initiation...

\* **Les UV-A** : Ils pénètrent en assez grandes quantités le derme papillaire et le derme réticulaire où ils s'épuisent. Ils sont responsables de la pigmentation immédiate ou directe (phénomène de Meirowski). Dès la trentième minute d'exposition, ils provoquent une pigmentation (qui s'atténue lentement en quelques heures) et stimulent directement la synthèse de mélanine par les mélanocytes. Ils ne provoquent un érythème qu'à fortes doses.

Ils sont aussi responsables du vieillissement du derme car ils produisent des modifications caractéristiques au niveau du tissu conjonctif dermique : modifications des fibres de collagène et d'élastine.

Ils sont responsables, également, de l'élastose solaire : épiderme aminci, ridé et parsemé de taches pigmentaires, derme ayant perdu son élasticité.

(Fig. 8).

#### *b.) Les moyens de défense de la peau contre le soleil*

(5, 63, 64)

La peau se défend contre le soleil essentiellement par la pigmentation mélanique mais d'autres phénomènes interviennent :

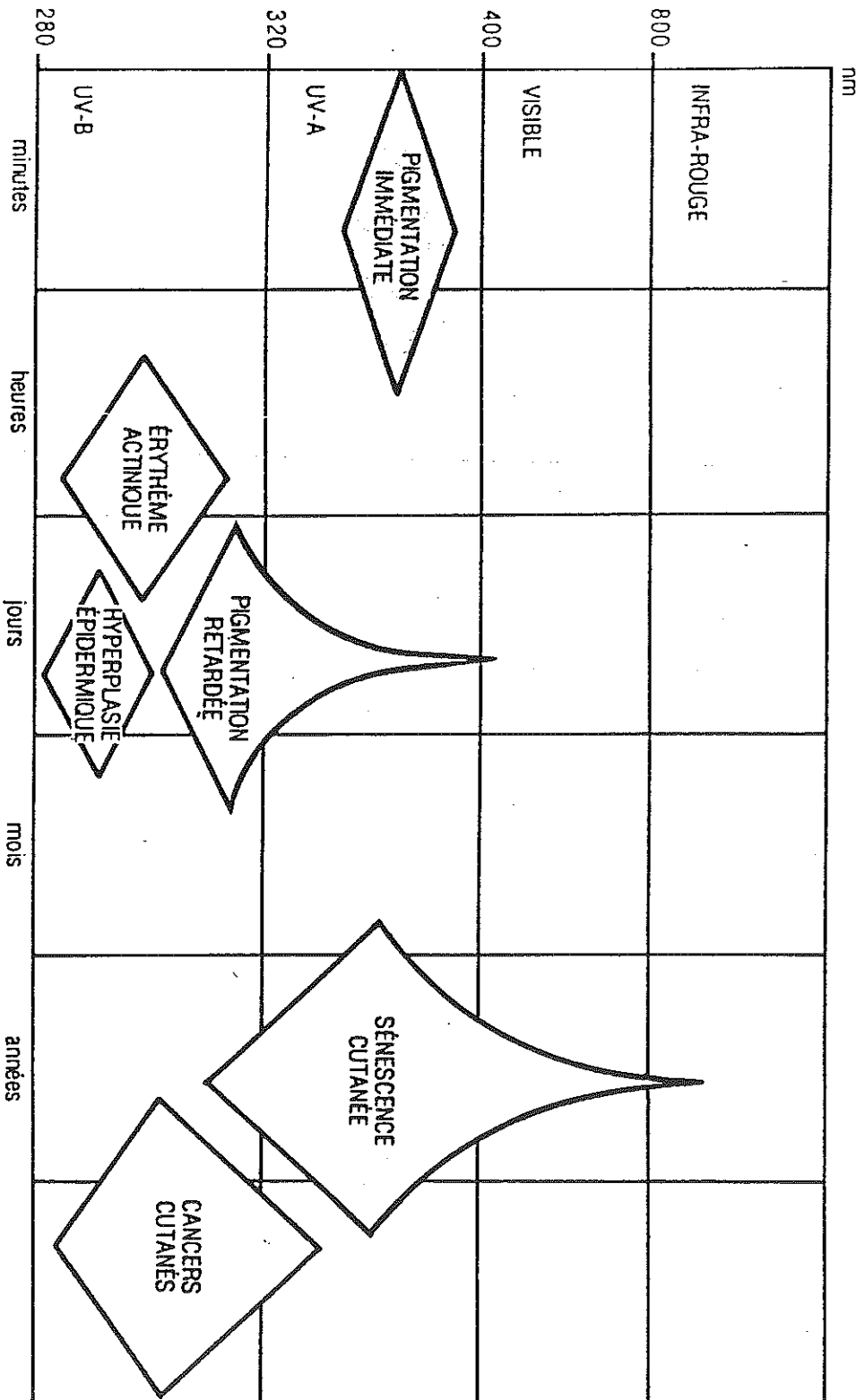


Fig. 8 (63) : Les effets biologiques des radiations solaires sur la peau en fonction du temps et des longueurs d'onde



**\* La pigmentation mélanique :**

La mélanine absorbe plus de 90 % d'UV ayant franchi la couche cornée cutanée, mais la mélanine est protectrice non seulement par les mécanismes d'absorption des photons, notamment UV et IR, mais aussi par les mécanismes de diffraction et par son rôle tampon des radicaux libres.

La mélanine constitue un système oxydo-réducteur. Ce rôle tampon lui permet d'éponger les radicaux libres, diminuant ainsi les risques d'une altération chimique incompatible avec une fonction cellulaire normale.

L'épiderme résiste d'autant mieux à l'agression solaire qu'il est plus pigmenté.

**\* L'épaississement de la couche cornée :**

La couche cornée s'épaissit au cours d'expositions répétées aux UV et augmente, quoique de façon modeste, la photoprotection.

(La kératine de la couche cornée réfléchit les photons lumineux).

**\* La sudation :**

Un des constituants de la sueur, l'acide urocanique, est photoprotecteur : il absorbe entre 290 et 320 nm, zone des UV-B érythématogènes. Il s'agit donc d'un filtre solaire naturel.

L'acide urocanique est, par ailleurs, un excellent destructeur du radical superoxyde.

**\* La pilosité**

**\* Le bêta-carotène et la canthaxanthine, localisés à 85 % dans la graisse sous cutanée et dont le spectre d'absorption intéresse les**

UV-A et le visible, interviendraient comme accepteurs d'oxygène singulet et inhibiteurs de radicaux libres.

Ces différents moyens de défense naturels peuvent être, dans certaines circonstances, dépassés : du fait d'un déficit en un mécanisme photoprotecteur, de sur-expositions solaires ou d'une réactivité anormale à la lumière. Il convient alors, d'utiliser la photoprotection artificielle destinée à compléter ou à remplacer la photoprotection naturelle. Elle est nécessaire essentiellement pour éviter le coup de soleil dû aux UV-B, pour limiter le vieillissement cutané et pour prévenir la carcinogénèse cutanée.

## B - LE VIEILLISSEMENT CUTANE

### 1. INTRODUCTION (15, 25, 51, 52)

Le vieillissement est l'action du temps sur les êtres vivants : en ce sens, il est inéluctable. Il touche à partir d'un certain âge tous les individus, de façon variable selon l'hérédité et le mode de vie.

Le vieillissement est un phénomène physique, inéluctable et irréversible, lentement évolutif, qui s'observe de façon variable, à tous les niveaux de l'organisme. Tous les organes d'un même sujet ne subissent pas également l'influence du temps et si la peau ne vieillit pas forcément plus rapidement que d'autres organes, c'est tout de même par elle que se constate l'approche de la vieillesse.

Les processus de vieillissement de la peau sont un reflet de l'âge biologique de l'individu. Ils ne correspondent pas toujours à son âge chronologique. Ils reflètent la superposition :

- du vieillissement cellulaire, plus ou moins rapide selon la prédisposition génétique des individus et leur statut hormonal
- et de l'influence des facteurs de l'environnement.

### 2. MECANISMES ET THEORIES DU VIEILLISSEMENT CUTANE

Avec l'âge, notre peau se transforme, sa structure s'appauvrit, subit des altérations, et cela, dès vingt ans. Pourtant, chaque peau est unique, avec sa propre évolution qu'elle ne partage avec aucune autre.

Notre passé, mais aussi l'environnement, notre mode de vie, ..., vont influencer le présent et le futur de notre peau.

Les rides précoces (ou pas) traduisent le ralentissement progressif des facultés de renouvellement cellulaire, la perte de densité et de souplesse des fibres d'élastine et de collagène et leur répartition différente (6). Il n'existe pas de processus unique de vieillissement cutané car de nombreux facteurs vont intervenir pour favoriser ou retarder celui-ci. Les différences observées entre des individus du même âge, les discordances apparentes entre l'âge biologique et l'âge chronologique s'expliquent, en partie, par la sommation de ces facteurs qui ne sont pas identiques pour tous.

La pluralité des facteurs intervenant dans les mécanismes de sénescence pourrait être une explication, au moins partielle, de cette constatation.

Schématiquement, on distingue deux types de facteurs :

**\* Les facteurs intrinsèques ou endogènes (internes),** agissant selon deux modalités :

- un déterminisme génétique mis en évidence à l'échelon cellulaire par HAYFLICH, c'est le vieillissement programmé,

- une série d'erreurs moléculaires imprévisibles, liées au hasard, lors de la transcription de l'ADN, affectant les synthèses protéiques, c'est le vieillissement stochastique.

**\* Les facteurs extrinsèques ou exogènes (externes)**  
nutritionnels, hormonaux, toxiques, ... et surtout climatiques (ultra-

violet) joueraient un rôle déterminant dans l'accélération des processus physiologiques du vieillissement (19).

## 2.1. VIEILLISSEMENT CUTANE ET FACTEURS INTERNES

### 2.1.1. VIEILLISSEMENT PROGRAMME OU VIEILLISSEMENT CELLULAIRE

C'est l'hypothèse de l'horloge biologique de HAYFLICH (37, 44, 57, 59)

Tout se passe comme si chaque être vivant possédait une horloge biologique programmée dès la naissance et réglée par un horloger un peu fou.

On sait aujourd'hui que les cellules ont une durée de vie définie et un potentiel limité de multiplications. Cette limite est "programmée" dans leur bagage génétique ; et lorsqu'elles ont épuisé leur "capital" de mitoses, elles ne se divisent plus et meurent. Le nombre de divisions cellulaires varie probablement d'une cellule à l'autre et d'une personne à l'autre, mais la moyenne se situe autour de cinquante reproductions chez les êtres humains.

Le vieillissement cellulaire est donc programmé et codé dans le génome de la cellule. L'ADN (acide désoxyribonucléique) est le principal support de l'information génétique, et de son intégrité dépend la qualité de l'expression des gènes.

L'ADN étant responsable de certains processus du métabolisme et de la reproduction des cellules, toute perte d'information ou tout mauvais codage des cellules découlant d'un défaut de la molécule d'ADN peut

provoquer la mort des cellules.

Il est donc nécessaire qu'un organe ou qu'une cellule possède, d'une part, une certaine capacité à réparer les erreurs ou les lésions qui peuvent intervenir au niveau de l'ADN au cours de la vie et, d'autre part, un contrôle au niveau de la croissance cellulaire.

Une programmation génétique du vieillissement implique que certains gènes, jusqu'alors "silencieux", se manifestent au cours de la sénescence, ou que d'autres cessent de s'exprimer.

#### 2.1.2. VIEILLISSEMENT STOCHASTIQUE OU VIEILLISSEMENT LIÉ AU HASARD

Le processus du vieillissement cutané est expliqué, ici, par des phénomènes aléatoires, c'est-à-dire uniquement liés au hasard.

Plusieurs théories sont proposées :

##### *a) La théorie des quotas (59)*

Cette théorie est basée sur le concept général que chaque organisme, chaque cellule, a son quota spécifique de vie à accomplir et vieillira et mourra en fonction de l'utilisation de ce quota.

##### *b) La théorie des erreurs catastrophiques (39, 54, 59)*

En 1963, Leslie ORGEL (59) émet l'hypothèse selon laquelle la fidélité de la synthèse protéique décroîtrait au cours du vieillissement de la

cellule. Les protéines synthétisées accumuleraient des erreurs au hasard, et ceci jusqu'à aboutir à une situation catastrophique conduisant à la mort de la cellule, quand le nombre d'erreurs deviendrait tel qu'elle ne puisse plus continuer à fonctionner.

### *c) Les théories pace-maker (59)*

L'hypothèse d'un organe-horloge contrôlant le vieillissement de tous les autres conçoit cet organe porteur d'une horloge biologique interne. Ce mécanisme pourrait répondre à un évènement stochastique.

Il existe deux importantes classes de théories pace-maker, celle dans laquelle le pace-maker est relié au cerveau (hypophyse) et celle dans laquelle le pace-maker est relié au thymus ou système immunitaire.

### 2.1.3. LA THEORIE DES RADICAUX LIBRES (6, 44, 54, 59)

Depuis quelques années, un jeu complexe de théories s'est développé autour des réactions des radicaux libres.

(Dans la deuxième partie de notre étude, nous verrons plus amplement l'origine de ces radicaux libres, leur toxicité au niveau des cellules de la peau et leur implication dans le vieillissement cutané).

Les radicaux libres sont des composés chimiques instables, porteurs d'électrons non appareillés. Ils sont issus de réactions métaboliques et enzymatiques et de leur interaction avec l'oxygène. Chacune de nos cellules produit des radicaux libres en petites quantités au cours du métabolisme oxydatif normal. Ces radicaux libres, comme nous le verrons plus loin, sont nocifs et accélèrent le processus du vieillissement. Ils

menacent l'organisation structurale de nos cellules, ils sont capables de réagir avec de nombreuses molécules biologiques (acides gras, ADN, protéines ...) ; ainsi, la toxicité s'exerce essentiellement à trois niveaux :

- au niveau des protéines, ils entraînent une inactivation enzymatique, par formation de ponts disulfures ;

- au niveau des lipides, en altérant les membranes par le phénomène de peroxydation : les lipides ainsi modifiés (peroxydes) changent la structure des membranes biologiques, permettant une rupture des lysosomes, libérant les éléments peroxydés ou polymérisés indégradables qui peuvent ultimement conduire au vieillissement ;

- au niveau de l'ADN, en provoquant des ruptures dans les chaînes.

On peut signaler que les radicaux libres causent des dégâts dans le système immunitaire ; or la dégradation immunitaire est elle-même une cause du vieillissement.

Normalement, notre corps est organisé pour éliminer les radicaux libres, avant qu'ils ne deviennent dangereux.

#### 2.1.4. CAS PARTICULIER : LE ROLE DES HORMONES (4, 52)

Aux modifications inéluctables et progressives qui sont liées à l'âge, va s'ajouter chez la femme, en l'absence de traitement hormonal



substitutif, le "coup de vieux" de la ménopause.

Il est à noter que les sécrétions hormonales des glandes sexuelles régissent l'ensemble du fonctionnement cutané.

Donc, chez la femme, le processus du vieillissement cutané s'accroît à la ménopause, en raison de la carence oestrogénique qui s'installe à cette période. Ceci a un retentissement tout particulier sur les fibroblastes et les kératinocytes.

Cette privation oestrogénique brutale est surtout sensible au niveau du visage, qui est riche en récepteurs d'oestrogènes.

La peau privée d'oestrogènes devient plus fine, moins élastique et s'assèche considérablement.

La plupart des facteurs que nous venons de voir sont sous la dépendance de notre génome et, pour l'instant, incontrôlables. Il n'en est pas de même pour les facteurs exogènes dont la connaissance est essentielle pour la prévention et le retardement du vieillissement cutané.

## 2.2. VIEILLISSEMENT CUTANÉ ET FACTEURS EXTERNES

A côté de l'évolution "naturelle" du vieillissement, des facteurs extérieurs peuvent accélérer le processus. Il s'agit de forces externes auxquelles la peau est exposée durant la vie. Ce sont ces nombreux facteurs qui expliquent, en partie, le contraste que l'on peut observer parfois, entre l'âge chronologique d'un individu et son âge physiologique.

## 2.2.1. L'ENVIRONNEMENT (51, 61)

*a) Le vent, la chaleur sèche, le froid, les changements brusques de température et la pollution* vieillissent la peau en accélérant sa déshydratation et en entraînant la détérioration du film hydrolipidique de surface.

*b) Le rayonnement solaire* représente le principal facteur externe accélérateur du vieillissement cutané, même sans expositions exagérées. On parle dans ce cas de vieillissement cutané actinique ou photo-induit ou photovieillissement.

La photosénescence est liée à des effets cumulatifs, additifs et potentialisateurs de différents photons : UV-B, UV-A et infra-rouges. Les ultra-violets produisent des lésions, directement sur le matériel nucléaire et indirectement par la production de radicaux libres.

Les UV-B, très énergétiques, atteignent l'ADN des cellules de l'épiderme, provoquant des altérations telles que verrues séniles, taches mélaniques, ainsi que l'amincissement de l'épiderme. Dans les cas extrêmes, ils peuvent même entraîner la mort cellulaire.

Les UV-A, moins énergétiques que les précédents, mais pénétrant jusqu'au derme, agissent sur les fibroblastes, accélérant la dénaturation du tissu conjonctif dermique (modifications des fibres de collagène et d'élastine) ; on parle d'élastose actinique.

**Remarque :** Les modifications structurales cutanées, provoquées par le soleil, sont différentes de celles liées à l'âge.

### 2.2.2. LE ROLE DES RADICAUX LIBRES (28)

Les radicaux libres sont de véritables poisons cellulaires qui détériorent les tissus et accélèrent le vieillissement des cellules. Précédemment, nous avons vu que ces composés étaient produits au cours du métabolisme cellulaire normal, mais leur production peut également avoir une origine externe.

En effet, ils sont également impliqués dans la sénescence actinique (il y a une production accrue de radicaux libres sous l'influence des ultra-violets) et dans les processus inflammatoires, secondaires aux agressions externes.

De nombreuses substances étrangères, en dehors des radiations ionisantes peuvent engendrer des radicaux libres, comme la pollution, la fumée des cigarettes, les herbicides, les tuyaux d'échappement des voitures, l'alcool, etc ... (Tout ceci sera développé ultérieurement).

### 2.2.3. LE MODE DE VIE

#### *a) Les facteurs psychiques (51, 61)*

Les soucis, les joies, les peines, le stress ou l'angoisse agissent sur notre organisme, plus principalement au niveau de notre peau. Ils influencent la précocité des rides d'expression, visibles, surtout au niveau du front, du pourtour des yeux et de la bouche.

#### *b) Le tabac et l'alcool*

*c) L'alimentation (51)*

Tous les excès ou tous les manques dans notre alimentation se répercutent indéniablement au niveau de notre peau, reflet de notre organisme.

*d) Médicaments et maladies (51, 62)*

La prise de certains médicaments en traitement de longue durée (corticoïdes, vitamine A, ...) peut nuire à la peau, de même certaines maladies (diabète, rhumatisme, ...) paraissent responsables d'un vieillissement cutané prématuré.

**2.3. CONCLUSION (51)**

Il faut reconnaître que la peau finit toujours par vieillir et au niveau du visage un peu plus vite qu'ailleurs. Ce qui importe, c'est qu'elle ne vieillisse pas avant l'âge et que le processus soit le plus lent possible. Dès la jeunesse, on doit prévenir le vieillissement cutané par des traitements hygiéniques et cosmétiques appropriés et un mode de vie sain. Pour l'instant, il est plus facile de prévenir que de guérir car il n'a toujours pas été trouvé, avec certitude, les raisons précises du vieillissement cutané.

### 3. MANIFESTATIONS CLINIQUES DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ

Il est nécessaire de voir, dans un premier temps, l'aspect d'une peau jeune, avant d'étudier les manifestations cutanées associées au vieillissement.

#### 3.1. LE BEL AGE DE LA PEAU : ASPECT D'UNE PEAU JEUNE (6)

La peau de nos vingt ans, comment est-elle, avant d'être "atteinte" par l'âge ?

Une peau jeune est ferme, douce et lisse. Sa structure, ses fonctions gardent encore leur intégrité. Elle assure son rôle de protection efficace vis-à-vis du milieu extérieur. Elle est élastique, ferme, cela est dû au bon état du tissu conjonctif adipeux situé dans l'hypoderme et aux fibroblastes qui produisent en quantité voulue les fibres de collagène, d'élastine, les glycoprotéines de structure, les protéoglycanes qui, dans le derme, sont responsables de la souplesse, de l'hydratation de la peau. Au niveau de l'épiderme, on constate une surface unie et dense, due au bon état du film hydrolipidique, mais aussi à une activité cellulaire intense qui respectera le rythme régulier (28 jours environ) du renouvellement cellulaire.

La peau jeune n'aura pas encore subi d'altérations, bref, ne nous trahira pas ou très peu.

Enfin, la structure cutanée superficielle présente une surface régulière, serrée, dense, due à la bonne cohésion du ciment intercellulaire.

### 3.2. L'ASPECT D'UNE PEAU SENILE (6, 17, 24, 51, 52, 61)

Avec l'âge, notre peau se transforme subit des altérations, et cela, dès vingt ans. Les manifestations cliniques reflètent les modifications qui ont lieu au niveau de l'épiderme, de la jonction épidermique et surtout du derme, toutes liées au processus du vieillissement, c'est-à-dire au ralentissement de l'activité cellulaire.

La peau sénescence présente un certain nombre d'altérations caractéristiques :

- une sécheresse cutanée : la peau est caractérisée par un dessèchement de la surface de l'épiderme.

Suite à ce dessèchement, la peau sénile se présente deshydratée et desquamante. Plus sèche, elle est donc plus vulnérable. Sa surface devient rugueuse au toucher.

- Suite à l'atrophie de l'épiderme et du derme, une peau sénile est amincie au niveau de l'épiderme, transparente, gris jaunâtre, un peu terne.

- Suite à l'atonie du derme, une peau sénile est flasque (d'autant plus qu'il se surajoute une discrète atrophie musculaire), sans souplesse, sans tonicité donc plissée et ridée.

Elle a perdu sa fermeté, son élasticité. Il y a apparition des ridules et des rides, accentuation des rides d'expression (ce sont des rides qui se forment dans les zones de plissements). Les rides sont des cassures de la structure dermo-épidermique, qui vont en se creusant.

Il faut signaler, également, qu'au niveau des parties les plus souvent découvertes du corps, le derme peut s'épaissir et se durcir. Les rides apparaissent alors comme des sillons.

- La peau sénile présente une pigmentation inégale, et l'association de zones plus ou moins pigmentées donne à la peau un aspect pas très uniforme.

Souvent, peuvent apparaître des taches ("taches séniles" ou "fleurs de cimetière", par exemple), témoins des troubles de la pigmentation, exacerbées par la baisse d'activité des mélanocytes et aggravées par l'exposition solaire.

- Il y a une manifestation du vieillissement cutané qui n'a pas de consistance physique, c'est le "prurit sénile", prurit qui va souvent de pair avec la sécheresse cutanée.

Pour conclure, il est important de noter que ce tableau clinique est accéléré par l'exposition chronique au soleil.

#### 4. MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES AU COURS DE LA SENESCENCE CUTANEE ET CONSEQUENCES SUR LES FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA PEAU (2, 4, 13, 17, 19, 52)

##### 4.1. MODIFICATIONS EPIDERMiques

C'est au niveau de l'épiderme qu'apparaissent les premières

manifestations du vieillissement cutané. Selon LAVKER (19), l'aspect histologique de l'épiderme du sujet âgé varie peu par rapport à celui d'un jeune adulte.

Néanmoins, beaucoup d'auteurs admettent que l'épiderme s'amincit avec l'âge. Cette atrophie épidermique se localise au niveau de la couche muqueuse de Malpighi, où l'on note une diminution du nombre des assises cellulaires et de la hauteur des kératinocytes, alors que la largeur s'accroît.

Pour tous, la couche cornée garde une épaisseur identique tout au long de la vie (14 à 17 couches cellulaires).

#### 4.1.1. LES KERATINOCYTES

- L'étude ultrastructurale de la peau protégée du rayonnement solaire ne retrouve pratiquement pas d'anomalie, si ce n'est un élargissement des espaces interkératinocytaires. On constate que les cornéocytes (de la couche desquamante et de la couche cornée) présentent un accroissement linéaire avec l'âge de leur superficie moyenne et de leur volume. On note également, chez les sujets âgés, une plus grande variabilité de la surface des cornéocytes. MARKS (19) a retrouvé, dans la couche muqueuse, des variations identiques de la surface des kératinocytes.

- La prolifération épidermique peut être appréciée : le taux du "turn over" épidermique décroît d'environ 50 % entre trente et soixante dix ans. Chez un sujet de trente ans, le cycle épidermique est de l'ordre de dix huit à vingt jours alors que chez un sujet de plus de soixante



ans, il dure de vingt cinq à vingt neuf jours. Cette augmentation du cycle traduit la diminution de la capacité de prolifération avec l'âge. Ceci a pour conséquence que, plus un sujet est âgé, moins bien se fera la cicatrisation épidermique.

- L'étude de l'absorption percutanée de différents topiques a montré une diminution de la fonction barrière de la couche cornée. Cette augmentation de la pénétration est accompagnée d'une diminution de la clairance dermique. La conjugaison de ces deux phénomènes serait une explication de la susceptibilité de la peau âgée à l'irritation et aux réactions de sensibilisation.

#### 4.1.2. LES MELANOCYTES

Le nombre des mélanocytes diminue progressivement avec l'âge, aussi bien au niveau des régions exposées au soleil, que non exposées.

Les expositions solaires répétées pourraient altérer de façon irréversible le nombre de mélanocytes ; de ce fait, la barrière mélanique protectrice diminue.

L'apparition sur les zones exposées, lors de la sénescence, d'hyperpigmentation (lentigo sénile notamment) peut sembler paradoxale au vu de la diminution du nombre des mélanocytes. Mais, chez le sujet âgé, dans les zones insolées, certains mélanocytes cessent de fabriquer du pigment ou disparaissent, alors que d'autres augmentent leur production de pigment. Ces désordres font apparaître des irrégularités de pigmentation (zones hypopigmentées et zones hyperpigmentées), particulièrement visibles lors des expositions solaires chroniques.

Au niveau des mélanocytes, on voit apparaître, dès l'âge de quarante ans, des granules ressemblant à des graisses. Ce phénomène apparaît plus fréquemment dans les zones exposées aux ultra-violets. Ces granules traduiraient une accumulation de matériels, en relation directe avec le vieillissement chronologique des mélanocytes.

#### 4.1.3. LES CELLULES DE LANGERHANS

Chez le sujet âgé, en zone protégée des radiations solaires, le nombre de cellules de Langerhans est significativement diminué par rapport au sujet jeune (50 % selon GILCHREST). Cette diminution aurait un rôle important dans l'altération des réponses immunes cutanées.

#### 4.2. MODIFICATIONS DE LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE

La caractéristique majeure du vieillissement cutané, du point de vue morphologique, se situe au niveau de la jonction dermo-épidermique. A partir de la sixième décennie, les ondulations de la jonction dermo-épidermique s'amenuisent, les papilles dermiques deviennent moins hautes et plus larges, et l'on assiste à un aplatissement de cette jonction.

On note une importante diminution de l'adhésion et de la surface d'échange dermo-épidermique.

La fragilité cutanée notée chez les sujets âgés traduit probablement la diminution de la cohésion dermo-épidermique.

### 4.3. MODIFICATIONS DU DERME

Morphologiquement, le vieillissement dermique se caractérise par une diminution de son épaisseur de près de 20 %, responsable de l'aspect fin, transparent, en "papier à cigarette" de la peau du sujet âgé. La population cellulaire, notamment fibroblastique, se raréfie, avec une diminution parallèle des macromolécules (collagènes, fibres élastiques, protéoglycanes et glycoprotéines de structure). Les collagènes se modifient, formant des faisceaux disloqués.

Le réseau vasculaire s'appauvrit.

Ces modifications siègent essentiellement au niveau du derme superficiel.

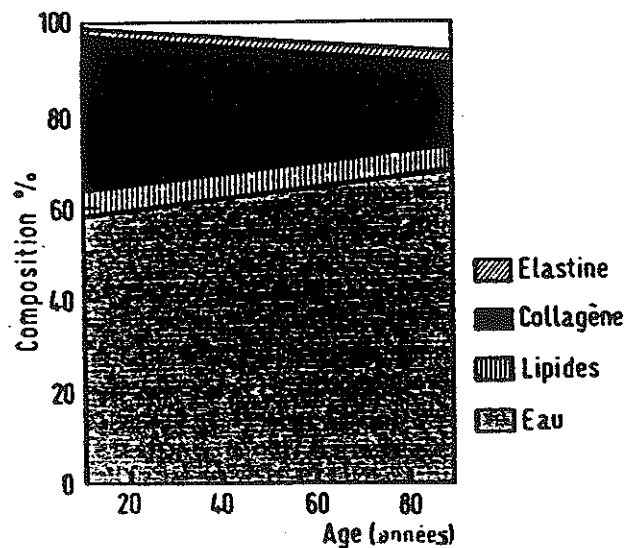


Fig. 1 (19) : Evolution des composants du derme avec l'âge  
(d'après PEARCE et GRIMMER)

#### 4.3.1. LES FIBROBLASTES ET FIBROCYTES

Le nombre de fibroblastes diminue et des altérations qualitatives dans la synthèse macromoléculaire apparaissent.

#### 4.3.2. LES MACROMOLECULES DU DERME

##### *a) Le collagène*

Le vieillissement est responsable d'altérations morphologiques du collagène, siégeant essentiellement dans le derme papillaire qui prend un aspect grenu et disloqué.

Le diamètre des fibres de collagène diminue avec l'âge.

Les données actuelles sur la quantité totale de collagène sont contradictoires. Pour certains, elle diminuerait de plus de 50 % entre vingt et quatre vingts ans ; pour d'autres, il n'y aurait pas de variations.

Tous admettent, qu'avec l'âge, on assiste à une augmentation du collagène insoluble par augmentation des pontages intermoléculaires (Des phénomènes d'oxydation, propres au vieillissement, stabiliseraient définitivement ces liaisons).

La peau jeune contient du collagène soluble qui, au cours du temps, se transforme progressivement en collagène insoluble, réduisant ainsi l'élasticité cutanée. La peau devient moins souple.

### *b) L'élastine*

Les altérations dues au vieillissement du tissu élastique sont essentiellement qualitatives, elles débutent à l'âge de trente ans et deviennent marquées après soixante dix ans.

Au niveau de la partie supérieure du derme réticulaire, les fibres élastiques sont deux à trois fois plus épaisses que chez le sujet jeune, laissant supposer qu'avec l'âge, les phénomènes de pontage entre les microfibrilles s'accroissent.

L'ultrastructure du tissu élastique se modifie profondément : la teneur en microfibrilles décroît, alors que la substance amorphe s'accroît, se traduisant d'abord par l'apparition de structures vésiculaires, puis par la fragmentation et la désintégration des fibres élastiques.

Lors de la sénescence, l'élastine se surcharge en lipides qui se déposent progressivement dans les fibres élastiques qui s'épaississent en amas irréguliers. Il y a également des dépôts calciques.

De plus, l'élastine devient plus sensible aux enzymes protéolytiques qui peuvent la fragmenter. Cette dégénérescence des fibres élastiques cassées et épaissies en amas correspond à l'élastose. La peau devient moins élastique.

### *c) Les protéoglycanes*

Formant l'essentiel du tissu interstitiel les protéoglycanes sont constitués d'une copule peptidique associée à une structure polyosidique. Ces polyosides sont des glycosaminoglycanes acides (GAG). Au niveau du

derme, on en dénombre principalement trois : l'acide hyaluronique, le dermatane sulfate et la chondroïtine sulfate. On retrouve au cours du vieillissement une diminution globale des GAG ; cette baisse se ferait aux dépens de leur fraction soluble, alors que leur fraction insoluble augmenterait. On a vu, par ailleurs, que la teneur en eau du derme augmentait légèrement avec l'âge. Ainsi, l'association entre ces deux phénomènes (diminution des GAG, augmentation de l'hydratation dermique) serait responsable d'une modification qualitative du tissu interstitiel qui, de gel (chez le sujet jeune), deviendrait solution (chez le sujet âgé). Cette transformation physicochimique interviendrait dans les processus de diffusion moléculaire au sein du derme, et expliquerait les modifications de la viscoélasticité dermique.

#### *d) Les glycoprotéines de structure*

Parmi les glycoprotéines de structure du derme, la fibronectine joue un rôle majeur dans les phénomènes d'interaction cellules-cellules, cellules-macromolécules dermiques et dans l'organisation tridimensionnelle de la matrice extracellulaire.

Au cours du vieillissement, il y a une diminution de la fibronectine, ce qui explique, au moins partiellement, les anomalies dermiques.

#### 4.3.3. LA MICROCIRCULATION CUTANÉE

Lors du vieillissement, on constate une raréfaction vasculaire du derme. Cette disparition porte avant tout sur les anses capillaires du derme papillaire dont la fonction est d'assurer un flux nutritionnel,

notamment pour l'épiderme. La microcirculation cutanée du derme réticulaire n'est pas épargnée : on note une diminution de 35 % de sections veinulaires chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune.

On constate, enfin, un amincissement des parois vasculaires.

**Remarque** : La diminution de la vascularisation cutanée, pendant le vieillissement, a de profondes conséquences cliniques ( une absorption et une élimination diminuées, une transpiration diminuée, une cicatrisation plus lente, une régulation thermique affaiblie).

#### 4.3.4. LES NERFS CUTANES (2)

L'anatomie des terminaisons nerveuses ne change pas beaucoup en vieillissant, bien que la sensibilité tactile diminue.

Les résultats de tests physiologiques révèlent une acuité moindre de la perception de la douleur et une augmentation du seuil de la douleur cutanée.

#### 4.4. MODIFICATIONS DE L'HYPODERME (TISSU SOUS-CUTANE)

- Les vaisseaux sont dilatés et ont des parois épaissies.
- Les adipocytes sont altérés et perdent leur capacité métabolique.

#### 4.5. MODIFICATIONS DES ANNEXES

Au cours du vieillissement cutané, il y a un ralentissement de l'activité des glandes sébacées et sudoripares, ce qui entraîne une baisse de la quantité et de la qualité du film protecteur hydrolipidique de surface. La peau devient donc moins protégée, elle prend un aspect terne et grisâtre, elle se dessèche. Elle devient extrêmement fragile et irritable.



II - LES RADICAUX LIBRES

## A - GENERALITES (33)

Les radicaux libres sont des atomes, des ions ou des molécules qui possèdent un électron non apparié dit "libre" ou "célibataire" sur leur orbitale externe. Cette qualité leur confère des propriétés paramagnétiques et une très grande réactivité vis-à-vis des molécules environnantes.

Dans les milieux biologiques, les radicaux libres provoquent, par réaction en chaîne, la destruction des composants cellulaires et extracellulaires, s'ils ne sont pas eux-mêmes détruits par des enzymes spécifiques ou piégés par des substances protectrices.

La toxicité des radicaux libres est incriminée dans de nombreux processus pathologiques et est très pertinemment suspectée dans le vieillissement cutané (7).

## B - DESCRIPTION DES RADICAUX LIBRES (18, 33)

Les radicaux libres sont des composés chimiques très instables, possédant une hyper-réactivité due à leur électron célibataire non apparié. Les radicaux libres oxygénés en sont des formes particulières : ce sont des formes moléculaires ou atomiques de l'oxygène possédant un nombre impair d'électrons en orbite externe, soit par fixation d'un électron supplémentaire, soit par transfert d'un électron à partir de l'orbite interne, soit par perte d'un électron orbital externe.

Sur la molécule ou l'atome stable, les électrons externes, en nombre pair, sont appariés entre électrons de sens de rotation ou "spin" opposé.

Sur le radical libre, l'un des électrons externes n'est pas apparié et cet électron "célibataire", développant un champ électrique, va tendre à s'apparier avec un électron arraché à l'orbite externe d'une molécule voisine stable, qui se transforme à son tour en radical libre.

Les radicaux libres sont, de ce fait, très hautement réactifs et déclenchent des réactions en chaîne formant une cascade de radicaux libres, susceptibles de dénaturer et détruire de nombreuses molécules biologiques.

Il s'agit, dans la plupart des cas, de phénomènes ultra rapides, dont la durée est de l'ordre de  $10^{-4}$  secondes.

Le plus souvent, la réaction en chaîne s'arrête très vite, soit par la présence de substances protectrices, appelées "piégeurs de radicaux", soit par le phénomène de recombinaison au cours duquel deux

radicaux plus ou moins identiques (ou les deux radicaux séparés par un apport énergétique) s'unissent à nouveau, en remariant leurs électrons libres. Dans beaucoup de cas, les paires de radicaux libres formés sur des chaînes saturées, par passage de photons ou de particules, se recombinent immédiatement. Il n'en est pas de même si la chaîne est insaturée.

Les doubles liaisons, telles que celles qui existent dans les acides gras polyinsaturés, constituent des voies de fuite pour l'électron célibataire, de par la nature des liaisons  $\pi$ , qui doublent les liaisons  $\sigma$  qui assurent les covalences simples. Dans ces molécules, l'électron est "délocalisé", et un partenaire éventuel aura d'autant plus de difficulté à le rencontrer que les doubles liaisons seront nombreuses.

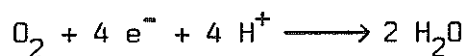
De tels radicaux libres, à électron célibataire délocalisé, seront beaucoup plus stables que les autres et, de ce fait, moins réactionnels. Certains peuvent exister plusieurs heures. Néanmoins, tout change si des molécules d'oxygène sont présentes.

## C - CAS PARTICULIER : LES ETATS RADICALAIRES DE L'OXYGENE (10, 12, 18, 22, 27, 33)

Dans les systèmes biologiques, l'oxygène moléculaire  $O_2$  se comporte comme un accepteur d'électron.

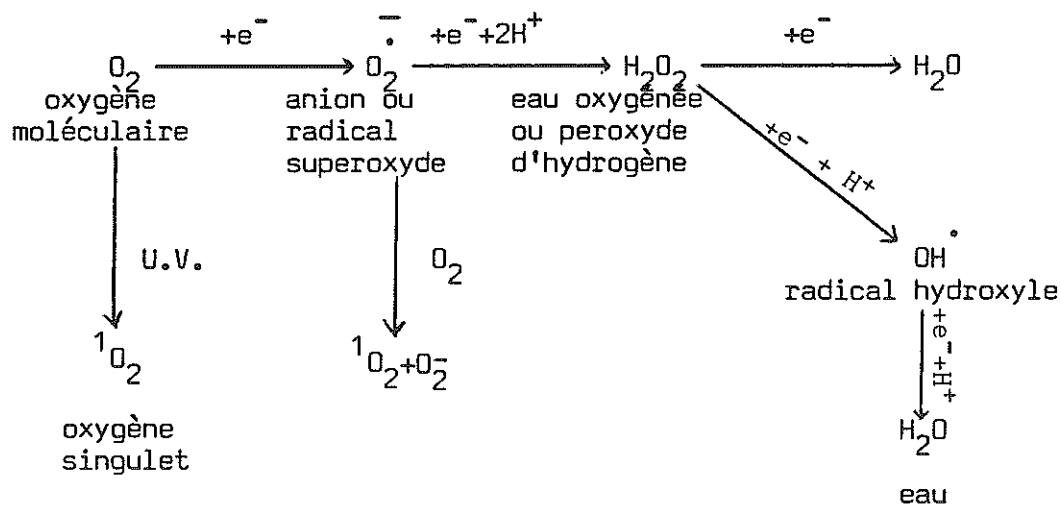
La réduction de l'oxygène (gain d'électron) aboutit à la production d'eau.

Pour plus de 80 %, cette réduction est complète et se fait par la voie de la cytochrome oxydase dans la chaîne mitochondriale, où les quatre électrons sont acquis simultanément sans que semblent apparaître de radicaux libres.



Mais dans certaines conditions, la réduction est incomplète : les électrons sont acquis un à un. Cette voie univalente aboutit à la formation de métabolites toxiques : les radicaux libres oxygénés.

Chaîne de réduction de l'oxygène :





<i>1 — Réactions d'auto-oxydation</i>
Flavines (FADH <sub>2</sub> , FMNH <sub>2</sub> ) Quinones Composés aromatiques nitrés Mélanine Groupements thiols Tétrahydroptéridines
<i>2 — Réactions enzymatiques et protéines</i>
Aldéhyde oxydase Cytochrome P450 Ferrédoxine (P 430) Hémoglobine Indolamine dioxygénase NADH — Cytochrome b 5 réductase NADH — Cytochrome P 450 réductase Peroxydase Tryptophane dioxygénase Xanthine oxydase
<i>3 — Origines cellulaires</i>
Chaîne respiratoire mitochondriale et microsomale Photosystème des chloroplastes Leucocytes et macrophages lors de la phagocytose
<i>4 — Facteurs environnementaux</i>
Ultra-violets Ultrasons Rayons X Rayons $\gamma$ Ions métalliques Médicaments

Fig. 1 (22) : Différentes sources de radicaux superoxydes

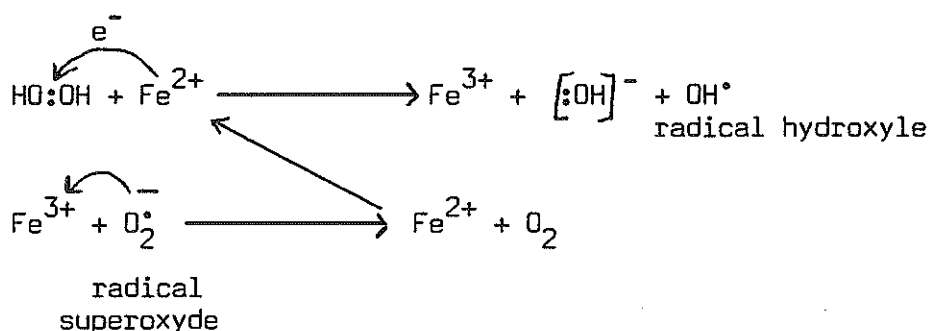




## 2. LE RADICAL HYDROXYLE : OH<sup>•</sup> (18)

En présence d'ion métallique, notamment le fer, l'eau oxygénée peut conduire au radical OH<sup>•</sup>, particulièrement agressif, encore plus que  $\overset{-}{\text{O}}_2^{\bullet}$ .

En effet, en présence de fer ferreux Fe<sup>2+</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> subit une réaction de Fenton, au cours de laquelle il se décompose en un banal ion OH<sup>-</sup>, et un radical hydroxyle OH<sup>•</sup>, espèce oxygénée extrêmement réactive, capable d'attaquer les structures organiques les plus stables.

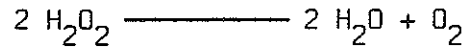


L'effet destructeur de  $\overset{-}{\text{O}}_2^{\bullet}$  s'exerce donc, essentiellement de manière indirecte, dans les milieux protonés : il produit, par dismutation spontanée, ou enzymatiquement accélérée, le peroxyde d'hydrogène, lequel, en présence de fer bivalent, engendre <sup>•</sup>OH ; il entretient la réaction de Fenton en réduisant Fe<sup>3+</sup> en Fe<sup>2+</sup>.

L'ensemble du phénomène : dismutation d' $\overset{-}{\text{O}}_2^{\bullet}$  produisant H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, décomposition de celui-ci en <sup>•</sup>OH, par intervention de Fe<sup>2+</sup> et régénération de ce dernier par  $\overset{-}{\text{O}}_2^{\bullet}$ , constitue le cycle d'Haber-Weiss.

La coexistence d' $\overset{-}{\text{O}}_2^{\bullet}$  et d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, en milieux biologiques (contenant inévitablement du fer) est dangereuse.

En l'absence de fer (circonstance rare) ou encore si cet atome est "paralysé" par la présence d'un chélateur,  $\text{H}_2\text{O}_2$  se décompose spontanément, mais lentement en eau :



### 3. LE RADICAL HYDROPEROXYLE : $\text{HO}_2^\bullet$

Il est produit à partir du radical superoxyde. C'est un intermédiaire commun dans l'oxydation de composés organiques hydrogénés.

Le radical superoxyde en solution aqueuse accepte un proton pour former le radical hydroperoxyde :



Comme le radical superoxyde,  $\text{HO}_2^\bullet$  est également impliqué dans la production du peroxyde d'hydrogène :



#### 4. L'OXYGENE SINGULET : $^1O_2$ (33)

L'oxygène singulet est également très agressif. Ce n'est pas un radical libre mais une molécule d'oxygène "excitée", dans laquelle, sous l'effet d'un quantum d'énergie, il y a eu transfert d'un électron, d'orbite interne en orbite externe.

## D - ORIGINE DES RADICAUX LIBRES IN VIVO

Les radicaux libres peuvent être produits de différentes façons.

D'un point de vue biologique, les sources de production les plus intéressantes sont les suivantes :

- l'irradiation :
  - . les radiations ionisantes,
  - . la lumière et les ultraviolets.
  
- le métabolisme :
  - . réactions non enzymatiques,
  - . réactions enzymatiques,
  - . le métabolisme des xénobiotiques.
  
- les mécanismes physiologiques :
  - . la phagocytose,
  - . la respiration cellulaire,
  - . la synthèse des médiateurs lipidiques.

Fig. 1 (38).

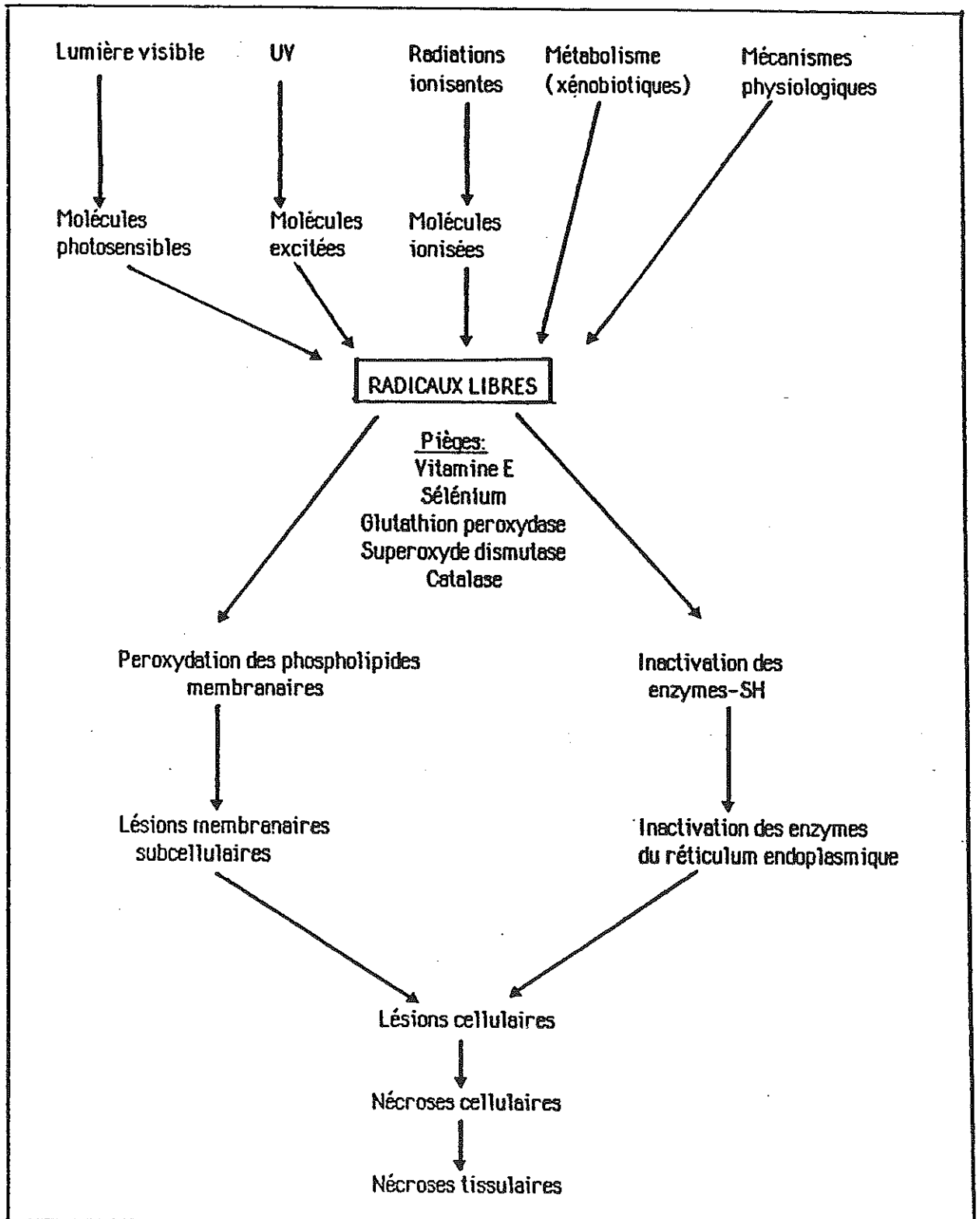


Fig. 1 (38) : Schéma général de l'origine et de l'action des radicaux libres

## 1. L'IRRADIATION (33)

- Les radiations ionisantes générées par les explosions atomiques provoquent la formation de très grandes quantités de radicaux libres qui seraient responsables de cassures et d'anomalies chromosomiques liées à leurs effets sur l'ADN.

- Le rôle du rayonnement cosmique, franchissant la couche d'ozone atmosphérique, est également invoqué dans la formation de radicaux libres, notamment dans la peau.

- Les radiations ultraviolettes, les radiations du spectre visible, intervenant comme quanta énergétiques au niveau de la peau, stimulent la formation de superoxyde  $\text{O}_2^{\cdot -}$  et d'oxygène singulet  $^1\text{O}_2$ .

## L'ACTION DU RAYONNEMENT SOLAIRE SUR LE MATERIEL BIOLOGIQUE (5)

Les photons absorbés par la peau apportent de l'énergie. Cet apport provoque des réactions d'activations des molécules, à condition que leur niveau énergétique propre soit inférieur à celui du photon incident. Ceci constitue le mécanisme général de la réaction de photosensibilisation. Le transfert d'énergie s'effectue alors, selon plusieurs mécanismes.

Les agents ou substances photosensibilisantes sont des molécules absorbantes qui sont le site de processus photophysiques dits primaires.

Un photosensibilisant est considéré comme un catalyseur, s'il n'est ni consommé ni généré au cours de la réaction.

Les mécanismes moléculaires impliqués dans la réaction de photosensibilisation sont nombreux :

- transfert de l'énergie d'excitation,
- formation de complexes,
- éjection d'électrons, de protons,
- formation de radicaux libres.

On distingue trois types de réactions principales :

- la photo-oxydation par les radicaux libres (type I),
- la photo-oxydation par l'oxygène singulet (type II),
- la photo-réaction n'impliquant pas la présence d'oxygène (type III).

On dit des réactions de type I et II qu'elles sont photodynamiques.

### 1.1. REACTIONS DE TYPE I

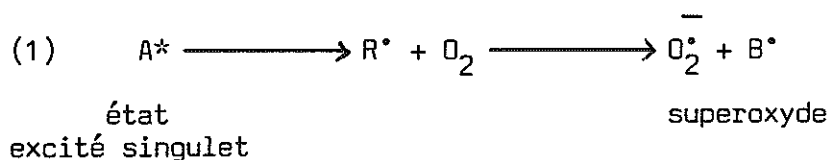
Lorsqu'une molécule organique A absorbe un photon d'énergie suffisante, un des électrons de la paire de l'état fondamental  $S^0$  change d'orbite et se trouve à l'état excité singulet.

Quatre processus peuvent alors désactiver cet état réactif :

- émission d'énergie par fluorescence,
- conversion interne avec vibrations (formation possible de deux radicaux R donnant des réactions de type I ou III),
- éjection d'un électron avec formation d'un cation positif,

- et enfin, retour à un état triplet d'énergie inférieure.

On distingue quatre types de réactions :



La molécule R dans l'état triplet réagit avec l'oxygène, et l'ion superoxyde produit oxyde lui-même le substrat.



La molécule photosensibilisée  $A^*$  réagit avec un substrat B qui, gagnant ou perdant un électron, forme un radical anion réactif avec l'oxygène pour former un superoxyde. Cet oxygène actif réagit alors avec différents substrats.



La molécule sensibilisée entre en réaction directe avec un substrat hydrogéné, donnant ainsi naissance à des espèces radicalaires qui produisent, avec l'oxygène, des peroxydes.



La molécule excitée se dissocie elle-même en radicaux libres qui, avec le substrat, induisent d'autres radicaux libres finalement oxydés par l'oxygène.

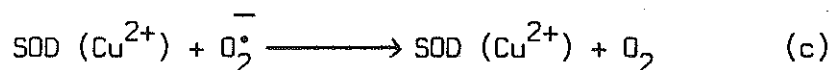
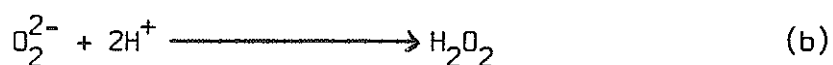
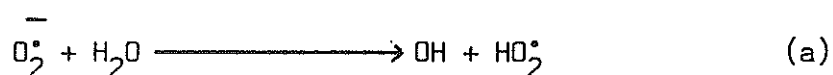


L'oxygène superoxyde, par lui-même, entraîne des réactions d'oxydation de plusieurs genres :

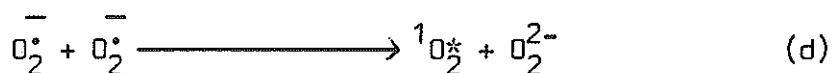
- . en attirant l'hydrogène, il forme une espèce extrêmement réactive qui est l'hydroperoxyde OH,

- . en absorbant un deuxième électron, le superoxyde forme de l'eau oxygénée.

C'est par réaction de réduction que l'enzyme superoxyde dismutase produit de l'oxygène simple et interrompt la réaction. Par dismutation, deux ions superoxyde forment de l'eau oxygénée et de l'oxygène singulet.



superoxyde  
dismutase



## 1.2. REACTIONS DE TYPE II

Une molécule photosensibilisée dans l'état triplet réagit avec l'oxygène pour former un oxygène singulet. Ce dernier subit alors un certain nombre de processus de dégradation : il y a émission soit de lumière, soit de rayonnements ultraviolets de plus grande longueur d'onde,

soit émission de chaleur ; ou il subit une désactivation par des substances appelées désactivateurs.

### 1.3. REACTIONS DE TYPE III

Ces réactions n'impliquent pas l'oxygène. Elles sont extrêmement complexes et intéressent quelques molécules particulières : les porphyrines, les furo-coumarines.

Les réactions de photosensibilisation de type I et II entraînent pratiquement toujours la formation d'espèces radicalaires de l'oxygène. Les réactions de type I impliquent le substrat ou une molécule à l'état triplet, et donnent, par réaction avec l'oxygène atmosphérique, des radicaux peroxyde et des anions superoxyde.

Dans les réactions de type II, c'est l'oxygène qui, directement, reçoit l'énergie de l'état triplet de la molécule photosensibilisée. Cet oxygène singulet joue alors le rôle d'oxydant et produit l'anion superoxyde.

Il est très difficile de mettre en évidence les radicaux libres oxygénés lors des processus de photosensibilisation : ces réactions sont en effet très rapides.

Cependant, l'utilisation de capteurs de l'anion superoxyde permet d'objectiver ces réactions.

Il est à noter qu'en général, les radicaux libres provenant d'une radiolyse (les ultraviolets sont des radiations électromagnétiques) sont

plus toxiques que les radicaux issus d'une simple réaction biochimique.

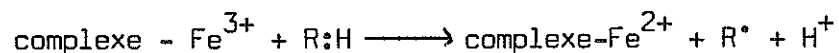
## 2. LE METABOLISME

### 2.1. REACTIONS NON ENZYMATIQUES (18, 38)

Il apparaît de plus en plus probable que la menace de création de radicaux libres est permanente au sein de la matière vivante, ne fût-ce que par l'ubiquité du fer et de l'oxygène.

- Le fer et les autres métaux dits "de transition" ont la capacité de jouer, en quelque sorte, le rôle d'agents radicalaires, lorsqu'ils sont complexés par certaines molécules organiques (l'acide adénosine-diphosphorique ou ADP, par exemple), ainsi que par certains phosphates.

En simplifiant à outrance, on peut écrire :



(R:H étant un acide gras polyinsaturé).

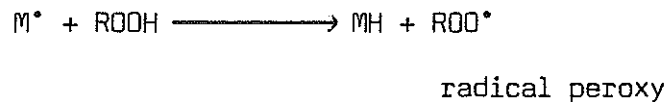
Il ne reste plus qu'à requérir l'intervention d'une molécule d'oxygène :



pour amorcer une chaîne de lipoperoxydation.

- La scission homolytique des hydroperoxydes lipidiques formés au cours de l'auto-oxydation consiste également en une réaction de décomposition non enzymatique.

Les hydroperoxydes lipidiques ROOH sont des composés peu réactionnels, relativement stables. Cependant, leur dissociation peut être induite par un radical libre ( $M^{\bullet}$ ), initialement présent dans le milieu ; il se produit alors la réaction suivante :



Les hydroperoxydes lipidiques peuvent aussi, en présence de  $Fe^{2+}$  (contaminant biologique universel) subir une forte réaction de Fenton qui les convertit en radicaux alkoxydes  $RO^{\bullet}$ , agents aussi "terribles" que le radical hydroxyle :



## 2.2. REACTIONS ENZYMATIQUES (18)

La production des radicaux libres par le biais de réactions enzymatiques est une source considérable de radicaux libres in vivo.

Ainsi, le catabolisme enzymatique des xénobiotiques (paragraphe suivant) représente une voie importante de production de radicaux libres

oxygénés ; c'est généralement l'anion superoxyde qui en résulte.

Diverses enzymes produisent l'anion superoxyde : c'est le cas de la xanthine-oxydase du lait ; mais la xanthine-déshydrogénase, qui intervient dans le catabolisme purique pour former l'acide urique, peut, dans certaines conditions anormales, se comporter en xanthine-oxydase, faisant apparaître  $O_2^{\cdot -}$  dans les tissus.

En présence de fer convenablement complexé, on obtient une production entretenue d' $\cdot OH$  (cycle d'Haber-Weiss).

Le radical hydroxyle  $\cdot OH$ , à son tour, peut initier des cycles d'auto-oxydation lipidique. Une autre voie d'induction de chaîne de lipoperoxydation est donc ouverte de cette manière.

### 2.3. LE METABOLISME DES XENOBIOTIQUES (38, 39)

Les xénobiotiques peuvent produire des radicaux libres selon trois mécanismes :

#### 2.3.1. LES XENOBIOTIQUES SONT EUX-MEMES DES RADICAUX LIBRES

Ce premier type de xénobiotiques peut être représenté par les dérivés nitrés tels que  $NO$  et  $NO_2$  provenant de combustion organique, par exemple des tuyaux d'échappement des voitures, du tabac (ainsi, la fumée de cigarette contenant de fortes concentrations de dérivés  $NO_x$  est connue pour être la cause de nombreuses altérations biologiques mettant en jeu la peroxydation lipidique).

Le dioxyde d'azote est un radical omniprésent qui réagit aussi bien avec les alcanes que les alcènes.

Il est bien connu que ce dioxyde d'azote est responsable de maladies pulmonaires comme l'emphysème, du fait de son intervention sur les lipides pulmonaires, par destruction des membranes cellulaires.

NO<sub>2</sub> agit sur les alcènes par addition sur la double liaison, par abstraction de l'atome d'hydrogène selon la réaction :



ou encore :



2.3.2. LES XENOBIOTIQUES NE SONT PAS DES RADICAUX LIBRES MAIS ILS SONT TELLEMENT REACTIFS QU'ILS PEUVENT INDUIRE LEUR FORMATION DANS LA CELLULE

C'est le cas de certains toxiques, comme l'ozone qui n'est pas un radical libre mais qui peut être un précurseur, sans intervention enzymatique.

Comme NO et NO<sub>2</sub>, l'ozone est un agent polluant important que l'on retrouve dans l'atmosphère normale et surtout dans les atmosphères polluées.

### 2.3.3. LES XENOBIOTIQUES SONT TRANSFORMES EN RADICAUX LIBRES APRES CATALYSE ENZYMATIQUE

C'est le cas du tétrachlorure de carbone  $CCl_4$  qui est réduit par le cytochrome  $P_{450}$  en  $Cl$  et  $CCl_3$  (intervention métabolique).

Il est à noter que certains produits quinoniques utilisés en thérapeutique forment aussi des radicaux libres après réduction enzymatique. Ainsi, les anthraquinones antibiotiques, ou anthracyclines utilisées en tant qu'agents anticancéreux nécessitent une activation préalable.

## 3. LES MECANISMES PHYSIOLOGIQUES

### 3.1. LA PHAGOCYTOSE (18, 48)

Une autre source importante d'agents cyto-destructeurs, radicaux libres et espèces très oxydantes, se trouve dans les macrophages et les leucocytes polynucléaires. En effet, les cellules phagocytaires produisent des espèces oxygénées utilisées dans la lutte contre les micro-organismes. La stimulation de ces phagocytes constitue un des éléments principaux du phénomène inflammatoire.

Le fait biochimique le plus évident, lors de l'activation leucocytaire, est l'accélération de la consommation d'oxygène, qui a été désignée par les anglophones par le terme imagé de "respiratory burst" (flambée ou explosion respiratoire).

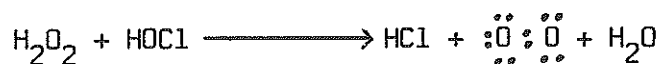
Au cours de ce phénomène, le métabolisme leucocytaire est orienté vers la production massive d'anion superoxyde par une enzyme membranaire : la NADPH-oxydase, qui exige un apport très important de co-enzyme réduit NADPH : cette fourniture est assurée grâce à la mise en marche du shunt des hexosemonophosphates, appelé aussi cycle des pentoses, gros producteur de NADPH.

L'anion superoxyde est ainsi déversé dans les phagosomes où se trouvent emprisonnés les éléments phagocytés par les leucocytes activés, et entame divers processus de destruction cellulaire, notamment des désestérifications de phospholipides membranaires. Les anions superoxyde libérés entraînent donc la désorganisation des micro-organismes. Mais, s'ils sont produits en excès, ils peuvent générer une explosion radicalaire par attaque des lipides membranaires des tissus avoisinants.

Au cours de cette phagocytose, il se forme également une quantité importante d' $H_2O_2$ , par dismutation d' $O_2$  ; le peroxyde d'hydrogène est alors pris en charge par une enzyme présente dans le phagosome, la myéloperoxydase. Cette curieuse enzyme convertit, en présence d'ions Cl<sup>-</sup>, le peroxyde d'hydrogène en acide hypochloreux :



HOCl, réagissant avec  $H_2O_2$ , produit l'oxygène singulet, espèce superactive d' $O_2$  :





Enfin, HOCl peut former des amines chlorées très oxydantes, semblables en activité aux chloramines de la liqueur de Dakin :



R-NH<sub>2</sub> sont des amines telles que la glucosamine, la taurine, etc ...

Une autre réaction peut se produire avec l'ion NH<sub>4</sub><sup>+</sup> :



Le chlorure d'amine NH<sub>2</sub>Cl est une espèce très oxydante, s'attaquant notamment aux fonctions thiols, en les transformant en sulfoxydes, ce qui interdit définitivement toute participation de ces -SH aux phénomènes oxydo-réducteurs. Des molécules d'importance capitale, comme le glutathion, sont ainsi réduites.

De plus, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, en présence de fer, produit <sup>•</sup>OH.

En résumé, les leucocytes activés produisent O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, <sup>•</sup>OH, de l'oxygène singulet et des chloramines, un ensemble de réactifs éminemment agressifs pour les structures organiques. L'action de ces phénomènes destructeurs peut être limitée au contenu des phagosomes, et joue, dès lors, un rôle favorable, en assumant la bactériolyse et la cytolysse des cellules en

voie de dégénérescence qui ont été phagocytées. Mais, par un processus d'exocytose, le contenu des phagosomes peut être libéré dans le milieu extérieur, où d'inévitables dégâts biochimiques s'accompliront.

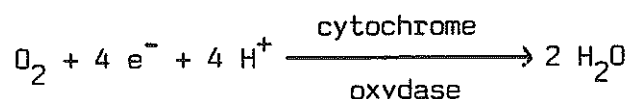
### 3.2. LA RESPIRATION CELLULAIRE (18)

Une autre cause d'apparition massive de radicaux libres, au sein des cellules, est due aux perturbations du transport d'électrons dans la chaîne respiratoire.

L'oxygène moléculaire est sous forme totalement oxydée et il est capable d'accepter quatre électrons, pour devenir complètement réduit en eau.

Le métabolisme de l'oxygène se fait à 95 % par le biais de la cytochrome oxydase des mitochondries, les 5 % restant sont partiellement réduits et donnent naissance à des radicaux libres oxygénés ( $\text{O}_2^{\cdot-}$  et  $\text{OH}^{\cdot}$ ) et à du peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). (Fig. 2)

Dans les conditions normales, les électrons amenés à l'ultime maille de la chaîne respiratoire, la cytochrome-oxydase, réduisent instantanément et complètement les molécules d'oxygène arrivant au niveau de cet enzyme :



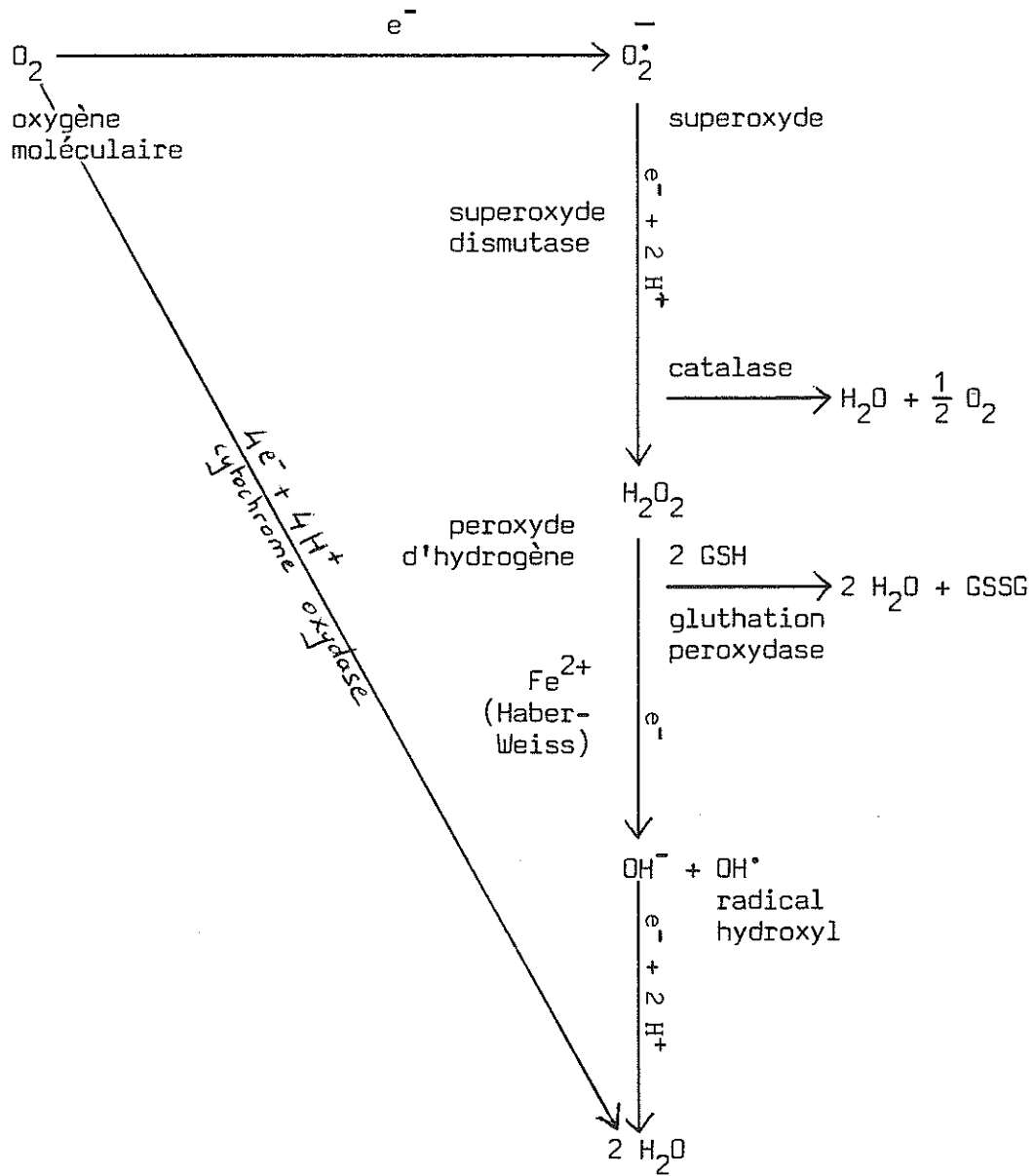


Fig. 2 (38) : Le métabolisme de l'oxygène

Par un mécanisme encore mal connu, non seulement la cytochrome-oxydase abat la barrière énergétique empêchant la réduction spontanée de l'oxygène, mais toutes les étapes de réduction ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ) sont franchies instantanément. L'apparition et la coexistence de  $O_2^-$  et  $H_2O_2$  est évitée, empêchant la formation d' $\cdot OH$ .

Diverses circonstances peuvent bloquer le flux d'électrons en amont des cytochromes, telles que l'action de poisons comme l'antimycine, et surtout l'anoxie, suivie de retour en normoxie. L'oxygène remonte alors au niveau de l'ubiquinone, plaque tournante dans la chaîne respiratoire. Là, chacune des molécules d' $O_2$  est réduite par un seul électron ; l'anion superoxyde est produit, avec la cascade d'évènements aboutissant à  $\cdot OH$ . (Un tissu ischémié subit un processus de lipoperoxydation lors de la réoxygénation par rétablissement de la circulation).

### 3.3. LA SYNTHÈSE DES MÉDIATEURS LIPIDIQUES (12, 56)

Les acides gras polyinsaturés des membranes sont capables d'être transformés enzymatiquement en hydroperoxydes. Ainsi, l'acide arachidonique peut donner naissance à des médiateurs lipidiques comme les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes. (Fig. 3)

En effet, les phospholipides membranaires sont hydrolysés par la phospholipase  $A_2$  pour donner naissance à l'acide arachidonique.

Ce dernier est métabolisé :

- soit vers la voie classique de la cyclo-oxygénase pour former



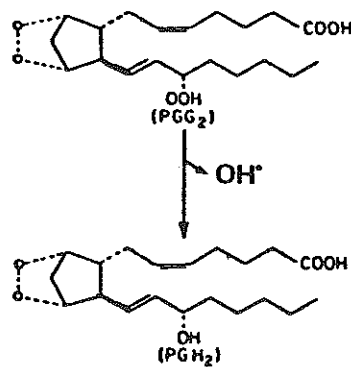
les prostaglandines E, F, D, les thromboxanes  $\text{TXA}_2$ ,  $\text{TXB}_2$  et prostacyclines  $\text{PGI}_2$ ,

- soit vers la voie de la lipo-oxygénase pour donner les leucotriènes.

Ces deux enzymes : cyclo-oxygénase et lipo-oxygénase sont situées au niveau de la membrane plasmique des cellules.

Au cours de la synthèse de ces médiateurs lipidiques, il y a formation de radicaux libres intermédiaires.

On peut noter, par exemple, que la transformation de la prostaglandine  $\text{G}_2$  en prostaglandine  $\text{H}_2$  est accompagnée d'une production de radicaux libres hydroxyles :



## E - TOXICITE DES RADICAUX LIBRES AU NIVEAU CUTANE

L'agression par les radicaux libres procède par une réaction en chaîne, dénaturant des molécules biologiques et les transformant en nouveaux radicaux libres, eux-mêmes agressifs pour d'autres molécules biologiques.

Ce risque radicalaire est maximal au niveau de la peau, en raison de son exposition aux stimuli photobiologiques générateurs de radicaux libres oxygénés.

L'attaque radicalaire s'exerce sur des cibles biologiques multiples comportant, notamment, l'acide hyaluronique, le collagène, les phospholipides des membranes cellulaires, l'ADN (molécule-mémoire du programme génétique des cellules). Ces impacts multiples des radicaux libres représentent autant de facteurs d'une sénescence cutanée dont il importe de contrôler l'évolution (33).

### 1. LES MECANISMES DE L'AGRESSION RADICALAIRE (33)

L'agressivité d'un radical libre oxygéné pour les molécules biologiques s'exerce par arrachement d'électrons orbitaux externes aux atomes qui les constituent, sous l'effet du champ électrique développé par l'électron célibataire du radical libre ; un électron arraché vient alors appairer cet électron célibataire et stabiliser ainsi le radical libre, tandis que la molécule amputée d'un de ses électrons externes devient à son tour un radical libre agressif.

Ce processus, parce qu'il fonctionne comme une réaction en chaîne, est susceptible de dénaturer de nombreuses molécules biologiques, altérant leurs propriétés physiologiques et entraînant des désorganisations tissulaires éventuellement importantes.

Le rôle déclenchant des radiations ultra-violettes et du spectre visible, voire du rayonnement cosmique, dans la formation des radicaux libres, l'intervention directe de l'énergie lumineuse dans la formation de l'oxygène singulet, expliquent que la peau soumise à la lumière solaire soit particulièrement exposée au risque radicalaire.

## 2. CIBLES BIOLOGIQUES ET TOXICITE DES RADICAUX LIBRES (7, 33)

La plupart des constituants cellulaires représentent des cibles potentielles pour l'attaque des radicaux libres.

Mais ce sont surtout les acides gras insaturés entrant dans la composition de phospholipides membranaires qui sont particulièrement sensibles à leur agression.

### 2.1. LES OSES ET RADICAUX LIBRES (33)

Le radical superoxyde attaque l'acide hyaluronique, constituant essentiel de la substance fondamentale du conjonctif dermique, et provoque la fragmentation de cette macromolécule polyosidique.



## 2.2. LES PROTEINES ET RADICAUX LIBRES (7, 33, 47)

Les radicaux libres attaquent les protéines membranaires, ils oxydent les fonctions thiols de la cystéine dont on connaît le rôle important au niveau de la peau et des phanères.

Les pontages qui en résultent vont modifier la conformation et l'agencement de ces protéines. L'attaque des protéines peut conduire à la formation d'agrégats par liaisons croisées et à l'inhibition de leur activité lorsqu'il s'agit d'enzymes (comme, par exemple, celle de la glycolyse).

Toutes ces altérations déterminent d'importants troubles métaboliques cellulaires.

Il est à noter, qu'à l'inverse, les radicaux libres peuvent produire une activation d'autres enzymes, comme la cyclo-oxygénase ou la phospholipase  $A_2$ , qui interviennent dans la synthèse des prostaglandines inflammatoires.

Les radicaux libres s'attaquent aussi aux protéines de structure cutanées telles que le collagène.

## 2.3. LES ACIDES NUCLEIQUES ET RADICAUX LIBRES (12, 33, 47)

L'acide désoxyribonucléique ou ADN, molécule-mémoire, est hautement sensible aux effets des radicaux libres.

On a pu démontrer que le radical superoxyde est, ainsi, capable de provoquer des anomalies et des cassures chromosomiques.

En effet, les radicaux libres produisent des cassures de brins d'ADN,

la dégradation des bases puriques ou pyrimidiques.

La réparation de ces lésions se fait avec plus ou moins d'erreurs (les enzymes responsables de ces réparations peuvent elles-mêmes être la cible des réactions radicalaires), ce qui conduit à des mutations.

L'attaque du désoxyribose par  $\cdot\text{OH}$  donne lieu à la formation de produits dosables par l'acide thiobarbiturique, méthode permettant d'objectiver et de mesurer l'intensité de l'agression radicalaire.

La dénaturation de l'ADN par les radicaux libres constitue l'un des mécanismes de la sénescence cutanée en raison de l'exposition massive de la peau aux stimuli photobiologiques.

#### 2.4. LES LIPIDES ET RADICAUX LIBRES : LA PEROXYDATION LIPIDIQUE

Les acides gras insaturés entrant dans la composition de phospholipides membranaires sont particulièrement sensibles à l'agression des radicaux libres. Leur oxydation conduit à une désorganisation membranaire, à la perte des composants intracellulaires et à la formation d'aldéhydes (malonaldéhyde) et de complexes lipoprotéiques (lipofuscine) (7).

Le radical superoxyde et le radical hydroxyle attaquent les acides gras polyinsaturés et créent des radicaux libres organiques eux-mêmes instables.

En attaquant l'acide arachidonique, ils donnent naissance à des peroxydes.

Les radicaux libres oxygénés agissent également sur les triglycérides et c'est leur intervention qui rend compte du rancissement des graisses alimentaires.

L'un des impacts lipidiques les plus significatifs des radicaux libres est cependant représenté par leur effet peroxydant sur les lipides des membranes cellulaires, tant cytoplasmiques que mitochondriales, déterminant une désorganisation membranaire propagée de proche en proche et responsable de la mort cellulaire.

Un indice significatif de la responsabilité des radicaux libres dans le vieillissement de la peau et de leurs effets destructeurs sur les lipides est l'accumulation tissulaire de pigments, les lipofuscines (33).

#### 2.4.1. MECANISME DE LA PEROXYDATION LIPIDIQUE (18, 22, 39, 48)

Les acides gras polyinsaturés sont des éléments capitaux de l'architecture cellulaire. Ils interviennent dans la constitution des membranes lipoprotéiques, en leur conférant leurs particularités physico-chimiques.

Ces acides gras insaturés peuvent subir une oxydation rapide ou lente par auto-oxydation des chaînes éthyléniques, ce qui se traduit par un phénomène organoleptique bien connu qu'est le rancissement oxydatif.

En effet, la présence sur leur chaîne, de plusieurs doubles liaisons (il y en a respectivement deux et quatre pour l'acide linoléique et l'acide arachidonique, par exemple) favorise l'apparition de radicaux libres stables, par délocalisation électronique. (Fig. 1)

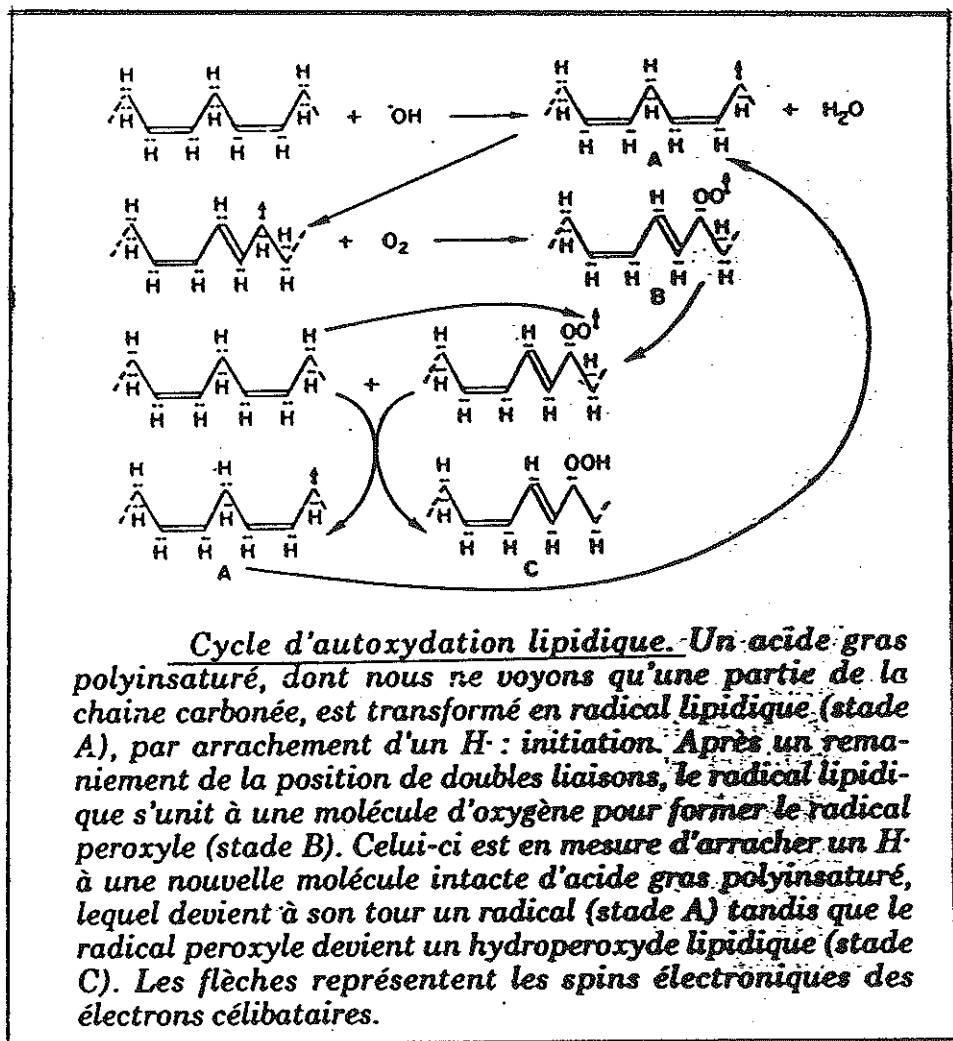
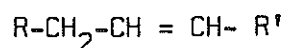


Fig. 1 (18) : Cycle d'auto-oxydation lipidique

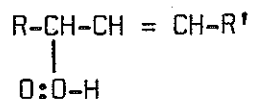
D'après le schéma, nous voyons que la rupture d'une liaison covalente peut se produire par l'intervention d'un radical libre néoformé (un  $\cdot\text{OH}$  formé par une réaction de Fenton par exemple).

En 1943, PAQUOT (39) a été l'un des premiers à montrer que l'oxydation des composés éthyléniques conduisait à deux peroxydes, l'un dénommé hydroperoxyde, l'autre époxyperoxyde ; c'est ainsi que cet auteur proposait les formules suivantes :

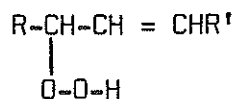
- pour un corps gras insaturé :



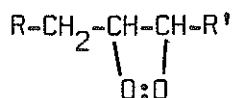
- pour les hydroperoxydes :



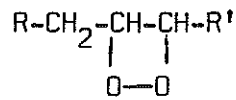
ou :



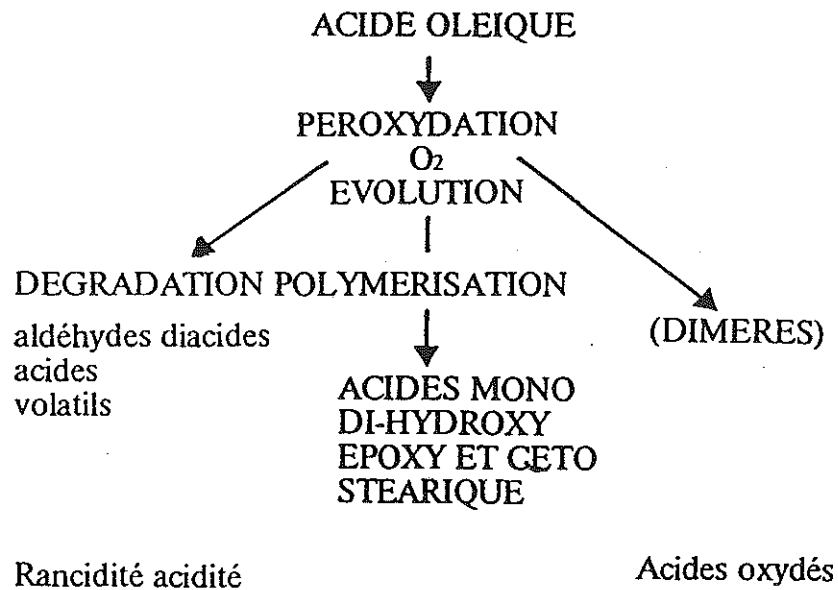
- pour les époxyperoxydes :



ou :



D'autre part, LOURY (39) étudiant l'auto-oxydation de l'acide oléique a démontré la multiplicité des phénomènes par le schéma suivant (39) :



La peroxydation lipidique étant une réaction radicalaire, elle comportera trois étapes classiques :

- initiation,

- propagation,
- terminaison. (Fig. 2 et 3)

### *a) L'initiation*

L'initiation de la réaction en chaîne radicalaire se fait au niveau de la structure divinyl-méthane présente dans les acides gras insaturés (cette structure présente des hydrogènes très mobiles).

Il y aura production d'un radical de l'acide gras polyinsaturé et propagation de la réaction en présence d' $O_2$ .

### *b) La propagation*

Cette propagation va comporter deux sous-étapes :

- un réarrangement des doubles liaisons,
- puis la propagation proprement dite avec création d'un radical peroxy  $ROO^*$ .

Ce radical peroxy va se transformer en un hydroperoxyde lipidique  $ROOH$  instable, par retrait d'un hydrogène sur une molécule voisine.

Cet hydroperoxyde pourra subir différentes voies de dégradation (Fig. 4).

Les hydroperoxydes lipidiques  $ROOH$  sont peu réactionnels, mais en présence de  $Fe^{2+}$  (contaminant biologique universel), ils subissent une forte réaction de Fenton qui les convertit en radicaux alkoxydes  $RO^*$ , agents aussi "terribles" que le radical hydroxyle :

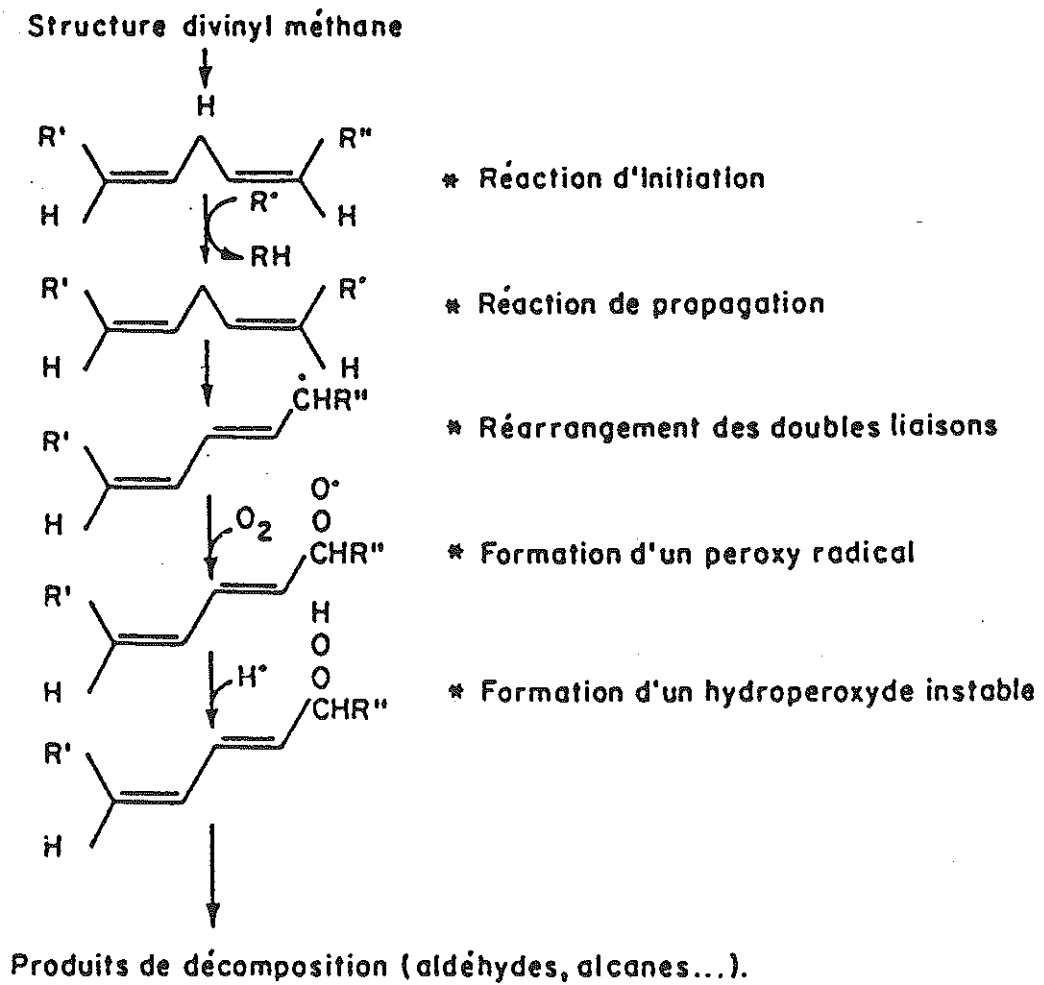


Fig. 2 (22) : Les différentes étapes de la peroxydation lipidique des AGPI



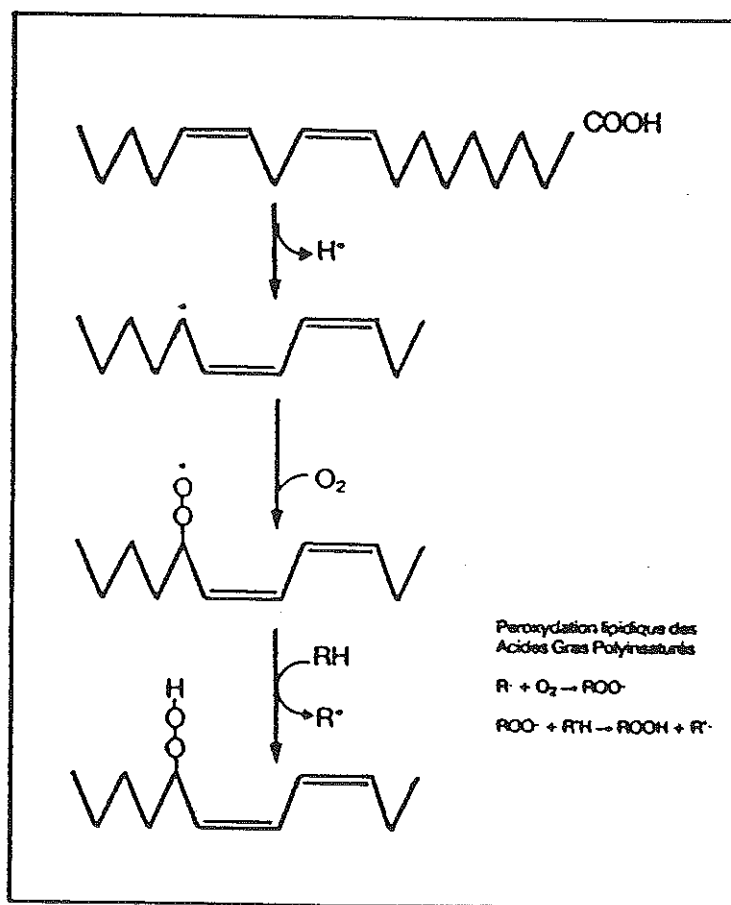


Fig. 3 (48)

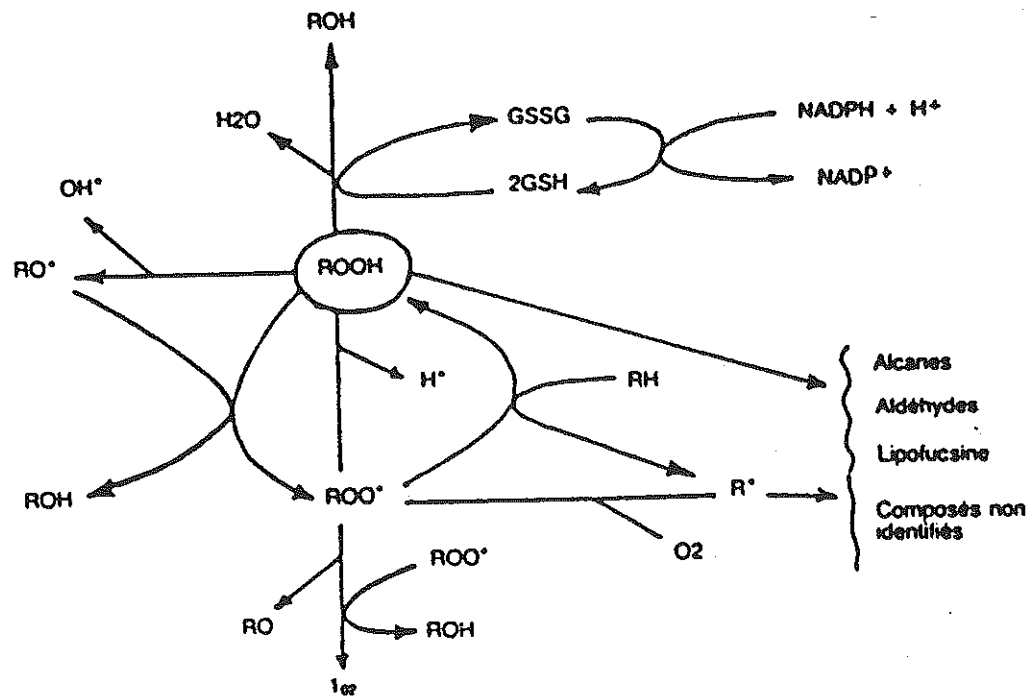
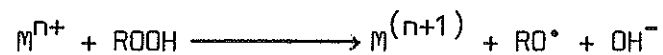


Fig. 4 : Voies de décomposition des hydroperoxydes lipidiques (ROOH)



D'une façon générale, les ions métalliques vont favoriser la dégradation des hydroperoxydes selon la réaction :



Le radical alkoxyde  $\text{RO}^{\bullet}$  formé pourra, à son tour, initier une chaîne radicalaire et ainsi propager la réaction.

### *c) La terminaison*

La réaction en chaîne se termine par plusieurs mécanismes :

- formation d'aldéhyde ou de composés cycliques,
- réunion de deux radicaux libres.

Il se formera des polymères :



**Remarque :** Le dialdéhyde malonique, produit de dégradation de la peroxydation lipidique, est l'un des marqueurs chimiques de cette agression radicalaire.

Ces réactions d'oxydations sont liées à différents facteurs tels (39) :

- le degré d'insaturation des chaînes grasses,
- la température et la pression de l'oxygène,
- la lumière et l'action des radiations ionisantes,
- les pigments (chlorophylle, hémoglobine) ; l'hémine; cytochrome C ; les enzymes comme principalement la xanthine oxydase, les lipases, les lipoxydases etc ... ; les métaux comme le fer et le cuivre qui sont des puissants activateurs d'auto-oxydation.

#### 2.4.2. LES EFFETS CELLULAIRES DE LA PEROXYDATION LIPIDIQUE DES MEMBRANES (22)

---

##### *A — Changement de la bicouche phospholipidique*

---

Diminution de la fluidité  
 Augmentation de la charge négative de surface  
 Apparition d'une conductivité pour les protons  
 Perte de la stabilité électrique et accroissement non spécifique de perméabilité.

---

##### *B — Changement des membranes et des organites cellulaires*

---

Inactivation des enzymes membranaires  
 Oxydation des groupes thiol et accroissement de perméabilité  
 Œdème et gonflement des mitochondries  
 Découplage oxydation-phosphorylation  
 Perte de cytochrome C et inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale  
 Perturbation du système d'hydroxylation hépatique  
 Décharge d'enzymes lysosomiales  
 Activation des phospholipases membranaires

---

##### *C — Changement dans le métabolisme et le comportement*

---

Destruction des tocophérols, des thiols, des stéroïdes et de la thyroxine  
 Redistribution des ions  
 Inhibition de la motilité cellulaire et ralentissement de la division cellulaire.

---

### 2.4.3. QUANTIFICATION DU PHENOMENE DE PEROXYDATION LIPIDIQUE (22)

La détection et la mesure de l'intensité de la peroxydation lipidique sont possibles aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*.

Diverses méthodes sont utilisées depuis quelques années : on peut les diviser en plusieurs catégories en fonction de l'étape biochimique qu'elles explorent.

- On peut contrôler la formation de diènes ou de triènes conjugués, par mesure de l'absorbance du milieu réactionnel dans l'ultra-violet à 233 et 288 nm.

Cette technique est limitée par son absence de spécificité.

- La peroxydation lipidique s'accompagne de la production d'hydrocarbures gazeux saturés, de petit poids moléculaire, comme l'éthane, le propane etc ..., mais pas le méthane.

La mesure de ces gaz dans l'air expiré est aussi utilisée comme un index de peroxydation lipidique dans les milieux biologiques.

Leur détection s'effectue par chromatographie en phase gazeuse.

- Le dialdéhyde malonique (MDA) est un produit de dégradation de la peroxydation lipidique.

Il a longtemps été considéré comme le seul marqueur chimique de l'agression radicalaire des lipides polyinsaturés.

Sa détection par la réaction à l'acide thiobarbiturique (TBA) est très utilisée depuis vingt ans mais elle n'est pas très spécifique.

- Enfin, l'analyse de la composition en acides gras du tissu étudié avant et après peroxydation lipidique est possible, notamment par chromatographie en phase gazeuse.

La mesure de la perte en acides gras polyinsaturés semble être un très bon indice du phénomène.

Cette méthode met en jeu l'analyse directe des lipides tissulaires et non la détection des produits résultant de la peroxydation.

De ce point de vue, c'est la seule technique directe permettant d'estimer la peroxydation des lipides dans les systèmes biologiques.

#### 2.4.4. UNE CONSEQUENCE DE LE PEROXYDATION LIPIDIQUE : L'ACCUMULATION TISSULAIRE DE PIGMENTS, LES LIPOFUSCINES (39, 57)

L'augmentation de l'âge est caractérisée par l'accumulation de substances pigmentaires fluorescentes, qui seraient la conséquence de l'action des radicaux libres sur les lipides. Ceci est un indice significatif de la responsabilité des radicaux libres dans le vieillissement de la peau.

Ces pigments fluorescents qui apparaissent en jaune aux ultraviolets ont été découverts en 1842 par HANNOVER.

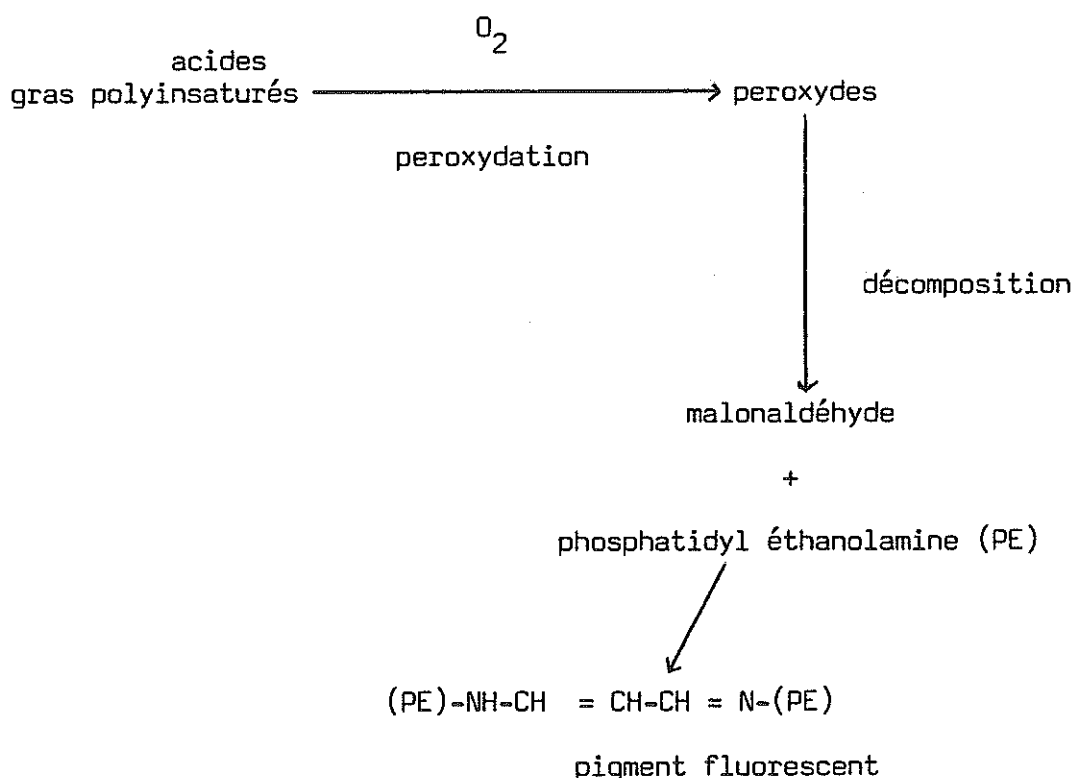
Ces lipopigments appelés **lipofuscine** s'accumulent linéairement avec l'âge, principalement dans les cellules nerveuses du cerveau.

Au fur et à mesure que le temps passe, les cellules "s'encrassent" de ce pigment, et notre corps a de plus en plus de mal à se débarrasser de ce déchet dont l'accumulation empêche les tissus de fonctionner

normalement.

La production de fluorescence qui caractérise la lipofuscine qui est insoluble, peut être produite synthétiquement par un mélange de protéines avec des acides gras insaturés.

Le dialdéhyde malonique (MDA) (produit de dégradation de la peroxydation lipidique) réagit, par exemple, avec les acides aminés comme la sérine et la méthionine, ce qui conduit à la formation de plusieurs composés, comme fractions de lipofuscine (Fig. 5).



(PE) présente des groupements aminés libres

**Fig. 5 : Formation de pigments fluorescents lors de la peroxydation lipidique**





La lipofuscine n'est pas la cause de la sénescence mais elle en est simplement le produit, c'est une expression biologique du vieillissement.

## 2.5. CONCLUSION : CONSTITUANTS CUTANES ET RADICAUX LIBRES (33)

Les radicaux libres oxygénés exercent sur la peau des impacts multiples :

- au niveau du derme conjonctif, atteint dans sa substance fondamentale, dans ses protéines de soutien et dans ses cellules spécifiques, les fibroblastes, assurant son renouvellement ;

- au niveau de l'épiderme où se propage la désorganisation des membranes cellulaires, associée aux altérations des activités métaboliques et de la programmation génétique.

Tous ces phénomènes sont évidemment progressifs et limités par des mécanismes de défenses endogènes ; ils n'en représentent pas moins des facteurs d'une sénescence cutanée irréversible.

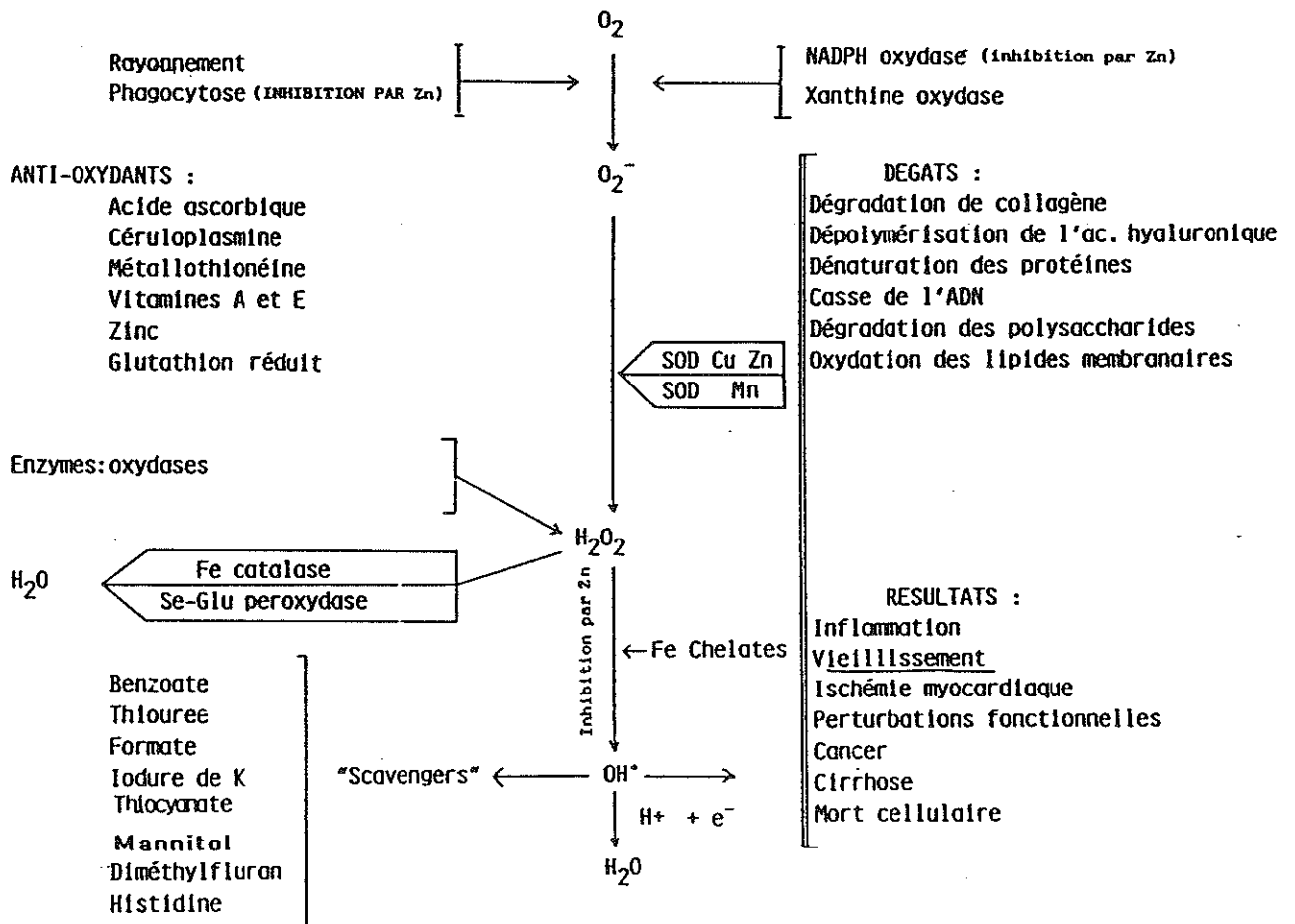


Fig. 7 (47) : Production de radicaux libres -  
Action - Conséquences

III - LES SYSTEMES  
DE  
PROTECTION

Les radicaux libres sont de véritables poisons cellulaires, produits continuellement dans notre organisme. Ils détériorent les tissus et accélèrent le vieillissement des cellules.

Ils représentent donc un danger permanent qu'il est nécessaire de combattre.

La lutte contre ces toxiques cellulaires se fait en évitant leur formation (photoprotection) ou en les captant une fois formés.

La cellule, elle-même, possède ses propres moyens de défense, mais il existe également des composés exogènes qui peuvent renforcer cette protection.

Il y a :

- des substances qui agissent en neutralisant les radicaux libres, elles sont appelées "scavenger" ou "nettoyeur"

et

- des substances qui protègent contre les espèces réactives de l'oxygène, appelées "anti-oxydants".

Nous connaissons actuellement plusieurs moyens de défense qui sont utilisés par l'organisme pour combattre la toxicité de l'oxygène.

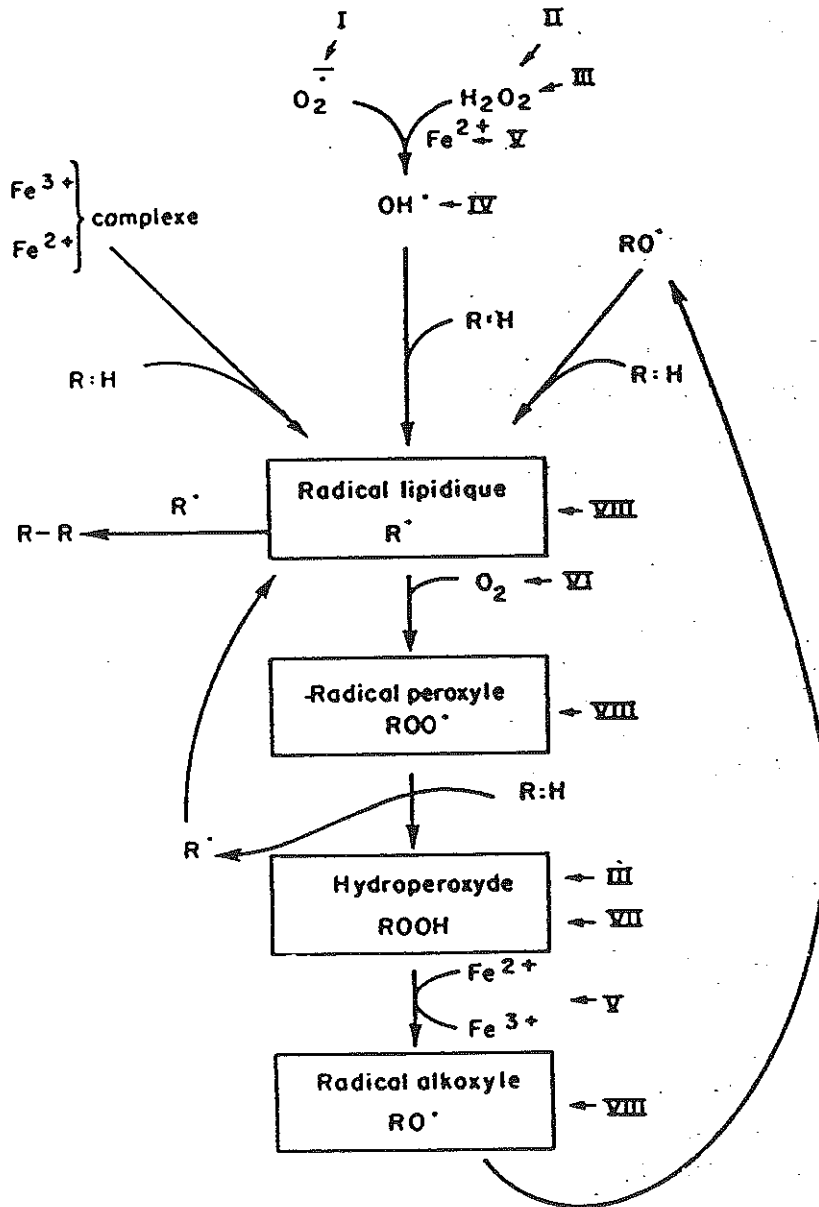
Ces défenses antiradicalaires endogènes sont de deux types :

- d'une part des systèmes enzymatiques :

- . superoxyde dismutase,
- . catalase,
- . glutathion peroxydase,
- . thiorédoxine réductase

- et d'autre part, des substances biologiques non enzymatiques

comme, par exemple, la vitamine E.



Cycle d'auto-oxydation des acides gras polyinsaturés et moyens de protection. I: Superoxyde dismutase (SOD); II: Catalase; III: Glutathion peroxydase (GPO); IV: Acide urique, extrait de Ginkgo biloba, vitamine E; V: Extrait de Ginkgo biloba, vitamines P, céruléoplasmine; VI, VII et VIII: Vitamine E. (18).

## A - LES SYSTEMES DE PROTECTION ENZYMATIQUES

(Fig. 1)

### 1. LES SUPEROXYDES DISMUTASES (SOD) (18, 27, 39, 44)

Une première ligne de défense antiradicalaire est réalisée par la superoxyde dismutase qui transforme le radical superoxyde  $\text{O}_2^{\cdot -}$  en eau oxygénée et oxygène moléculaire.

Cette réaction (réaction d'oxydo-réduction) s'appelle une dismutation parce qu'elle comporte, simultanément, la réduction d'un superoxyde en eau oxygénée et l'oxydation d'un autre superoxyde en oxygène moléculaire :



Cette enzyme découverte en 1974 par FRIDOVICH (39) est représentée par trois types, selon la nature du métal :

- la mangani SOD lorsque le métal est le manganèse,
- la ferri SOD lorsque le métal est le fer,
- et la SOD cuprozincique qui comprend du cuivre et du zinc.

Leur mode d'action est similaire : le métal du site actif est oxydé

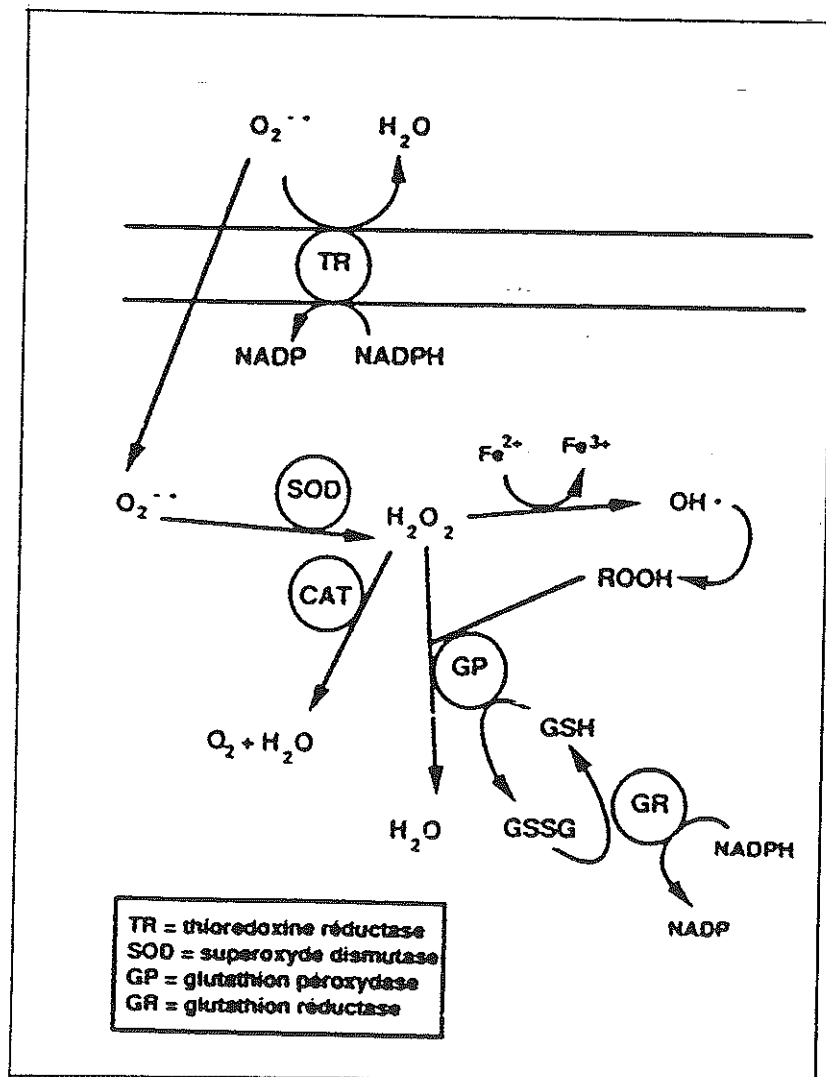
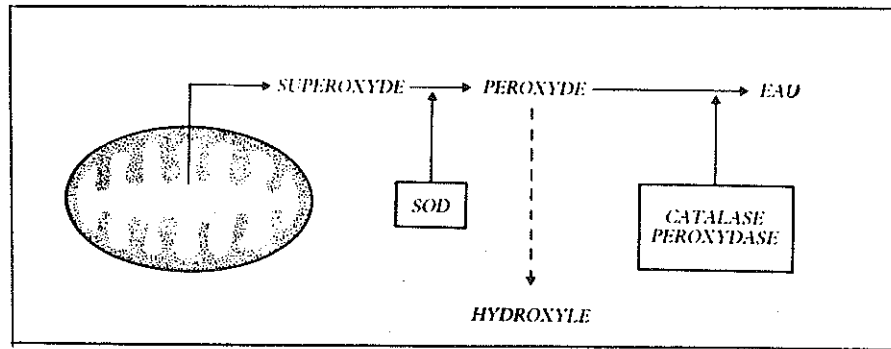


Fig. 1 (7, 33) : Les systèmes enzymatiques de défense antiradicalaire



ou réduit lors de sa rencontre avec l'anion superoxyde. Il oscillera entre l'état  $+II$  et l'état  $+III$  pour la FeSOD et la MnSOD, et entre l'état  $+I$  et l'état  $+II$  pour CuSOD.

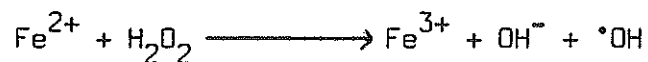
Leur localisation sera néanmoins différente :

- la FeSOD sera de localisation bactérienne,
- et chez les eucaryotes, nous trouvons les deux autres types :
  - . la MnSOD, dans les mitochondries,
  - . la SOD contenant du cuivre et du zinc dans le cytoplasme.

D'après CUTLER (39), la superoxyde dismutase doit être considérée comme étant le plus important système enzymatique qui nous défend contre les effets toxiques de l'oxygène.

D'ailleurs, il y a une corrélation directe entre la quantité totale de superoxyde dismutase dans les espèces vivantes et la durée de vie de ces espèces.

L'action de la superoxyde dismutase aboutit à la formation de  $H_2O_2$ . Or, nous savons que l'eau oxygénée, en présence de fer divalent  $Fe^{2+}$ , donne naissance au radical hydroxyle  $\cdot OH$ , par la réaction de Fenton :



Le radical hydroxyle  $\cdot OH$  est plus agressif que le radical superoxyde et d'autant plus nocif qu'il n'est détruit par aucun système enzymatique (de même que l'oxygène singulet). Par contre, trois types d'enzymes

détruisent l'eau oxygénée : les catalases, les peroxydases, la glutathion peroxydase, pouvant ainsi éviter la formation du radical hydroxyle.

## 2. LA CATALASE (10, 18, 40)

Une deuxième enzyme importante est la catalase qui détruit le peroxyde d'hydrogène selon l'équation :



empêchant ainsi celui-ci de participer à la réaction de Fenton.

La catalase est une enzyme présente chez les mammifères, et qui se localise dans des organites cellulaires, les peroxysomes (inclusions cytoplasmiques).

Les cellules sans peroxysomes et donc sans catalase seront les plus sensibles à la peroxydation, c'est le cas des cellules nerveuses.

L'enzyme humaine a quatre sub-unités, chacune contenant un atome de fer et une protoporphyrine, et elle agirait par le mécanisme suivant :



La catalase peut aussi catalyser l'oxydation d'autres substrats exogènes, comme l'hydroxylamine, l'acide formique, le méthanol et l'éthanol :



Pour CUTLER (40), il ne semble pas y avoir de corrélations entre la teneur en catalase de différents organes et la longévité.

### 3. LA GLUTATHION PEROXYDASE (10, 18, 27, 39, 47, 48)

En plus de la catalase, l'enzyme glutathion peroxydase est aussi importante, dans la régulation des taux cellulaires de peroxyde d'hydrogène et autres peroxydes.

Il y a deux types de glutathion peroxydase :

- une sélénium dépendante, présente dans la matrice mitochondriale,

- et une indépendante du sélénium, présente dans le cytosol ; cette dernière a peu d'affinité pour le peroxyde d'hydrogène.

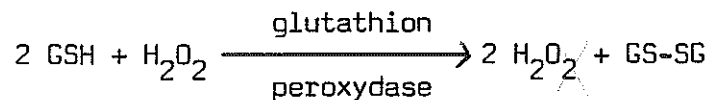
La glutathion peroxydase séléno-dépendante est une enzyme ubiquitaire.

L'étude de ses propriétés physiques et cinétiques montre une structure tétramérique avec quatre sub-unités identiques, chacune possédant un atome de sélénium sous forme séléno-cystéine.

L'enzyme ne renferme aucun autre métal.

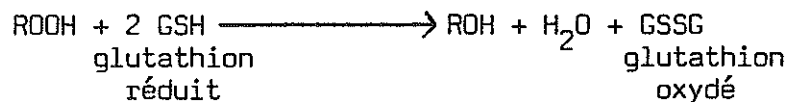
La glutathion peroxydase catalyse la réduction du peroxyde d'hydrogène et d'une grande variété d'hydroperoxydes lipidiques.

Elle nécessite un donneur d'hydrogène, le glutathion réduit (GSH) et agit selon la réaction :



Deux acides aminés produisant le glutathion, co-facteur essentiel de la glutathion peroxydase, doivent être fournis par l'alimentation : il s'agit de la méthionine et de la cystine.

Par un mécanisme identique à celui de la destruction de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , la glutathion peroxydase peut réduire les hydroperoxydes ( $\text{ROOH}$ ) en acides gras hydroxylés ( $\text{ROH}$ ) selon l'équation :



(Fig. 2)

Dans cette hypothèse, l'enzyme comprend un site sélénoyl qui est oxydé en acide séléinique.

La régénération de l'enzyme, sous sa forme initiale, demande l'intervention de deux molécules de glutathion avec passage par une forme

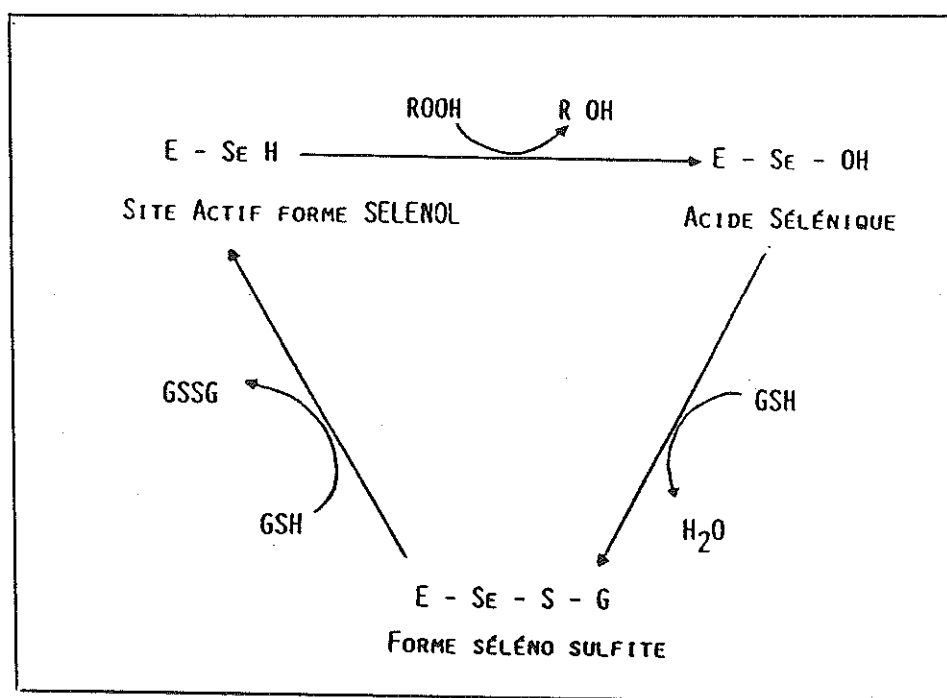


Fig. 2 (47) : Mécanisme d'action de la glutathion peroxydase

séléno-sulfite.

Donc, cette réaction est couplée à l'oxydation du glutathion qui, elle-même, est couplée à la réduction du NADP en NADPH, H<sup>+</sup>.

L'activité de la glutathion peroxydase est variable, selon les liquides biologiques et les tissus, mais elle reste intimement liée aux apports en sélénium : elle est en relation directe avec la disponibilité du sélénium dans l'alimentation.

Un défaut en celui-ci augmentera la peroxydation lipidique.

L'activité de la glutathion peroxydase est également dépendante de la disponibilité en glutathion réduit.

La glutathion peroxydase protège l'hémoglobine des attaques oxydatives dues au peroxyde d'hydrogène, elle la protège aussi des hydroperoxydes lipidiques en les réduisant en acides gras hydroxylés correspondants, qui sont inoffensifs vis-à-vis de la membrane.

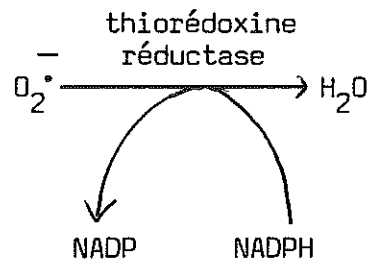
Il est à noter que, lorsque la concentration en peroxydes est faible, la glutathion peroxydase décompose le peroxyde d'hydrogène plus rapidement que la catalase ; quand la concentration en peroxydes est importante, c'est la catalase qui agit plus rapidement. Ces deux enzymes se complètent pour protéger l'hémoglobine de l'oxydation (43).

#### 4. LA THIOREDOXINE REDUCTASE (7, 27)

Une autre enzyme, la thiorédoxine réductase, présente dans les

membranes des cellules épidermiques, jouerait un rôle protecteur important.

Elle catalyse la réaction suivante :



## B - LES SUBSTANCES BIOLOGIQUES NON ENZYMATIQUES : "SCAVENGERS" ET "QUENCHERS" ENDOGENES

Les "scavengers" (terme anglais qui signifie nettoyeurs) sont des molécules, présentes dans les cellules, qui ont la propriété de bloquer et de détruire les radicaux libres oxygénés, en étant elles-mêmes modifiées ou détruites. Ces molécules sont principalement le glutathion, la vitamine E ou alpha-tocophérol (possédant, de plus, une action stabilisante membranaire), l'ascorbate de sodium, le bêta-carotène, l'interféron bêta produit par les fibroblastes et, à un moindre degré, les oses simples tels que le glucose, le mannose, le mannitol.

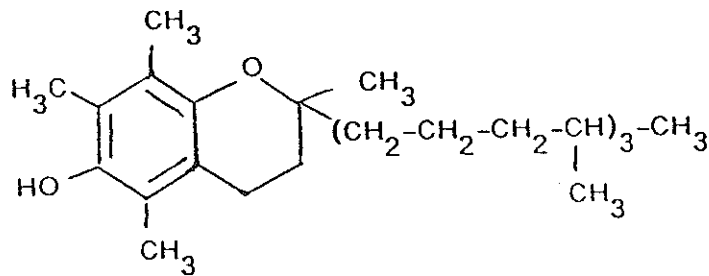
Les "quenchers" (amortisseurs) sont capables de neutraliser l'oxygène singulet  $^1O_2$  ; c'est notamment une activité de la vitamine E.

"Scavengers et "Quenchers" sont principalement endocellulaires, participant donc peu à la défense extracellulaire ; ils sont consommés au fur et à mesure qu'ils agissent, ce qui signifie qu'ils peuvent s'épuiser (33).



## 1. LA VITAMINE E OU ALPHA-TOCOPHEROL

### 1.1. DEFINITION (45)



La vitamine E ou alpha-tocophérol est une vitamine liposoluble ; elle exerce donc son pouvoir protecteur au sein des phospholipides des membranes cellulaires. C'est un antiperoxydant. Il existe, en fait, huit composés liposolubles possédant une activité vitamine E, mais c'est l'alpha-tocophérol qui est le plus actif.

Les sources de vitamine E ne peuvent être qu'alimentaires car, comme toutes les vitamines, l'homme ne peut réaliser sa synthèse. Elle se trouve

principalement dans les graines oléagineuses et dans les huiles qui en sont issues (huile de germe de blé, d'arachide, de soja, de tournesol, de colza, d'olive et de maïs).

Elle est également présente, mais en quantité bien moindre, dans les aliments d'origine animale comme le foie, les oeufs et les produits laitiers.

## 1.2. ROLE DE LA VITAMINE E ET MECANISME D'ACTION (22, 40, 45)

La vitamine E a été longtemps considérée uniquement comme la vitamine de la fertilité : elle est nécessaire à la spermatogénèse et à l'embryogénèse.

Le rôle essentiel de la vitamine E est cependant, nous le savons aujourd'hui, de lutter contre les phénomènes de lipoperoxydation.

Depuis longtemps, l'alpha-tocophérol est utilisé comme additif antioxydant en technologie alimentaire (E 306, 307, 308, 309) pour préserver les graisses insaturées de l'oxydation qui aboutit au rancissement.

Dans l'organisme, elle a une action identique antioxydante.

L'étude de l'auto-oxydation de l'acide linoléique, en présence d'alpha-tocophérol, a été faite en milieu aqueux par CILLARD (40) en déterminant les effets antioxydants et prooxydants. Pour cet auteur, l'effet antioxydant ne se manifesterait qu'à une teneur inférieure à 0,07 % par rapport au poids du produit à protéger : au-delà, l'effet deviendrait prooxydant, avec un maximum à 1,9 %.

En fait, l'activité antioxygène est très controversée : il est, en effet, étonnant de constater que, si l'efficacité *in vivo* n'est pas contestée, il n'en est pas de même pour les corps gras alimentaires.

La supplémentation n'apporte rien et, si la dose est trop élevée, l'effet antioxydant s'inverse et se transforme en prooxydant (ceci dans les produits alimentaires).

La vitamine E, dans l'organisme, va se localiser dans les membranes en un point stratégique pour arrêter la peroxydation lipidique.

Elle interrompt la chaîne radicalaire en formant, par son groupe hydroxyle, une vitamine radicalaire de faible réactivité. En effet, son groupe hydroxyle (OH) agit comme un réducteur, lors de l'agression radicalaire, en générant un radical de la vitamine E peu réactif, selon la réaction :



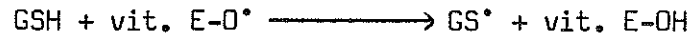
La vitamine E donne, ainsi, des atomes d'hydrogène aux radicaux peroxy (ROO<sup>•</sup>). Les hydroperoxydes (ROOH) ainsi générés pourront être dégradés, par la glutathion peroxydase, en dérivés hydroxylés atoxiques. En générant un radical très peu actif, la vitamine E pourra arrêter la réaction en chaîne dans la membrane.

Si la vitamine E est un capteur de radicaux libres, elle doit être régénérée après avoir donné un atome d'hydrogène à un radical adjacent.

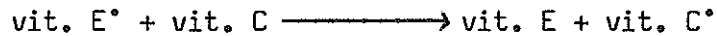
Pour la régénération de la vitamine E, deux phénomènes semblent

intervenir :

- le glutathion, surtout :



- la vitamine C, à un degré moindre :



Le radical vitamine C<sup>•</sup> serait réduit enzymatiquement en vitamine C par des systèmes dépendants du NADPH.

Il est à noter, de plus, que la vitamine E, en s'opposant à la peroxydation des lipides en général, est également un antagoniste de la peroxydation de l'acide arachidonique et donc entrave la biosynthèse de prostaglandines et notamment du thromboxane A<sub>2</sub>, puissant agrégant plaquettaire.

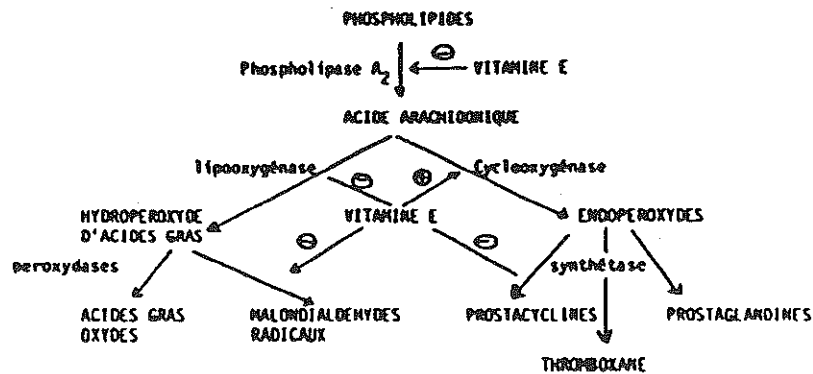


Fig. 1 (12) : Action de la vitamine E sur le métabolisme de l'acide arachidonique

**Remarque :** En plus de son rôle d'antioxydant, la vitamine E jouerait un rôle de structure dans les membranes qui ont une forte concentration d'acides gras polyinsaturés.

Certains auteurs ont évoqué, pour la vitamine E, la possibilité de former un complexe stable avec les phospholipides membranaires qui possèdent des résidus arachidoniques. Ces complexes seraient dûs à l'emboîtement des groupements méthyl ( $\text{CH}_3$ ) en  $\text{C}_4$  et en  $\text{C}_8$  du tocophérol dans les poches créées par les doubles liaisons cis de l'acide gras.

La vitamine E serait ainsi ancrée dans les membranes biologiques.

### 1.3. VITAMINE E ET COSMETOLOGIE (3, 53, 64)

Rapidement, les cosmétologues ont décelé les possibilités offertes par ce composé antioxydant pour protéger l'épiderme ou encore, améliorer son état lorsqu'il a subi des altérations climatiques ou l'inexorable altération du temps ...

Parmi les matières premières cosmétiques, les principales sources de vitamine E sont les huiles végétales non raffinées, huiles de germes de céréales notamment, les huiles riches en insaponifiables et certaines huiles d'animaux marins.

Mais elle peut également être employée telle quelle, généralement sous forme d'alpha-tocophérol ou de son acétate, à des concentrations variables selon son utilisation. L'acétate de tocophérol est capable de pénétrer dans la peau, de s'hydrolyser et de libérer l'alpha-tocophérol qui peut alors développer son activité d'antioxygène physiologique.

L'introduction sur le marché de nouveaux dérivés chimiques, tels le

linoléate de vitamine E qui présente l'avantage d'associer acides gras essentiels (parfois appelés vitamine F) et vitamine E, permettra certainement d'élargir encore l'utilisation de la vitamine E, véritable "protecteur" de la peau.

. A faible concentration (0, 02 à 0, 05 %), elle agit surtout comme facteur de protection des corps gras oxydables contenus dans la préparation (huiles, acides gras polyinsaturés, huiles essentielles, lanoline ...).

Ce rôle d'antioxydant des lipides est nécessaire, non seulement à la bonne conservation des huiles, laits ou crèmes cosmétiques en évitant leur rancissement, mais, de plus, il empêche la formation de peroxydes lipidiques qui sont la cause d'irritation du tégument comme l'ont montré TAIGA et COLL en 1982 (53) dans une étude portant sur vingt cinq produits du commerce.

En association avec le palmitate d'ascorbyle, elle a une action "scavenger" pour l'oxygène qui risque de détériorer les extraits végétaux ou les vitamines.

Enfin, elle bloque la formation de nitrosamine ou de nitrosamide dans les cosmétiques qui contiennent des amines ou des amides.

. A plus forte concentration (0, 5 à 5 %), la vitamine E est introduite dans les cosmétiques pour ses propriétés cosméto-dynamiques.

Son absorption percutanée a été démontrée dès 1968 par des chercheurs japonais.

La vitamine E, connue principalement pour son aptitude à piéger les radicaux libres, est un puissant protecteur de la membrane, qu'il est intéressant d'appliquer sur la peau régulièrement pour la prévention des altérations cutanées et du vieillissement précoce.

- L'alpha-tocophérol inhibe, de façon significative, la peroxydation des lipides cutanés, entraînée notamment par les UV-B.

De plus, son action antioxydante augmente la valeur de la dose érythémateuse minimale (D.E.M.) et réduit la fréquence d'apparition des "sunburn cells", témoins des dommages causés par des expositions excessives au soleil. La vitamine E joue donc un rôle de "scavenger" des radicaux libres générés dans la peau par les UV-B, et en limite les effets. Une étude récente souligne qu'une application préalable de vitamine E pendant quelques jours avant une exposition solaire, assure une meilleure protection de la peau.

- La vitamine E améliore la microcirculation cutanée ; cette activité serait liée, non pas à une propriété vasodilatatrice de la vitamine, mais à son effet "stabilisateur de membrane" qui permet aux vaisseaux de retrouver leur motricité naturelle.

Cette propriété est un complément d'argument pour incorporer la vitamine E dans les produits destinés à lutter contre la sénescence du tégument. En effet, au cours de la sénescence, la microcirculation cutanée est amoindrie, ce qui explique la pâleur du teint des sujets âgés.

Pour ces raisons, l'utilisation de la vitamine E est vivement recommandée dans les produits antisolaires et dans ceux destinés à

retarder la sénescence cutanée.

- Une diminution significative des phénomènes inflammatoires cutanés, tant chez l'animal que chez l'homme, a été notée après application de crèmes à 1 % d'alpha-tocophérol. La vitamine E peut être employée à cet effet dans les produits après-soleil afin d'atténuer l'érythème actinique, dans les produits pour bébés et dans les gammes de soins des peaux sèches et sensibles.

**En résumé, la vitamine E :**

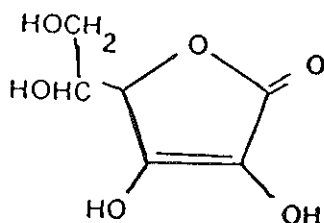
- augmente le pouvoir conservateur de l'humidité (effet émollient),
- améliore les reliefs cutanés superficiels (peau plus lisse),
- réduit la peroxydation des lipides,
- protège les membranes cellulaires contre les radicaux libres,
- protège la superoxyde dismutase par piégeage de l'anion superoxyde,
- ralentit le vieillissement,
- améliore l'efficacité des produits solaires en réduisant les dommages provoqués par les rayons UV dans les cellules et les tissus.

En application topique, l'activité de la vitamine E dépend de la dose incorporée et de la formule du produit cosmétique qui doit favoriser au mieux sa pénétration. Incorporée dans un produit cosmétique, ce produit joue donc un rôle important dans la protection de la peau et ralentit probablement son vieillissement.



## 2. LA VITAMINE C OU ACIDE L ASCORBIQUE

### 2.1. DEFINITION (8)



Au même titre que la vitamine E, la vitamine C est un antioxydant majeur qui piège les radicaux libres. Hydrosoluble, elle exerce son activité dans la phase aqueuse intra et extra-cellulaire. Elle agit donc sur le site même de production de radicaux libres, tandis que la vitamine E intervient dans la membrane cellulaire comme un rempart s'opposant à la lipoperoxydation et la propagation oxydative.

L'origine de cette vitamine chez l'homme est uniquement exogène. Les sources alimentaires sont essentiellement végétales : légumes

(haricots, pois, tomates, etc ...), fruits (citrons, oranges, pamplemousses, etc ...). L'alimentation d'origine animale apporte aussi de l'acide ascorbique, notamment la viande fraîche et le lait.

## 2.2. ROLE ET MECANISME D'ACTION DE LA VITAMINE C (8, 12, 40)

La vitamine C est un corps oxydo-réducteur qui joue dans le métabolisme cellulaire le rôle d'un vecteur d'hydrogène.

L'action de la vitamine C est importante dans le métabolisme de la substance fondamentale et dans l'élaboration du collagène.

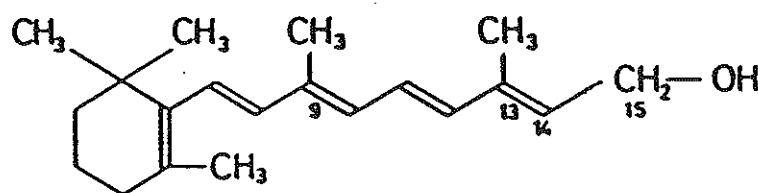
La vitamine C est un puissant agent réducteur qui réagit avec tous les radicaux peroxydes et qui désactive l'ion superoxyde et le radical hydroxyle.

Mais, d'après CUTLER (40), pour ce qui concerne l'acide ascorbique, les ascorbates de Na ou de Ca, le diacétate d'ascorbyle et le palmitate d'ascorbyle, ils ne peuvent être considérés comme des antioxydants vrais, car en présence de fer et d'oxygène, ils peuvent donner lieu à des radicaux libres, ce qui limite singulièrement leur emploi comme antioxydants.

L'action de la vitamine C est actuellement très controversée quant à son effet protecteur ou activateur face à la toxicité de l'oxygène ; de plus amples recherches sont requises pour situer exactement le rôle de cette vitamine.

### 3. LA VITAMINE A ET LES CAROTENOIDES

#### 3.1. DEFINITION (8, 56)



rétinol (vitamine A) (cis-trans)

La vitamine A, encore appelée rétinol ou axérophtol, est liposoluble ; elle dérive de certains pigments caroténoïdes qui sont des provitamines.

Les caroténoïdes provitaminiques sont apportés par les végétaux : légumes colorés (carottes, tomates, etc ...), fruits (abricots, pêches, etc ...).

Ces caroténoïdes (béta-carotène) sont transformés en vitamine A dans l'organisme, sous l'action d'une enzyme, la caroténase.

#### 3.2. ROLE DE LA VITAMINE A ET DES CAROTENOIDES (40, 53, 56, 64)

\* Les caroténoïdes sont des photoprotecteurs naturels du règne animal et végétal, dont l'action consiste essentiellement à absorber l'énergie

provenant des molécules d'oxygène activées par les UV et à inhiber la formation de radicaux libres créés par des substances photosensibilisantes (effet antioxydant).

Les caroténoïdes, grâce à leur système de doubles liaisons conjuguées, inactivent les radicaux libres, neutralisent l'oxygène singulet et les triplets photosensibilisants (effet piège, ou de "quenching").

Ils ont été justement qualifiés d'"interrupteurs de chaînes de peroxydations" (BREMONT) (57).

Cette action protectrice des membranes et du matériel génétique s'exerce aux pressions partielles physiologiques de l'oxygène.

\* La vitamine A est classiquement connue comme jouant un rôle de régulateur dans la croissance et l'activité des cellules épithéliales. Elle est essentielle à l'intégrité des ongles et des cheveux et sa déficience au niveau cutané entraîne un dessèchement et une atrophie des glandes sébacées.

La vitamine A a une action antioxydante, elle peut neutraliser l'oxygène singulet et, indirectement, en favorisant la synthèse des mucopolysaccharides, elle maintient également l'hydratation des cellules.

Ce système de protection fait que les concentrations de  $O_2^{\cdot-}$  et de  $H_2O_2$  sont très faibles, respectivement de  $10^{-11}$  mol/l et de  $10^{-9}$  mol/l à l'état normal (22).

La carence du tégument en vitamine A se traduit par l'apparition

d'une peau sèche, squameuse, alipidique.

Ce phénomène se manifeste au cours du vieillissement cutané et la vitamine A, introduite dans les crèmes de soin pour peaux sénescents contribue à corriger cet aspect (15).

### 3.3. VITAMINE A ET COSMETOLOGIE (53, 64)

Utilisée en application locale, la vitamine A contribue généreusement à la protection du tégument contre les agressions atmosphériques et aide au maintien de sa structure et de ses propriétés de barrière physiologique.

Dans la mesure où elle favorise la division cellulaire, son incorporation dans les produits destinés aux peaux âgées est conseillée ; le vieillissement de la peau étant caractérisé par une diminution du renouvellement des cellules, de l'activité enzymatique et par un amincissement de l'épiderme.

Lorsqu'elle est incorporée dans des produits destinés aux soins du visage, il est nécessaire de la stabiliser avec des filtres UV, la vitamine A étant rapidement inactivée sous l'effet de la lumière.

Quant aux caroténoïdes, leur adjonction dans les produits cosmétiques reste actuellement limitée car ce sont des substances fragiles.

**En résumé, la vitamine A :**

- améliore les peaux sèches par hydratation de la peau et atténue les rugosités,
- corrige les effets des agressions (chaleur, froid, vent, détergents ...),
- régularise la transformation et la migration des cellules vers la couche cornée superficielle (kératinisation),
- augmente la multiplication des cellules (activité mitotique),
- permet un épaissement de l'épiderme âgé,
- régularise l'activité des cellules.

**3.4. CAS PARTICULIER : LES RETINOÏDES (9, 29, 41, 46, 55, 56, 58)**

Le terme générique de "rétinoïdes" est utilisé pour une nouvelle famille de substances qui sont des analogues synthétiques de la vitamine A naturelle.

Le mode d'action des rétinoïdes et de la vitamine A acide (trétinoïne), utilisés aujourd'hui dans certaines préparations locales antirides, est tout à fait différent de celui des antioxydants. En effet, les rétinoïdes agissent sur les rides naissantes, par destructions épidermiques conjointement à une stimulation de l'activité des fibroblastes.

La trétinoïne permet d'améliorer l'aspect de la peau vieillissante.

Les résultats cliniques montrent une amélioration de la plupart

des signes du vieillissement d'origine solaire (vieillissement actinique).

#### 4. L'ACIDE URIQUE (10, 40, 44)

L'acide urique a longtemps été considéré comme un sous produit du métabolisme de la purine ; étant souvent associé à une maladie inflammatoire, la goutte ; et sans autre importance biologique.

Mais il y a beaucoup plus à apprendre de cette substance.

En effet, l'acide urique aurait des propriétés antioxydantes non négligeables, et serait un excellent protecteur au niveau des membranes cellulaires.

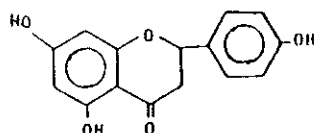
#### 5. LES FLAVONOÏDES (16, 27, 40, 42)

Les flavonoïdes sont des antioxydants d'origine exclusivement végétale. Ils ont la propriété de libérer spontanément un atome d'hydrogène au contact d'un radical libre pour le neutraliser. Ces substances sont hydrosolubles ; elles interviennent dans l'environnement hydrique de la cellule.

Parmi les plantes médicinales contenant des flavonoïdes antioxydants puissants, on peut citer :

- le Ginkgo biloba,
- l'Hamamélis,
- Le Chardon Marie.

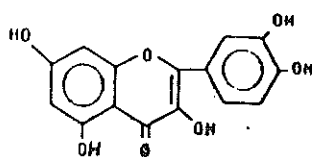
Les flavonoïdes sont des composés phénoliques qui ont une structure de base similaire au flavanone :



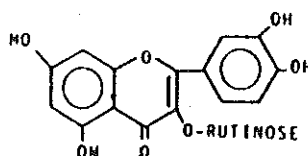
**Flavanone**

Les flavonoïdes, qui montrent une activité biologique, sont désignés sous le nom de bioflavonoïdes.

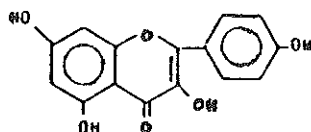
Ils représentent un autre groupe d'antioxydants, dont les plus importants sont : la quercétine, le kaempferol et la rutine.



**quercétine**



**rutine**



**kaempférol**



Les flavonoïdes sont généralement considérés comme "antioxydants", mais cette expression est indéfinie, non spécifique et peut être remplacée par une de ces expressions :

- "piégeurs de radicaux ou agents antiradicalaires",
- "antilipoperoxydants",
- et "antioxygène",

suivant la propriété propre de la substance.

- L'activité antiradicalaire est estimée par la capacité de la substance à piéger les radicaux libres ( $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , ...).

- L'action antilipoperoxydante est la capacité de la substance à interrompre le cycle d'auto-oxydation des acides gras insaturés.

- Les agents antioxygènes sont des substances qui réagissent avec l'oxygène et protègent ainsi contre l'oxydation.

Les activités "antioxydantes" de plusieurs flavonoïdes ont été étudiées comparativement (42).

(L'acide urique, un puissant piégeur de radical  $\cdot\text{OH}$  a été utilisé comme référence).

Les résultats de cette étude montrent par exemple, que :

- la capacité à piéger le radical hydroxyle  $\cdot\text{OH}$  est :  
 extrait de Ginkgo biloba > rutine > acide urique > quercétine ; un faible effet a été observé pour kaempférol et hespéridine.

- propriété antioxygène : l'oxydation de l'acide ascorbique

par exemple, décroît, c'est-à-dire que la propriété antioxygène du flavonoïde augmente de :

Hespéridine < kaempférol < extrait de Ginkgo biloba < rutine < quercétine.

Rutine et quercétine ont des propriétés antioxygènes importantes, alors que l'hespéridine semble favoriser l'auto-oxydation de l'acide ascorbique.

- Il en est de même pour l'activité antilipoperoxydante : certains flavonoïdes sont plus aptes à interrompre le cycle d'auto-oxydation des acides gras insaturés.

## 6. LE ZINC

Le zinc participe à la défense antiradicalaire de l'organisme, en tant que métallo-enzyme.

Par l'intermédiaire de la superoxyde dismutase, il assure protection et stabilité aux membranes cellulaires. Il joue un rôle fondamental dans la défense immunitaire.

Le zinc est sollicité, chaque fois que survient une inflammation ou une infection.

## 7. LE SELENIUM

L'histoire du sélénium commence en 1957, quand SCHWARZ et FOLTZ (47) lui découvrent un rôle nutritionnel. La même année, MILLS et HANDELL

établirent le rôle antioxydant de la glutathion peroxydase érythrocytaire (GPX). Mais ce n'est qu'en 1973 que ROTRUCK identifia la GPX comme une séléno-enzyme, découvrant, ainsi, la place particulière du sélénium dans les mécanismes de protection des cellules vis-à-vis des attaques radicalaires (47).

### 7.1. DESCRIPTION ET SOURCES DU SELENIUM (30, 47)

Le sélénium est un oligo-élément minéral essentiel, qui se trouve dans l'organisme à des concentrations très faibles.

Dans les aliments, le sélénium se trouve sous forme variable : formes minérales (sélénates) ou organiques (sélénométhionine, sélénoprotéines) et à des taux variables selon le type d'aliment. Les mécanismes d'absorption auront un rendement différent selon la forme rencontrée dans l'aliment. D'après YOUNG (47), l'absorption serait de 80 % pour le sélénium protéique contre 30 % pour le sélénium minéral.

Parmi les aliments, les végétaux et les fruits en sont pauvres ; le pain et les oeufs en contiennent un peu. Par contre, on en trouve dans le germe de blé, les céréales complètes, dans la viande et le poisson. Le homard, les crevettes, la morue, les huîtres et les champignons sont aussi très riches en sélénium.

Mais, il est évident que ces aliments peuvent être pauvres en sélénium, s'il proviennent de régions dont le sol est pauvre en sélénium.

Les besoins en sélénium varient avec l'âge et augmentent au cours de la grossesse.

Il est à noter que des apports exagérés ( $500 \mu\text{g}/\text{jour}$ ) peuvent être toxiques.

## 7.2. PROPRIETES DU SELENIUM (30, 47, 48)

Il est difficile de passer schématiquement en revue chacune des propriétés découvertes au sélénium car, bien souvent, toutes ces propriétés ont un dénominateur commun : l'action du sélénium contre l'altération par oxydation des membranes cellulaires, des acides nucléiques, des protéines.

C'est donc cette **action antioxydante** qui est primordiale.

Nous le comprenons aisément, lorsque nous savons que l'enzyme la plus importante contre ces oxydations est la glutathion peroxydase. Or, cette enzyme contient du sélénium (sous forme de sélénocystéine) à chacun de ses quatre sites catalytiques.

De ce fait, le sélénium est directement impliqué dans la détoxification des hyperoxydes.

Un déficit en sélénium ne permet plus à la glutathion peroxydase cellulaire de faire face aux facteurs endogènes et exogènes, générateurs d'un excédent en radicaux libres.

Pour lutter contre ces situations, il convient de restaurer le "pool" de glutathion peroxydase cellulaire par l'apport de sélénium organique comme, par exemple : CELNIUM 50\* qui est une forme commercialisée de sélénium organique assimilable.

Il est à noter que le sélénium organique donne des meilleurs résultats lorsqu'il est associé à des vitamines (vitamine E par exemple)

car les effets sont synergiques ; par exemple : BIO-SELENIUM\* (= sélénium + vitamine E).

Il est remarquable de constater que, quelles que soient les théories proposées pour expliquer les phénomènes de la sénescence (accumulation de mutations, erreurs catastrophiques d'ORGEL ou l'accumulation d'erreurs dans la synthèse des protéines qui conduit fatalement à la mort, peroxydation des lipides, ...), le sélénium peut avoir une action inhibitrice dans la plupart de ces mécanismes soulevés par ces différentes hypothèses.

En dehors de son rôle "d'éboueur" contre les radicaux libres, on lui reconnaît des actions antioxydantes, mais aussi anticancérogènes, immunostimulantes, anti-inflammatoires, une protection contre les maladies cardio-vasculaires, contre le vieillissement, et même des propriétés cosmétodynamiques pour la peau. En effet, certains auteurs ont prétendu que le sélénium augmente l'élasticité de la peau, lui donne une certaine jeunesse, enlève les taches de la sénescence, etc ... mais ces résultats n'ont pas été étudiés d'une façon indiscutable.

### 7.3. CONCLUSION (30)

Il est indéniable que certaines formes chimiques de sélénium sont hautement toxiques, même à faibles doses.

Il est évident que les formes organiques sont préférables. Elles ont un potentiel de toxicité et de mutagénicité bien plus bas que celui d'un sélénium inorganique, comme le sélénite de sodium par exemple.

YANG et COLL (30) ont montré que le sélénite de sodium, utilisé à la dose de un milligramme par jour, pendant longtemps, est toxique, alors que le sélénium organique, aux mêmes doses, n'a aucun effet toxique.

Il est à peu près certain que les actions antioxydantes et immunostimulantes, bref, anti-vieillissantes du sélénium, qui agit sur le plan général, ne peuvent qu'avoir une action bénéfique sur la peau.

Mais, incontestablement, le sélénium est toxique et il est inscrit à la liste I (tableau A) des substances vénéneuses donc, son utilisation actuellement dans les produits cosmétiques est formellement interdite.

Dans l'avenir, peut-être que le Ministère de la Santé Publique admettra son incorporation dans les produits cosmétiques avec, évidemment, une dérogation et un taux maximal autorisé.

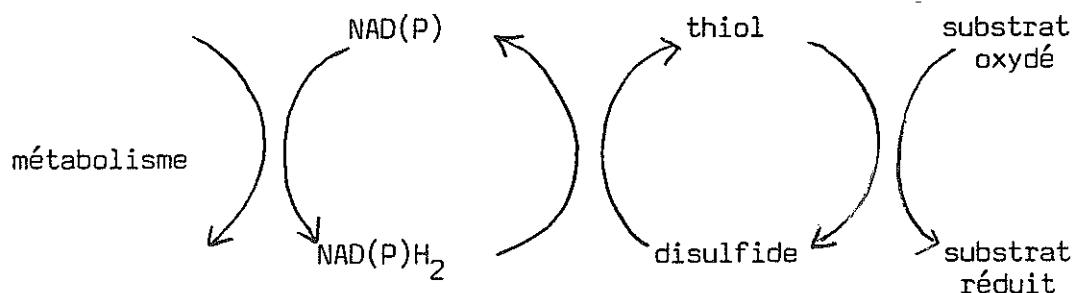
## 8. LES SUBSTANCES CONTENANT DES -SH (SOUS FORME REDUITE) (12, 27, 39)

Un autre groupe de composés ayant des propriétés antioxydantes sont ceux qui contiennent du soufre et, plus précisément, des groupes sulfhydriles (-SH).

Ainsi, les protéines cellulaires contenant des acides aminés soufrés (tryptophane, tyrosine, phénylalanine, histidine, méthionine et cystéine) interviendraient dans la protection antiradicalaire.

L'importance des groupes -SH, comme antagonistes de peroxydes, est bien connue, elle intervient à tous les niveaux de l'organisme.

De telles substances jouent un rôle fondamental dans les phénomènes d'oxydo-réduction : les thiols (R-SH) et le glutathion (G-SH), en perdant un  $H^+$ , forment des liaisons disulfides -S-S- et participent à la réduction des métabolites oxydés :



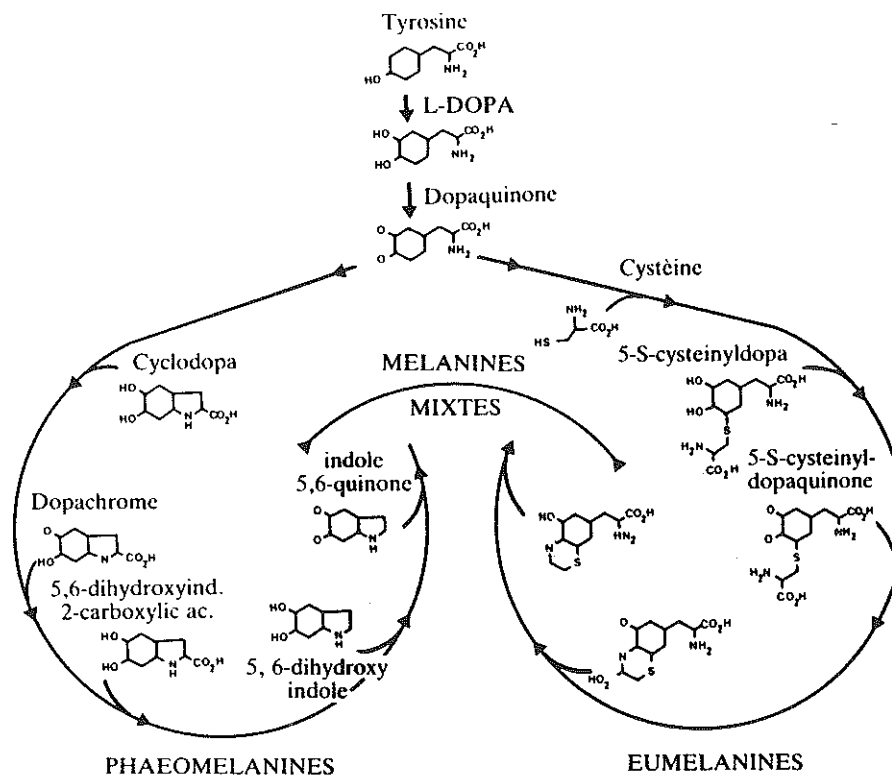
## 9. LA MELANINE (5, 63)

La mélanine, pigment de la peau, joue non seulement un rôle de filtre vis-à-vis des rayons solaires, mais aussi un rôle de piègeur de radicaux libres. Ainsi, la pigmentation mélanique de la peau constitue un mécanisme de protection important.

Les mélanines sont des biopolymères, synthétisés par les mélanocytes, cellules insérées dans la couche basale de l'épiderme.

Le mélanocyte synthétise ces biopolymères, à partir de la tyrosine

et de la phénylalanine, après intervention de l'enzyme clé : la tyrosinase.



### Synthèse des mélanines

Les mélanines sont des corps complexes ; on distingue :

- les phaeomélanines ou mélanines rouges, caractérisées par la présence de soufre intercalé dans le polymère,



- et les eumélanines ou mélanines noires.

(Le contenu en soufre est génétiquement déterminé).

Ce sont essentiellement les eumélanines qui sont les plus aptes à lutter contre les radicaux libres.

En effet, les eumélanines irradiées produisent du peroxyde d'hydrogène, mais cette production est rapidement neutralisée par le polymère lui-même.

Par ailleurs, les eumélanines sont des réducteurs de radicaux superoxyde.

PATHAK (5), en 1968, avait d'ailleurs montré que la production des radicaux libres dans les peaux pigmentées (riches en eumélanines) était très inférieure à la production dans les peaux claires (riches en phaeomélanines).

## C - LES ANTIOXYDANTS DE SYNTHÈSE NON BIOLOGIQUES (28, 40)

Cette famille de substances antioxydantes est relativement limitée, étant donné qu'elle correspond à des corps qui sont étrangers au milieu biologique humain comme animal, donc biochimiquement suspects.

C'est la raison pour laquelle ces molécules ont fait l'objet de nombreuses publications, dont les données toxicologiques sont parfois contradictoires.

Ces produits ont des fonctions chimiques capables de réagir avec de multiples molécules, ce qui peut se traduire par des perturbations dans les équilibres biochimiques, conduisant à des effets toxiques.

Nous nous limiterons à les décrire brièvement.

### 1. LES ESTERS DE L'ACIDE GALLIQUE

Ce furent les premiers antioxydants synthétisés sur une grande échelle.

Ils font la liaison entre les antioxydants naturels et les antioxydants de synthèse puisqu'ils sont obtenus par estérification de l'acide gallique.

L'activité anti-oxygène de l'acide gallique est connue depuis longtemps ; c'est, par exemple, l'un des composants du clou de girofle. L'acide gallique est un antioxydant mais, toutefois, peu utilisé en raison de son insolubilité dans les huiles. On a donc cherché à augmenter sa

liposolubilité dans les huiles en l'estérifiant par différents alcools.

Les esters obtenus sont :

- le gallate de propyle (E310),
- le gallate d'octyle (E311),
- le gallate de dodécyle (E312).

## 2. LE BHA : BUTYLHYDROXYANISOL (E320)

Le BHA a une activité antioxydante inférieure à celle des gallates.

Il est souvent utilisé en mélange avec les gallates, le BHT et l'acide citrique ou phosphorique.

## 3. LE BHT : BUTYLHYDROXYTOLUENE (E321)

L'activité antioxydante du BHT, bien que supérieure à celle du BHA, reste inférieure à celle des gallates.

L'inocuité de ces antioxydants de synthèse non biologiques est discutée.

D'ailleurs, leur utilisation est, dans certains pays, soit interdite, soit réglementée.

Ainsi, en France, on ne doit pas dépasser :

- pour le BHT : 0, 05 mg/kg
- pour le BHA : 0, 5 mg/kg

## D - LES ANTIOXYDANTS DE SYNTHÈSE A CARACTÈRE BIOLOGIQUE : LES LIPOAMINOACIDES (11, 28, 40)

Il s'agit là d'une nouvelle famille d'antioxydants, proposée par MORELLE et LAUZANNE, caractérisée par la combinaison, principalement, d'un acide gras saturé ou insaturé avec des acides aminés basiques comme la lysine ou l'arginine.

Ces structures présentent, bien entendu, un intérêt particulier du fait de leur absence de toxicité et de leur nature puisqu'elle correspond aux éléments fondamentaux de la matière vivante. Ce qui constitue, compte tenu de leur action antioxydante remarquable, une importante découverte, en même temps qu'une ingénieuse réalisation.

Il est à noter que certaines structures de lipoaminoacides sont douées de propriétés antioxygène particulièrement importantes, tel est le cas des lipoaminoacides où l'acide aminé est la méthionine. De même, c'est la chaîne oléique (où l'acide gras est l'acide oléique) qui donne les meilleurs résultats, la protection étant supérieure à celle du BHT utilisé à une dose dix fois supérieure à la dose légale.

## E - APPLICATIONS EN COSMETOLOGIE : ILLUSTRATION PAR DEUX EXEMPLES

Les défenses antiradicalaires cutanées (scavengers, enzymes) sont principalement endocellulaires, ce qui laisse la peau relativement démunie, en raison de la présence d'un important espace conjonctif extracellulaire.

La précarité des défenses antiradicalaires cutanées est encore accrue du fait de la consommation des scavengers et de la saturabilité des systèmes enzymatiques, ce qui justifie la recherche de substances antiradicalaires actives par application directe sur la peau, dont elles pourraient freiner le vieillissement.

Il existe actuellement, sur le marché, de nombreux produits cosmétiques à base de substances actives diverses, utilisés pour prévenir, retarder ou "traiter" la sénescence cutanée (33).

Nous allons nous intéresser, en particulier, à deux principes actifs qui se proposent de lutter contre le vieillissement de la peau.

### 1. LE CONCENTRAT DE FEUILLES DE MURIER\* (28)

C'est un antioxydant, naturel, végétal, aux nombreuses propriétés biologiques.

1.1. IL EST A LA FOIS UN "CAPTEUR" DE RADICAUX LIBRES ET UN ANTIOXYDANT, dont l'activité est supérieure à celle du BHA ou du BHT.

Ainsi, le Concentrat de Feuilles de Mûrier, à la fois, empêche la formation des radicaux libres et les détruit lorsqu'ils apparaissent.

1.2. IL AMELIORE LES PROPRIETES THERMIQUES ET MECANIKES DE LA PEAU

1.3. IL A UNE ACTION FAVORABLE A TOUS LES STADES DE LA SYNTHESE DU TISSU CONJONCTIF :

- Il diminue la dégradation du collagène par action sur la collagénase et en favorise la synthèse par activation d'une hydrolase qui transforme la proline en hydroxyproline ;

- Il diminue l'activité de l'élastase en inhibant la synthèse des prostaglandines, qui favorisent la production d'élastase (l'élastase est l'enzyme de dégradation de l'élastine) ;

- Il préserve l'intégrité de l'acide hyaluronique, donc de la substance fondamentale, par son action sur l'hyaluronidase.

1.4. IL INTERVIENT DANS LA DEGRADATION DE L'AMPc par une action anti-phosphodiesterase.

Or, l'activité de la cellule dépend du taux intracellulaire de l'AMPc.

**1.5. IL A UNE ACTION SUR LA PHOSPHORYLATION DES PROTEINES,**  
à des doses très faibles, de l'ordre de quelques microlitres.

Ce Concentrat de Feuilles de Mûrier fournit donc, aux cellules, l'énergie nécessaire à leur entretien et à leur naissance, c'est-à-dire à toutes ces activités physiologiques qui diminuent progressivement au cours de la sénescence.

### **1.6. CONCLUSION**

Il est très difficile de trouver dans la littérature scientifique un tel extrait naturel, végétal, doué d'un tel ensemble de propriétés biologiques. Indiscutablement, ce Concentrat de Feuilles de Mûrier apporte un nouvel atout essentiel dans la lutte contre le vieillissement cutané.

**2. LE FLAVOPHEROL : AGENT DE CONTRÔLE DU VIEILLISSEMENT  
DE LA PEAU PAR ACTION ANTIRADICALAIRE TOPIQUE (33).**

Le Flavophérol est un antiradicalaire original obtenu par extraction des fruits délipidés de *Silybum marianum* L. ou *Carduus marianum* L., connu notamment sous le nom vernaculaire de chardon Notre-Dame.

L'extrait de *Silybum marianum* est riche en flavanolignanes (flavonoïdes) tels que la silybine, la silydianine, etc ..., et contient également de l'alpha-tocophérol ou vitamine E, dont la concentration est accrue par addition de 1 % en poids d'alpha-tocophérol exogène.

Le Flavophérol, à 5 % d'extrait de *Silybum marianum* et 1 % d'alpha-

tocophérol, est utilisable dans des compositions cosmétiques, en vue de contrôler le vieillissement de la peau par une action antiradicalaire du type "scavenger" et "quencher" : blocage et destruction des radicaux libres superoxyde et hydroxyle, neutralisation de l'oxygène singulet.

L'action stabilisante membranaire de l'alpha-tocophérol constitue un avantage supplémentaire.

Le Flavophérol constitue un "capteur" double de radicaux libres, comportant une partie hydrosoluble composée de flavonoïdes et une partie liposoluble composée de tocophérol.

Les études d'efficacité, effectuées sur des modèles biologiques acellulaires et cellulaires et sur des modèles animaux, ont démontré une activité antiradicalaire du Flavophérol, s'exerçant vis-à-vis des trois formes réactives de l'oxygène :  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{OH}^\bullet$  et  $^1\text{O}_2$ , au moins comparable à celle d'un scavenger endogène comme le glutathion.

La puissance de l'activité antiradicalaire du Flavophérol permet d'en escompter des effets positifs contre le vieillissement de la peau déterminé par les radicaux libres oxygénés.

**Remarque :** Les laboratoires LUTSIA proposent, actuellement, trois produits pour le visage contenant du Flavophérol :

- Formule majeure )
- Formule lifting ) d'ONAGRINE
- Formule majeure contour des yeux )



**C O N C L U S I O N**

Les radicaux libres, omniprésents chez les êtres vivants, sont des espèces chimiques hautement réactives, qui ont une part importante de responsabilité dans le vieillissement cutané.

S'il importe d'éviter toute exposition excessive au soleil, comme nous le savons bien (les radiations solaires accroissent également la production, au niveau cutané, de ces formes agressives que sont les radicaux libres), il apparaît essentiel, aujourd'hui, de s'opposer à la nocivité des radicaux libres, pour lutter contre le vieillissement de la peau.

La précarité des défenses antiradicalaires endogènes (enzymatiques ou non) justifie la recherche de nouvelles substances antiradicalaires actives, qui pourraient freiner le vieillissement cutané.

Aujourd'hui, nombreux sont les soins cosmétiques, aussi divers qu'ils soient, du simple rouge à lèvres à la crème anti-ride, en passant par les produits solaires, contenant des antioxydants comme, par exemple, la vitamine E.

Etant bien entendu qu'il est illusoire de vouloir empêcher la sénescence cutanée, nous pouvons, au moins, prétendre à en retarder l'échéance et à en atténuer les effets.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANAGNOSTAKOS P., TORTORA J.  
Principes d'anatomie et de physiologie  
Frison Roche, 1988, 107 - 110
  
2. BALIN K., PRATT L.  
"Physiological consequences of human skin aging"  
Cutis, May 1989, volume 43, 431 - 436
  
3. BASSET F.  
"Les radicaux libres en cosmétologie"  
Journée d'information de la société Roche  
Parfums, cosmétiques, arômes n° 86, Avril - Mai 1989, 94 - 96
  
4. BEYLOT C.  
"Le vieillissement cutané chronologique et le vieillissement cutané  
actinique"  
Les Nouvelles Esthétiques, Février 1989, 33 - 38
  
5. BINET O., CESARINI J.P.  
"Peau - Soleil - Cancer"  
Les travaux des dermatologues français  
Laboratoires Lutsia
  
6. BONAFAE J.L., CHARVERON M., TREBOSC M.T.  
"Beauté"  
Les Prescriptions - Elancyl  
Pierre Fabre Cosmétique, Septembre 1989, n° 3

7. BONNE C.  
"Les radicaux libres et la peau"  
Bulletin d'esthétique dermatologique et de cosmétologie, Juillet 1989,  
n° 49, 11 - 16
  
8. BOURNEUF J., DOMART A.  
Nouveau Larousse Médical, 1988
  
9. BRIAND X.  
"Superphycodismutase"  
Plantes et Médecines associées  
Magazine mensuel Juillet - Août 1990, n° 12, 34 - 40
  
10. BUECHTER D.  
"Free radicals and oxygen toxicity"  
Pharmaceutical Research, 1988, volume 5, n° 5, 253 - 260
  
11. CAVALLETTI T., TRANIELLO S., DI LORENZO C., GARCIN - VOLLE I.  
"Lipoaminoacids are powerful scavengers of free radicals"  
Conference prepared in view of the 16th I.F.S.C.C. Congress, May  
1990
  
12. CESARINI J.P.  
"Radicaux libres et vieillissement cutané"  
J. Méd. Esth. et Chir. Derm., Juin 1989, volume XVI, 62, 115 - 120

13. CESARINI

"Le vieillissement du tégument"

Les Nouvelles Esthétiques, Octobre 1986, 7 - 19

14. CHEVREMONT M.

Notion de cytologie et histologie, 1975, volume II, 748 - 758

15. CHIVOT M.

"Les traitements des rides et leurs résultats"

extrait des Médecines de la beauté

Science et Vie, numéro hors série trimestriel n° 155, 1986, 26 - 37  
et 61 - 62

16. CILLARD J., CILLARD P., RAFAT HUSAIN S.

"Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids"

Phytochemistry, 1987, volume 26, 2489 - 2491

17. COHEN - LETESSIER A.

"Le vieillissement cutané : quelques rappels histologiques, cliniques  
et thérapeutiques"

J. Méd. Esth. et Chir. Derm., Juin 1989, volume XVI, 62, 111 - 114

18. DEBY C., PINCEMAIL J.

"Toxicité de l'oxygène, radicaux libres et moyens de défense"

La Presse Médicale, 25 Septembre 1986, 15, n° 31, 1468 - 1474

19. DE LACHARRIERE O.

"Vieillissement cutané : Aspects morphologiques et physiologiques"

Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Dermatologie, 12235 E<sup>10</sup>, 4 - 1987,

8 p.

20. DERACHE P., MITJAVILA S., SOULA G.

Ann. Nutr. Alim., 1980, 34, 599 - 624

21. DURUPT G.

"Echec au vieillissement cutané"

Les Nouvelles Esthétiques, Juin 1989, 39 - 45

22. EMERIT J., FECHNER J., GALLI A., CLAVEL J.P., CONGY F.

"Les radicaux libres dérivés de l'oxygène et la peroxydation lipidique"

La Presse Médicale, 19 Avril 1986, 15, n° 16, 751 - 754

23. ESCANDE J.P.

"Le roman de la peau"

extrait des Médecines de la beauté

Science et Vie, numéro hors série trimestriel n° 155, 1986, 6 - 17

24. ESCANDE J.P.

"Le soir de la peau"

extrait des Médecines de la beauté

Science et Vie, numéro hors série trimestriel n° 155, 1986, 20 -25

25. FORETTE F.  
"Le vieillissement inégal"  
extrait des Médecines de la beauté  
Science et Vie, numéro hors série trimestriel n° 155, 1986, 113 - 117
26. HOULD R.  
"Le tégument"  
Histologie descriptive et éléments d'histopathologie  
Maloine Editeur, Paris, 1982, 237 - 246
27. KARG G., WILMOTT J., ZNAIDEN A.  
"Protective role of natural antioxidants"  
Cosmetics and Toiletries, February 1987, volume 102, 37 - 51
28. LAPINET E.G.  
"Immunité et vieillissement"  
Les Nouvelles Esthétiques, Décembre 1988, 5 - 12
29. LAPINET E.G.  
"Que peut attendre l'esthéticienne de l'action de la vitamine A acide ?"  
Les Nouvelles Esthétiques, Octobre 1988, 14 - 18
30. LAPINET E.G.  
"Le sélénium : l'utilisation de cet oligo-élément dans les produits cosmétiques doit-il être proscrit définitivement ?"  
Les Nouvelles Esthétiques, Novembre 1986, 21 - 25



31. LECLERCQ R., SUEUR T.  
"Physiologie de la peau"  
Dermatologie, 1969, 7 - 8
  
32. LEESON R.  
"Peau et phanères"  
Histologie, Masson, 1980, 272 - 277
  
33. LUTSIA Laboratoires  
"Le Flavophérol"
  
34. MAILLET M., BOUTON C.  
"Peau - phanères - glandes cutanées - glande mammaire"  
Histologie - Embryologie  
PCEM II, tome II  
(Faculté de Médecine Saint Louis - Lariboisière, Université Paris VII)
  
35. MESCAM MACKAY C.  
"Influence du collagène sur la sénescence cutanée"  
Thèse D : Pharm : Lille 2 : 1987
  
36. MEYNADIER J.  
"Peau et cosmétiques : aperçu synthétique et physiologie cutanée"  
Les Actualités Pharmaceutiques, n° 221, Mai 1985, 43 - 44

37. MISHARA L., RIEDEL G.  
"Le vieillissement physique"  
Le vieillissement, 28 - 39
38. MOREL I.  
"Radicaux libres et vieillissement physiopathologique"  
Thèse D : Pharm : Rennes 1 : 1987
39. MORELLE J.  
"Peroxydes lipidiques, radicaux libres, vieillissement et lipoamino-  
acides" 1ère partie  
Parfums, Cosmétiques, Arômes, n° 79, Février - Mars 1988, 71 - 78
40. MORELLE J.  
"Peroxydes lipidiques, radicaux libres, vieillissement et lipoamino-  
acides" 2ème partie  
Parfums, Cosmétiques, Arômes, n° 80, Avril - Mai 1988, 91 - 104
41. NICOL M.  
"Vitamines et cancers"  
Les Actualités Pharmaceutiques, n° 277, Juin 1990, 68 - 72
42. PINCEMAIL J., DEBY C., LION Y., BRAQUET P., HANS P., DRIEU K.,  
GOUTIER R.  
"Role of flavonoids in lipoperoxydation and radicalar reactions"  
Flavonoids and Bioflavonoids, 1985, 423 - 434 (Eds. L. Farkas, Gabor,  
Kallay)

43. PRYOR W.A.  
"Free radicals in biology"  
Academics Press (New York), 1980, volume V
44. PUGLIESE P.  
"Concepts in aging and the skin"  
Cosmetics and Toiletries, April 1987, volume 102, 19 - 44
45. REJOU - SAGNIER M.C.  
"Vitamine E"  
La Gazette Médicale, supplément tome 95, n° 14, 8 au 14 Avril 1988,  
8 - 11
46. REVUZ J.  
"Vieillissement cutané et rétinoïdes"  
Actualités Thérapeutiques, 1989, 230 - 231
47. RICHARD M.J., KOUKAYN N., FAVIER A.  
"Sélénium et radicaux libres"  
Méd.et Nut., 1987, T. XXIII, n° 5, 291 - 295
48. RICHARD M.J., FAVIER A.  
"Forum : Radicaux libres"  
Publication Médiscoré, Mars 1988, n° d'ordre 1850, 1 - 8

49. ROBERT L.

"Les bases biomoléculaires de la beauté : données récentes sur la biologie moléculaire et le vieillissement du derme"

J. Méd. Esth. et Chir. Derm., Juin 1988, volume XV, 58, 141 - 151

50. ROBERT L., FRANCES C.

"Vieillissement et tissu conjonctif"

J. Méd. Esth. et Chir. Derm., Juin 1982, volume IX, n° 34, 83 - 90

51. ROQUIER - CHARLES D., SEILLER M.

"A propos de la peau sénile"

Les Actualités Pharmaceutiques, n° 206, Janvier 1984, 59 - 61

52. ROQUIER - CHARLES D.

"Du vieillissement cutané"

Les Actualités Pharmaceutiques, n° 274, Mars 1990, 25 - 28

53. ROQUIER - CHARLES D.

"Les vitamines en cosmétologie"

Les Actualités Pharmaceutiques, n° 257, Septembre 1988, 5 - 7

54. ROTHSTEIN M.

"Biochemical studies of aging"

C & EN, August 11, 1986, 26 - 39

55. SCHELLING J.L.

"Trétinoïne pour le vieillissement de la peau"

The medical letter (Edition française), 12 Août 1988, volume 10,  
n° 17, 79 - 80

56. SCHORDERET M et collaborateurs

"Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications  
thérapeutiques"

Editions Frison Roche, 1989, 526 - 530

57. SELLATI A.

"Nous ne vieillirons plus"

Les Nouvelles Esthétiques, Décembre 1984, 41 - 43

58. SHALITA A.

"Le vieillissement cutané et son traitement par la trétinoïne"

J. Méd. Esth. et Chir. Derm., Décembre 1988, volume XV, 60, 313 - 316

59. TRETON J., COURTOIS Y.

"Mécanismes et théories du vieillissement"

Gazette Médicale, 1986, 93, n° 4, 37 - 41

60. VINCENT P.

"Le corps humain"

Vuibert, 1983, 128 - 129

61. VESIN F.

"Le vieillissement cutané"

Enquête Vichy n° 6, 1er Septembre 1987,

Document fourni par les Laboratoires VICHY

62. WOHRER H.

"Modifications structurales et physiologiques du revêtement cutané  
au cours du vieillissement"

Thèse D : Pharm : Paris V, 1987, PA 05

63. DOSSIER : "Le soleil et la peau"

Les Actualités Pharmaceutiques, n° 254, Mai 1988, 30 - 47

64. B.C., D.C.

"Sous le soleil exactement"

Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, n° 1795,

16 Avril 1988, 26 - 30

65. Cours de Dermopharmacie, cinquième année de Pharmacie

Chapitre "La peau", 1989

TABLE  
DES  
MATIERES

INTRODUCTION .....	p.	1
I - LA PEAU ET LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ .....	p.	4
A. LA PEAU .....	p.	5
1. La structure de la peau .....	p.	5
1.1. L'épiderme .....	p.	5
1.1.1. Les constituants cellulaires de l'épiderme .....	p.	6
a) Les kératinocytes .....	p.	6
b) Les mélanocytes .....	p.	6
c) Les cellules de Langerhans .....	p.	7
d) Les cellules de Merkel .....	p.	7
1.1.2. Stratification de l'épiderme .....	p.	7
a) La couche germinative .....	p.	7
b) La couche épineuse .....	p.	10
c) La couche granuleuse .....	p.	11
d) La couche claire .....	p.	11
e) La couche cornée .....	p.	11
f) La couche desquamante .....	p.	12



1.2. La jonction dermo-épidermique .....	p.	12
1.3. Le derme .....	p.	12
1.3.1. Constitution du derme .....	p.	15
a) Les cellules .....	p.	15
b) La matrice intercellulaire .....	p.	15
1.3.2. Les deux couches du derme .....	p.	16
a) La couche papillaire .....	p.	16
b) La couche réticulaire ou derme proprement dit .....	p.	16
1.4. Les annexes de la peau .....	p.	19
1.4.1. Les ongles .....	p.	19
1.4.2. Les poils .....	p.	19
1.4.3. Les glandes .....	p.	19
a) Les glandes sébacées .....	p.	19
b) Les glandes sudoripares ou sudorales .....	p.	20
1.5. L'hypoderme ou tissu conjonctif sous-cutané .....	p.	20

2. Physiologie de la peau .....	p.	21
2.1. Rôle dans la thermorégulation :		
le maintien de la température corporelle ...	p.	21
2.2. Rôle d'excrétion .....	p.	21
2.3. Rôle de synthèse .....	p.	21
2.4. Rôle de perception .....	p.	22
2.5. Rôle de protection.....	p.	22
2.5.1. Protection mécanique .....	p.	22
2.5.2. Protection contre les traumatismes ..	p.	22
2.5.3. Protection chimique .....	p.	22
2.5.4. Protection contre les radiations		
lumineuses .....	p.	23
a) Les effets du soleil sur la peau ...	p.	24
* Les UV-B .....	p.	24
* Les UV-A .....	p.	26
b) Les moyens de défense de la peau		
contre le soleil .....	p.	26
* La pigmentation mélanique .....	p.	28
* L'épaississement de la		
couche cornée .....	p.	28
* La sudation .....	p.	28

* La pilosité .....	p. 28
* Le bêta-carotène et la canthaxanthine .....	p. 28
B. LE VIEILLISSEMENT CUTANE .....	p. 30
1. Introduction .....	p. 30
2. Mécanismes et théories du vieillissement cutané ...	p. 30
2.1. Vieillissement cutané et facteurs internes .	p. 32
2.1.1. Vieillissement programmé ou vieillissement cellulaire .....	p. 32
2.1.2. Vieillissement stochastique ou vieillissement lié au hasard .....	p. 33
a) La théorie des quotas .....	p. 33
b) La théorie des erreurs catastrophiques .....	p. 33
c) Les théories pace-maker .....	p. 34
2.1.3. La théorie des radicaux libres .....	p. 34
2.1.4. Cas particulier : le rôle des hormones .....	p. 35
2.2. Vieillissement cutané et facteurs externes .	p. 36

2.2.1. L'environnement .....	p. 37
a) Le vent, la chaleur sèche, le froid les changements brusques de tempé- rature et la pollution .....	p. 37
b) Le rayonnement solaire .....	p. 37
2.2.2. Le rôle des radicaux libres .....	p. 38
2.2.3. Le mode de vie .....	p. 38
a) Les facteurs psychiques .....	p. 38
b) Le tabac et l'alcool .....	p. 38
c) L'alimentation .....	p. 39
d) Médicaments et maladies .....	p. 39
2.3. Conclusion .....	p. 39
3. Manifestations cliniques du vieillissement cutané .	p. 40
3.1. Le bel âge de la peau : aspect d'une peau jeune .....	p. 40
3.2. L'aspect d'une peau sénile .....	p. 41
4. Modifications histologiques au cours de la sénescence cutanée et conséquences sur les fonctions physiologiques de la peau .....	p. 42

4.1. Modifications épidermiques .....	p. 42
4.1.1. Les kératinocytes .....	p. 43
4.1.2. Les mélanocytes .....	p. 44
4.1.3. Les cellules de Langerhans .....	p. 45
4.2. Modifications de la jonction dermo- épidermique .....	p. 45
4.3. Modifications du derme .....	p. 46
4.3.1. Les fibroblastes et fibrocytes .....	p. 47
4.3.2. Les macromolécules du derme .....	p. 47
a) Le collagène .....	p. 47
b) L'élastine .....	p. 48
c) Les protéoglycanes .....	p. 48
d) Les glycoprotéines de structure ....	p. 49
4.3.3. La microcirculation cutanée .....	p. 49
4.3.4. Les nerfs cutanés .....	p. 50
4.4. Modifications de l'hypoderme (tissu sous-cutané) .....	p. 50
4.5. Modifications des annexes .....	p. 51

II - LES RADICAUX LIBRES .....	p.	52
A. GENERALITES .....	p.	53
B. DESCRIPTION DES RADICAUX LIBRES .....	p.	54
C. CAS PARTICULIER : LES ETATS RADICALAIRES DE L'OXYGENE ..	p.	56
1. Le radical superoxyde : $O_2^{\bullet -}$ .....	p.	57
2. Le radical hydroxyle : $OH^{\bullet}$ .....	p.	60
3. Le radical hydroperoxyde : $HO_2^{\bullet}$ .....	p.	61
4. L'oxygène singulet : $^1O_2$ .....	p.	62
D. ORIGINE DES RADICAUX LIBRES IN VIVO .....	p.	63
1. L'irradiation : l'action du rayonnement solaire sur le matériel biologique .....	p.	65
1.1. Réactions de type I .....	p.	66
1.2. Réactions de type II .....	p.	68
1.3. Réactions de type III .....	p.	69
2. Le métabolisme .....	p.	70
2.1. Réactions non enzymatiques .....	p.	70
2.2. Réactions enzymatiques .....	p.	71
2.3. Le métabolisme des xénobiotiques .....	p.	72

2.3.1. Les xénobiotiques sont eux-mêmes des radicaux libres .....	p. 72
2.3.2. Les xénobiotiques ne sont pas des radicaux libres mais ils sont tellement réactifs qu'ils peuvent induire leur formation dans la cellule .....	p. 73
2.3.3. Les xénobiotiques sont transformés en radicaux libres après catalyse enzymatique .....	p. 74
3. Les mécanismes physiologiques .....	p. 74
3.1. La phagocytose .....	p. 74
3.2. La respiration cellulaire .....	p. 77
3.3. La synthèse des médiateurs lipidiques .....	p. 79
E. TOXICITE DES RADICAUX LIBRES AU NIVEAU CUTANE .....	p. 82
1. Les mécanismes de l'agression radicalaire .....	p. 82
2. Cibles biologiques et toxicité des radicaux libres .....	p. 83
2.1. Les oses et radicaux libres .....	p. 83
2.2. Les protéines et radicaux libres .....	p. 84
2.3. Les acides nucléiques et radicaux libres ...	p. 84

2.4. Les lipides et radicaux libres : la	
peroxydation lipidique .....	p. 85
2.4.1. Mécanisme de la peroxydation	
lipidique .....	p. 86
a) L'initiation .....	p. 90
b) La propagation .....	p. 90
c) La terminaison .....	p. 94
2.4.2. Les effets cellulaires de la	
peroxydation lipidique des	
membranes .....	p. 95
2.4.3. Quantification du phénomène de	
peroxydation lipidique .....	p. 96
2.4.4. Une conséquence de la peroxydation	
lipidique : l'accumulation tissulaire	
de pigments, les lipofuscines .....	p. 97
2.5. Conclusion : constituants cutanés et	
radicaux libres .....	p. 100
<b>III - LES SYSTEMES DE PROTECTION .....</b>	<b>p. 102</b>
<b>A. LES SYSTEMES DE PROTECTION ENZYMATIQUES .....</b>	<b>p. 106</b>
1. Les superoxydes dismutases .....	p. 106



2. La catalase .....	p. 109
3. La glutathion peroxydase .....	p. 110
4. La thioredoxine réductase .....	p. 113

B. LES SUBSTANCES BIOLOGIQUES NON ENZYMATIQUES :

"SCAVENGERS" ET "QUENCHERS" ENDOGENES .....	p. 115
---	--------

1. La vitamine E ou alpha-tocophérol .....	p. 116
--	--------

1.1. Définition .....	p. 116
-----------------------	--------

1.2. Rôle de la vitamine E et mécanisme d'action .....	p. 117
---	--------

1.3. Vitamine E et cosmétologie .....	p. 120
---------------------------------------	--------

2. La vitamine C ou acide L ascorbique .....	p. 124
--	--------

2.1. Définition .....	p. 124
-----------------------	--------

2.2. Rôle et mécanisme d'action de la vitamine C .....	p. 125
---	--------

3. La vitamine A et les caroténoïdes .....	p. 126
--	--------

3.1. Définition .....	p. 126
-----------------------	--------

3.2. Rôle de la vitamine A et des caroténoïdes ..	p. 126
---	--------

3.3. Vitamine A et cosmétologie .....	p. 128
---------------------------------------	--------

3.4. Cas particulier : les rétinoïdes .....	p. 129
---	--------

4. L'acide urique .....	p. 130
5. Les flavonoïdes .....	p. 130
6. Le zinc .....	p. 133
7. Le sélénium .....	p. 133
7.1. Description et sources du sélénium .....	p. 134
7.2. Propriétés du sélénium .....	p. 135
7.3. Conclusion .....	p. 136
8. Les substances contenant des -SH (sous forme réduite) .....	p. 137
9. La mélanine .....	p. 138
C. LES ANTIOXYDANTS DE SYNTHÈSE NON BIOLOGIQUES .....	p. 141
1. Les esters de l'acide gallique .....	p. 141
2. Le BHA : butylhydroxyanisol .....	p. 142
3. Le BHT : butylhydroxytoluène .....	p. 142
D. LES ANTIOXYDANTS DE SYNTHÈSE À CARACTÈRE BIOLOGIQUE :	
LES LIPOAMINOACIDES .....	p. 143
E. APPLICATIONS EN COSMÉTOLOGIE : ILLUSTRATION PAR	
DEUX EXEMPLES .....	p. 144
1. Le concentrat de Feuilles de Mûrier* .....	p. 144
2. Le Flavophérol .....	p. 146

CONCLUSION ..... p. 148

BIBLIOGRAPHIE ..... p. 150

TERRAIL (Françoise). - Radicaux libres et vieillissement cutané. - 161 f. - (Thèse ; Pharm. ; Limoges ; 1992).

**RESUME :**

Le vieillissement cutané est lié à la fois à des facteurs internes à l'organisme et à des facteurs externes (soleil).

Mais dans un cas comme dans l'autre, les principales molécules responsables du vieillissement cutané sont les radicaux libres.

Les radicaux libres sont des espèces activées de l'oxygène qui apparaissent dans l'organisme sous l'influence de certains facteurs et en particulier du rayonnement solaire. Ces molécules sont très réactives et cherchent à apparier leur électron célibataire ; de ce fait elles vont détruire de nombreuses molécules biologiques (ADN, protéines, phospholipides des membranes cellulaires, ...).

Les effets néfastes de ces composés peuvent être diminués de deux façons. D'une part, il existe, dans l'organisme, des facteurs de régulation (systèmes vitaminiques ou enzymatiques), qui sont chargés d'arrêter ces flux. Mais ces systèmes d'arrêts naturels sont, dans certains cas, débordés ou diminués. D'autre part, nous pouvons tenter de prévenir artificiellement les effets néfastes des radicaux libres ; c'est un des rôles des produits cosmétiques qui renferment des capteurs de radicaux libres. De plus, la diététique (association de vitamines et de capteurs de radicaux libres comme le sélénium par exemple) peut compléter utilement l'emploi des cosmétiques.

**MOTS CLES :**

- Radicaux libres.
- Peau.
- Vieillissement cutané.
- Antioxydants.

**JURY :** Président : Mademoiselle le Professeur DELAGE.

Juges : Monsieur le Professeur GUICHARD.  
Madame BELINGARD, Pharmacien.