

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2004

THESE N° 311/1

HELIODERMIE

Rétinoïdes de synthèse et correction des
manifestations cliniques du vieillissement cutané lié
à l'exposition photochimique.

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 120672 2

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 7 mai 2004

PAR

Stéphanie DAURIAC

née le 5 mai 1977 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. J-F. LAGORCE Maître de Conférences..... - Président
Mme A-C. JAMBUT Maître de Conférences..... - Juge
Mme M-J. GAULT Pharmacien..... - Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| ALLAIS Daovy | PHARMACOGNOSIE |
| BASLY Jean-Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE |
| BATTU Serge | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| CALLISTE Claude | BIOPHYSIQUE |
| CARDI Patrice | PHYSIOLOGIE |
| CLEDAT Dominique | CHIMIE ANALYTIQUE |
| COMBY Francis | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DELEBASSEE Sylvie | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| DREYFUSS Marie-Françoise | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| EA KIM Leng (CLM) | PHARMACODYNAMIE |
| FAGNERE Catherine | CHIMIE ORGANIQUE |
| FROISSARD Didier | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE |
| FOURNIER Françoise | BIOCHIMIE |
| JAMBUT Anne Catherine | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| LAGORCE Jean-François | CHIMIE ORGANIQUE |
| LARTIGUE Martine | PHARMACODYNAMIE |
| LIAGRE Bertrand | SCIENCES BIOLOGIQUES |
| LOTFI Hayat | TOXICOLOGIE |
| MARION-THORE Sandrine | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MOREAU Jeanne | IMMUNOLOGIE |
| PARTOUCHE Christian | PHYSIOLOGIE |
| ROUSSEAU Annick | BIOMATHEMATIQUE |
| SIMON Alain | CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE |
| TROUILLAS Patrick | BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| VIANA Marylène | PHARMACIE GALENIQUE |
| VIGNOLES Philippe | INFORMATIQUE |

ASSISTANT

| | |
|----------------------|---------------------|
| FAURE Monique | PHARMACIE GALENIQUE |
|----------------------|---------------------|

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|-----------------------------|---------|
| MARBOUTY Jean-Michel | ANGLAIS |
|-----------------------------|---------|

ATER

| |
|------------------------|
| BELLET Virginie |
| DUCHIRON Cécile |

REMERCIEMENTS

à **Madame Monique FAURE (†),**
Assistante,

Vous avez suggéré cette thèse.

Avec autorité et bienveillance, vous avez guidé notre recherche.

De vos conseils précieux notre travail, jusqu'en ses dernières lignes, s'est enrichi.

La soutenance s'annonçait dans une ambiance particulière, celle du bonheur de l'instant partagé.

Votre souvenir nous accompagne.

Veillez trouver dans ces quelques lignes le témoignage de notre profonde reconnaissance.

à notre Président de thèse,

Monsieur Jean-François LAGORCE,

Maître de Conférences habilité à diriger des recherches,

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

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez accordée dans la réalisation de ce travail.

à Madame Anne-Catherine JAMBUT,

Maître de Conférences habilité à diriger des recherches,

Vous avez eu la gentillesse d'accepter de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

à Madame Marie-Joëlle GAULT,

Pharmacien gérant - Clinique du Colombier,

C'est avec beaucoup de plaisir, que nous vous comptons parmi les membres de ce jury.

Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.

à **Dr Danielle QUIST,**

Chef de Service Dermatologie 1B, CHU de Fort de France

à **Dr Anne-Marie GARSAUD,**

Praticien hospitalier, Service de dermatologie, CHU de Fort de France

à **Dr Raymond HELENON,**

Dermatologue, Fort de France

à **Madame Josiane NEISSON,**

Pharmacien, Fort de France

Nous vous remercions pour votre accueil en Martinique durant le stage de sixième année, et pour vos conseils dans la réalisation de ce travail.

à mes parents,

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION p. 20

PREMIERE PARTIE : LA PEAU

CHAPITRE 1 : STRUCTURE DU REVETEMENT CUTANE

1-1 L'EPIDERME p. 24

1-1-1 Les différentes couches p. 25

- La couche basale p. 25
- La couche du corps muqueux de Malpighi p. 25
- La couche granuleuse p. 25
- La couche claire p. 25
- La couche cornée p. 26

1-1-2 Les cellules p. 26

- Les kératinocytes p. 26
- Les mélanocytes p. 26
 - Caractéristiques et répartition p. 26
 - Mélanogénèse p. 28
- Les cellules de Langerhans p. 29
- Les cellules de Merkel p. 30

1-2 LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE p. 30

1-3 LE DERME p. 32

1-3-1 Les deux zones du derme p. 32

- Le derme papillaire p. 32
- Le derme réticulaire p. 32

| | | |
|-------|-----------------------------------|-------|
| 1-3-2 | Les différents constituants | p. 33 |
| ➤ | Les cellules | p. 33 |
| ➤ | La matrice extracellulaire | p. 34 |
| 1-4 | L'HYPODERME | p. 35 |
| 1-5 | LES ANNEXES CUTANÉES | p. 36 |
| 1-5-1 | Les glandes sudoripares | p. 36 |
| 1-5-2 | Les glandes sébacées | p. 37 |
| 1-5-3 | Le follicule pileux | p. 38 |
| 1-6 | L'INNERVATION | p. 38 |
| 1-7 | LA VASCULARISATION | p. 39 |

CHAPITRE 2 : ROLE DE LA PEAU

p. 40

| | | |
|-------|---|-------|
| 2-1 | FONCTION DE PROTECTION | p. 40 |
| 2-1-1 | Protection mécanique | p. 40 |
| 2-1-2 | Protection chimique | p. 40 |
| 2-1-3 | Protection contre les agressions microbiennes | p. 41 |
| 2-1-4 | Photoprotection naturelle | p. 41 |
| ➤ | La pilosité | p. 42 |
| ➤ | La barrière cornée | p. 42 |
| ➤ | La barrière mélanique | p. 43 |
| ➤ | La protection antiradicalaire | p. 44 |
| ➤ | Les systèmes de réparation de l'ADN | p. 44 |

| | | |
|-------|---------------------------------|-------|
| 2-2 | FONCTION D'ECHANGE | p. 44 |
| 2-2-1 | Thermorégulation | p. 44 |
| 2-2-2 | Absorption cutanée | p. 45 |
| 2-2-3 | Hydratation de la peau | p. 45 |
| 2-3 | FONCTION SENSORIELLE | p. 46 |
| 2-4 | FONCTION METABOLIQUE | p. 46 |
| 2-4-1 | Synthèse de la vitamine D | p. 46 |
| 2-4-2 | Fonction de réserve | p. 46 |
| 2-5 | FONCTION D'AUTOREPARATION | p. 47 |

CHAPITRE 3 : LE VIEILLISSEMENT DE LA PEAU p. 48

| | | |
|-------|---|-------|
| 3-1 | ORIGINE DU VIEILLISSEMENT | p. 48 |
| 3-1-1 | Les théories déterministes | p. 48 |
| 3-1-2 | Les théories stochastiques | p. 49 |
| 3-1-3 | La théorie évolutionniste | p. 49 |
| 3-2 | LE VIEILLISSEMENT CUTANE : UN PROCESSUS MULTIFACTORIEL | p. 49 |
| 3-2-1 | Vieillessement intrinsèque | p. 50 |
| | ➤ Les mécanismes impliqués | p. 50 |
| | • Le vieillissement cellulaire génétiquement déterminé | p. 50 |
| | • L'action des radicaux libres | p. 51 |
| | • Le processus de glycation protéique | p.51 |
| | ➤ Les modifications structurales | p. 51 |
| | ➤ Les modifications cliniques | p. 53 |

| | | |
|-------|------------------------------------|-------|
| 3-2-2 | Vieillessement extrinsèque | p. 54 |
| ➤ | Le soleil | p. 54 |
| ➤ | Le tabac | p. 54 |
| ➤ | Les modifications hormonales | p. 55 |
| ➤ | Le régime alimentaire | p. 55 |
| ➤ | Les agressions climatiques | p. 55 |
| ➤ | Le mode de vie | p. 56 |

| |
|--|
| <p>DEUXIEME PARTIE : LE VIEILLISSEMENT CUTANE ACTINIQUE</p> |
|--|

CHAPITRE 1 : LE RAYONNEMENT LUMINEUXp. 59

| | | |
|-------|--|-------|
| 1-1 | LE RAYONNEMENT LUMINEUX NATUREL | p. 59 |
| 1-1-1 | Le soleil | p. 59 |
| 1-1-2 | Le spectre solaire | p. 59 |
| 1-1-3 | Propriétés optiques du rayonnement | p. 62 |
| ➤ | La réflexion | p. 62 |
| ➤ | L'absorption | p. 62 |
| ➤ | La diffusion | p. 63 |
| ➤ | La transmission : pénétration dans la peau | p. 63 |
| 1-1-4 | Facteurs de risque photoclimatiques | p. 64 |
| ➤ | L'heure du jour | p. 64 |
| ➤ | La saison | p. 65 |
| ➤ | La latitude | p. 66 |
| ➤ | L'altitude | p. 66 |
| ➤ | La couverture nuageuse et la pollution atmosphérique | p. 67 |
| ➤ | La réflexion par la surface des sols | p. 67 |

| | | |
|-------|---|-------|
| 1-1-5 | Echelle de risque global | p. 68 |
| ➤ | Phototype | p. 68 |
| ➤ | Index UV | p. 69 |
| ➤ | Evaluation du risque solaire global | p. 69 |
| 1-2 | LE RAYONNEMENT LUMINEUX ARTIFICIEL | p. 70 |
| 1-2-1 | Fonctionnement d'une lampe UV | p. 70 |
| 1-2-2 | Types de lampes utilisées et rayonnement produit | p. 71 |
| 1-2-3 | Nécessité d'une réglementation | p. 74 |
| 1-3 | LES EFFETS DU RAYONNEMENT LUMINEUX SUR LA PEAU | p. 75 |
| 1-3-1 | Phénomènes précoces | p. 75 |
| ➤ | Effet calorique | p. 75 |
| ➤ | Action antirachitique | p. 75 |
| ➤ | Pigmentation immédiate | p. 76 |
| ➤ | Action antidépressive | p. 76 |
| 1-3-2 | Phénomènes retardés | p. 76 |
| ➤ | Erythème actinique ou « coup de soleil » | p. 76 |
| ➤ | Pigmentation retardée | p. 76 |
| ➤ | Epaississement épidermique | p. 76 |
| ➤ | Action immunologique | p. 77 |
| 1-3-3 | Effets à long terme | p. 77 |
| ➤ | Photovieillissement cutané | p. 77 |
| ➤ | Photocarcinogénèse | p. 77 |
| 1-3-4 | Bilan | p. 77 |

CHAPITRE 2 : PHOTOBIOLOGIE ET PATHOGENIEp. 79

2-1 REACTIONS PHOTOCHEMIQUESp. 79

2-1-1 Réaction primairep. 79

2-1-2 Réaction secondairep.81

➤ Réactions photochimiques directesp.81

➤ Réactions photosensibiliséesp. 82

2-1-3 Conséquencesp. 83

2-2 LES ESPECES REACTIVES DE L'OXYGENE (ERO)p. 84

2-2-1 Formation des ERO : réactions en chaînep. 85

2-2-2 Systèmes de défense antiradicalairesp. 87

2-2-3 Cibles principales des EROp. 88

2-3 ROLE PATHOGENIQUE DU RAYONNEMENT UV DANS LE PHOTOVIEILLISSEMENTp. 89

2-3-1 Rayonnement UVBp. 89

2-3-2 Rayonnement UVAp. 91

2-3-3 Conclusionp. 95

CHAPITRE 3 : MANIFESTATIONS HISTOLOGIQUES ET CLINIQUESp. 96

3-1 ASPECT HISTOLOGIQUEp. 96

3-1-1 Etudes animalesp. 96

3-1-2 Altération du dermep. 97

3-1-3 Altération de l'épidermep. 98

3-1-4 Comparaison avec le vieillissement chronologique p. 98

| | | |
|-------|--|--------|
| 3-2 | MANIFESTATIONS CLINIQUES | p. 100 |
| 3-2-1 | Description des lésions | p. 100 |
| 3-2-2 | Classification de Glogau | p. 108 |
| 3-2-3 | Comparaison avec le vieillissement chronologique | p. 109 |
| 3-2-4 | Conclusion | p. 110 |

| |
|--|
| TROISIEME PARTIE : PREVENTION, TRAITEMENT, ET CONSEILS A L'OFFICINE |
|--|

CHAPITRE 1 : LA PREVENTION p. 113

| | | |
|-------|---|--------|
| 1-1 | LA PHOTOPROTECTION PHYSIQUE | p. 113 |
| 1-1-1 | L'éviction | p. 113 |
| | ➤ L'éviction solaire | p. 113 |
| | ➤ Les lampes à UV | p. 114 |
| 1-1-2 | La mise à l'ombre | p. 114 |
| 1-1-3 | La protection vestimentaire | p. 114 |
| 1-1-4 | Les vitres | p. 116 |
| 1-2 | LES TOPIQUES ANTI-SOLAIRES | p. 116 |
| 1-2-1 | Composition | p. 116 |
| | ➤ Filtres chimiques | p. 116 |
| | ➤ Ecrans physiques | p. 118 |
| 1-2-2 | Evaluation de la protection des anti-solaires | p. 119 |
| | ➤ Indice de protection érythémal | p. 119 |
| | ➤ Protection anti-UVA | p. 120 |

| | | |
|-------|---|--------|
| 1-2-3 | Critères de choix et conseils d'utilisation | p. 121 |
| 1-2-4 | L'incorporation de filtres anti-UV dans les produits cosmétiques | p. 122 |
| 1-3 | LES MOLECULES ANTI-OXYDANTES | p. 123 |
| 1-3-1 | Absorption par voie orale | p. 124 |
| | ➤ Les vitamines | p. 124 |
| | ➤ Les oligo-éléments | p. 126 |
| | ➤ Les associations | p. 127 |
| 1-3-2 | Application de topiques | p. 128 |
| 1-3-3 | Conclusion | p. 130 |

CHAPITRE 2 : LA CORRECTION DES SIGNES CLINIQUES DE L'HELIODERMIE

p. 131

| | | |
|-------|---|--------|
| 2-1 | LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE REFERENCE : LA TRETINOÏNE TOPIQUE | p. 131 |
| 2-1-1 | Présentation et synthèse chimique des rétinoïdes..... | p. 131 |
| | ➤ Historique | p. 131 |
| | ➤ Structure chimique | p. 132 |
| | ➤ Synthèse chimique des rétinoïdes de première génération | p. 133 |
| 2-1-2 | Etude de la trétinoïne | p. 135 |
| | ➤ Mode d'action pharmacologique | p. 135 |
| | ➤ Effets pharmacologiques | p. 136 |
| | ➤ Efficacité et tolérance | p. 138 |
| | ➤ Modalités d'utilisation | p. 139 |

| | | |
|-------|--|--------|
| 2-1-3 | Spécialités à base de trétinoïne | p. 140 |
| ➤ | RETINOVA® : 1 ^{ère} et seule AMM dans le traitement de l'héliodermie | p. 140 |
| ➤ | RETACNYL® : AMM dans le traitement du syndrome de Favre et Racouchot | p. 144 |
| ➤ | Spécialités sans AMM dans le traitement de l'héliodermie | p. 144 |
| 2-2 | LES ACTIFS TOPIQUES UTILISES EN COSMETOLOGIE | p. 145 |
| 2-2-1 | Les autres rétinoïdes | p. 145 |
| ➤ | L'isotrétinoïne | p. 146 |
| ➤ | Le rétinaldéhyde | p. 146 |
| ➤ | Le rétinol | p. 148 |
| 2-2-2 | Les alpha-hydroxyacides (AHA) | p. 148 |
| ➤ | Source et nature chimique | p. 148 |
| ➤ | Action sur les paramètres du vieillissement | p. 151 |
| ➤ | Efficacité des AHA dans le traitement de l'héliodermie | p. 151 |
| ➤ | Conclusion | p. 153 |
| 2-2-3 | L'acide salicylique | p. 153 |
| 2-3 | LES MOYENS DERMATOLOGIQUES OU CHIRURGICAUX | |
| 2-3-1 | Techniques de surfaçage | p. 154 |
| 2-3-2 | Techniques de comblement des rides | p. 155 |
| 2-3-3 | Techniques chirurgicales | p. 155 |
| 2-3-4 | Traitement des dyschromies | p. 155 |

| | |
|--|--------|
| <u>CHAPITRE 3 : CONSEILS A L'OFFICINE</u> | p. 156 |
| 3-1 CONSEILS DE PREVENTION | p. 156 |
| 3-1-1 Photoprotection | p. 156 |
| 3-1-2 Arrêt du tabac | p. 157 |
| 3-1-3 Régime alimentaire | p. 158 |
| 3-2 CONSEILS COSMETIQUES | p. 158 |
| 3-2-1 La toilette et le démaquillage du visage | p. 158 |
| 3-2-2 Crème hydratante le matin | p. 158 |
| 3-2-3 Crème à visée réparatrice le soir | p. 158 |
| CONCLUSION | p. 162 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS | p. 163 |
| BIBLIOGRAPHIE | p. 166 |

« La peinture est à fleur de toile, la vie n'est qu'à fleur de peau. »

Eugène Fromentin (1820-1876)

INTRODUCTION

Les rayonnements issus du soleil et arrivant à la surface de notre planète sont indispensables pour l'installation, le développement et l'épanouissement de la vie végétale, animale et humaine. Symbole de vie, de pureté et de puissance, le soleil a toujours exercé une extraordinaire fascination sur l'homme, qui l'a placé au centre de nombreux cultes. Etre bronzé a été synonyme de beauté, de bonne santé, et de dynamisme, et l'homme continue de le rechercher sans cesse.

Cependant, l'absorption des photons solaires par certaines molécules cutanées est à l'origine de multiples effets biologiques, bénéfiques ou néfastes. Certains se produisent à court terme, d'autres à long terme, de façon plus perverse au fur et à mesure des années. Le vieillissement cutané prématuré est le premier effet chronique de l'exposition exagérée au soleil, il se manifeste 10 ou 20 ans après les irradiations.

Ce type de vieillissement est devenu une préoccupation importante dans nos sociétés du fait du culte du bronzage avec les bains de soleil naturels ou artificiels, et aussi de l'augmentation des activités en plein air.

PREMIERE PARTIE

LA PEAU

La peau est l'enveloppe qui nous permet de conserver notre intégrité.

C'est l'organe le plus lourd (3 à 4 kg) et le plus étendu de l'organisme (1,5 à 2 m²). Son épaisseur est de 2 mm en moyenne, elle varie des zones les plus fines (paupières) aux plus épaisses (paumes et plantes) de 0,5 à 5 mm.

La peau est composée de 2 000 milliards de cellules organisées en trois couches tissulaires. Elle représente une enveloppe complexe qui est le siège de nombreuses fonctions métaboliques et mécaniques.

Mais, comme tous les organes, la peau vieillit, et avec les années, elle subit de nombreuses modifications.

CHAPITRE 1 : STRUCTURE DU REVETEMENT CUTANE

[19, 20, 21, 37, 45, 47, 64]

La peau est constituée de trois tissus superposés :

- L'épiderme (du grec *epi*, dessus et *derma*, la peau) : tissu le plus externe, c'est un épithélium de revêtement.
- Le derme : tissu conjonctif de soutien où sont implantés poils, glandes sudoripares et glandes sébacées.
- L'hypoderme (du grec *hypo*, en dessous) : tissu adipeux situé en profondeur.

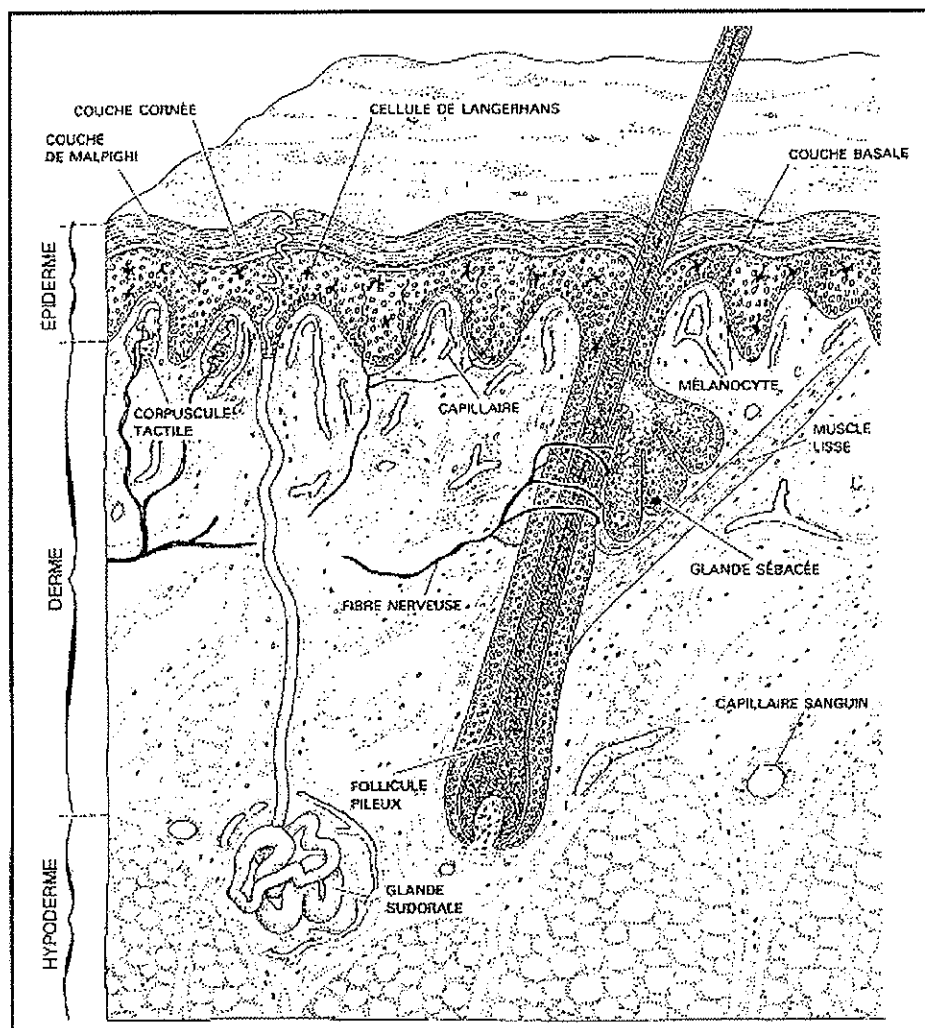


Figure 1 : Ultrastructure de la peau [47]

1-1 L'ÉPIDERME

L'épiderme est un épithélium de revêtement. Il n'est pas vascularisé, sa fonction principale est la protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Cette fonction de protection est assurée grâce à la cohésion des cellules épithéliales et à la production d'une protéine fibreuse et résistante, la kératine. Les cellules de l'épiderme sont attachées entre elles par des structures intercellulaires, les desmosomes ; et sont reliées au derme par la jonction dermo-épidermique. Il s'agit d'un épithélium pavimenteux (les cellules de sa couche superficielle sont plates) stratifié (il est constitué de plusieurs assises cellulaires) et kératinisé.

Son épaisseur est environ celle d'une feuille de papier mais elle varie d'un endroit à l'autre du corps : l'épiderme le plus épais se trouve au niveau palmo-plantaire (1,5 mm) et le plus fin au niveau des paupières (0,05 mm).

On trouve dans l'épiderme quatre types de cellules vivant en symbiose.

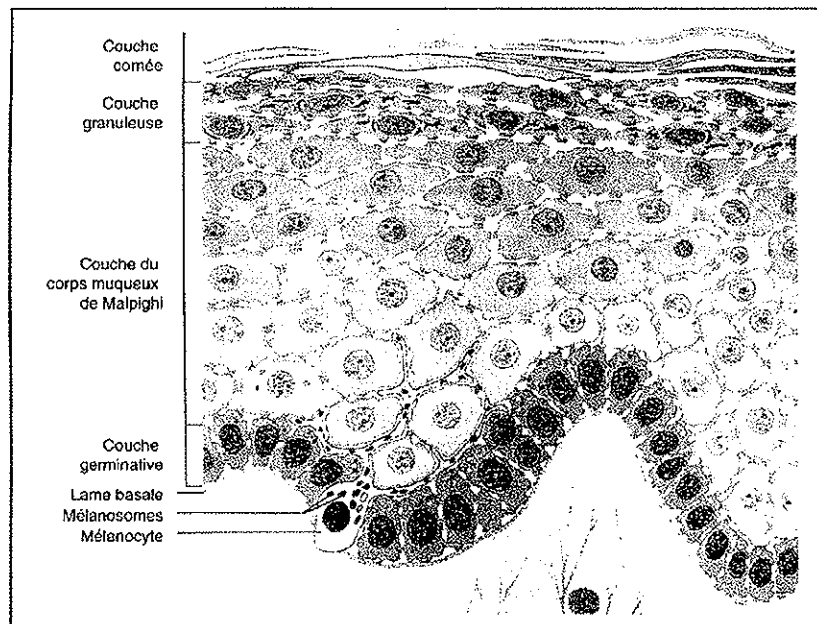


Figure 2 : L'épiderme, structure stratifiée [47]

1-1-1 Les différentes couches

Il existe 4 (peau fine) ou 5 (peau épaisse) couches différentes (*Fig. 2*) :

➤ La couche basale (*stratum germinatum*)

C'est la couche la plus profonde. Elle est faite d'une seule assise de cellules cubiques ou cylindriques qui reposent sur la jonction dermo-épidermique. Ces cellules sont riches en organites cellulaires et contiennent des grains de mélanines (mélanosomes). L'activité mitotique des cellules basales est intense, et la moitié des cellules-filles migrent constituant ainsi « le pool de différenciation ».

➤ La couche du corps muqueux de Malpighi (*stratum spinosum*)

Elle est composée de cinq à six couches de kératinocytes volumineux, polygonaux, qui ont tendance à s'aplatir en surface. Ces cellules épineuses sont reliées entre elles par l'intermédiaire de desmosomes qui assurent la cohésion.

➤ La couche granuleuse (*stratum granulosum*)

Elle est composée de trois couches de cellules aplaties, caractérisées par une raréfaction des organites intracytoplasmiques et de chromatine. Leur cytoplasme contient deux types de granulations : des grains de kératohyaline et des kératinosomes qui, déversés dans l'espace extracellulaire, jouent un rôle de ciment intercellulaire assurant la cohésion et l'étanchéité des couches supérieures.

➤ La couche claire

Elle n'existe que dans les peaux épaisses. Les cellules sont plates, claires, et possèdent encore un noyau de petite taille.

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

Elle est composée selon sa localisation de 4 à 20 couches de cellules aplaties totalement kératinisées, les cornéocytes.

Le noyau et des organites cytoplasmiques ont disparu. Une membrane cytoplasmique épaisse renferme une matrice fibreuse protéique, la filagrine qui participe à la résistance de la kératine et intervient dans le processus d'hydratation de la peau. En effet, le NMF (*natural moisturizing factor*, facteur naturel d'humidification) est composé de substances hydrosolubles à fort pouvoir osmotique, provenant essentiellement de la dégradation de la filagrine.

Les cornéocytes en surface subissent une desquamation, et participent ainsi, avec la sueur et le sébum, à la composition du film cutané de surface.

Cette desquamation est compensée par la renouvellement permanent de l'épiderme.

1-1-2 Les cellules

➤ **Les kératinocytes** (du grec *kéras*, corne)

Ce sont les cellules les plus nombreuses, elles représentent 80 % de la population cellulaire épidermique.

Les kératinocytes se différencient en permanence des couches profondes à la surface de l'épiderme, afin de produire de la kératine : protéine fibreuse, insoluble à l'eau, qui assure une très bonne protection.

Cette organisation histologique « dynamique » se renouvelle sans cesse (28 à 30 jours).

➤ **Les mélanocytes** (du grec *melas*, noir et *kutos*, cellule)

• **Caractéristiques et répartition**

Représentant moins de 1 % de la totalité des cellules de l'épiderme, ils reposent sur la lame basale épidermique et sont spécialisés dans la production et la distribution des mélanines aux kératinocytes.

Les mélanocytes sont des cellules de grande taille dont les nombreux prolongements (dendrites) peuvent atteindre la troisième couche de kératinocytes. On y retrouve des organites habituels de la cellule, et des organites spécifiques, les mélanosomes, qui migrent le long des dendrites.

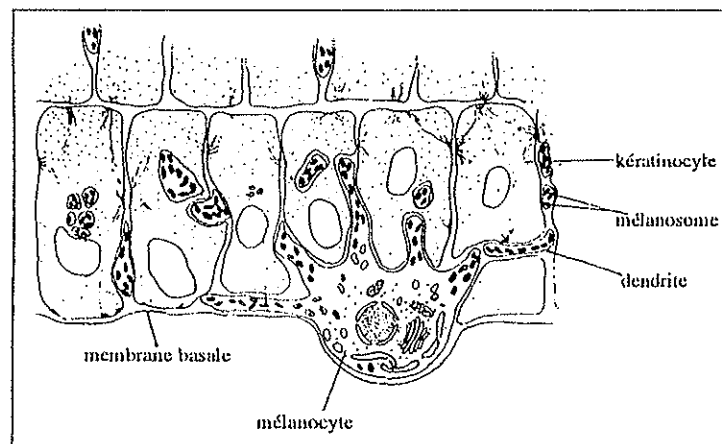


Figure 3 : Unité épidermique de mélanisation [47]

La distribution des mélanocytes est hétérogène.

Le nombre de mélanocytes, de l'ordre de 1000 par mm^2 , varie selon les régions cutanées chez un même individu. Ils sont plus abondants au niveau des organes génitaux, des aréoles mammaires et du visage ; et sont également présents dans la matrice des follicules pileux et des ongles.

En revanche, leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines (caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes). Il y a cependant des différences de répartition : chez les populations noires, les mélanosomes, assez gros, se trouvent dans toutes les couches de l'épiderme jusqu'à la zone de desquamation ; au contraire, chez les populations blanches, ils se localisent uniquement dans les couches inférieures de l'épiderme.

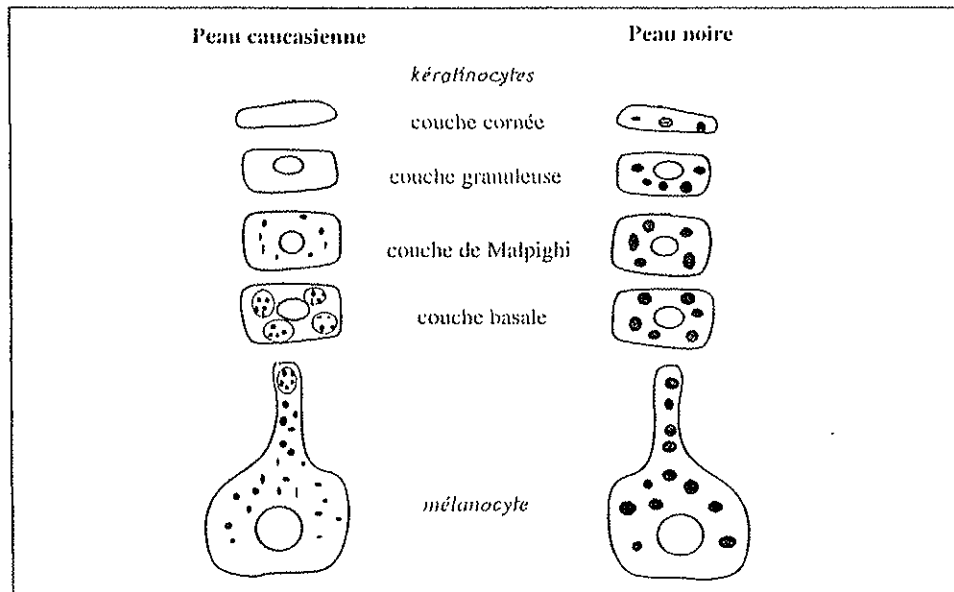


Figure 4 : Distribution des mélanosomes selon les races [47]

Les mélanocytes présentent un faible taux de renouvellement chez l'adulte. Le nombre de mélanocytes en activité tend à diminuer d'environ 10% tous les dix ans.

- **Mélanogénèse**

Les mélanocytes peuvent synthétiser deux grands types de mélanine qui ont une fonction de photoprotection et déterminent la couleur de la peau :

- les eumélanines, brunes ou noires, présentes chez les sujets négroïdes et majoritaires chez les individus à peau mate
- les phéomélanines, jaune orangé, riche en soufre (sous forme de cystéine), prédominantes chez les sujets roux.

La synthèse des différentes mélanines a lieu dans les mélanosomes à partir d'un acide aminé, la tyrosine, en présence d'une enzyme, la tyrosinase.

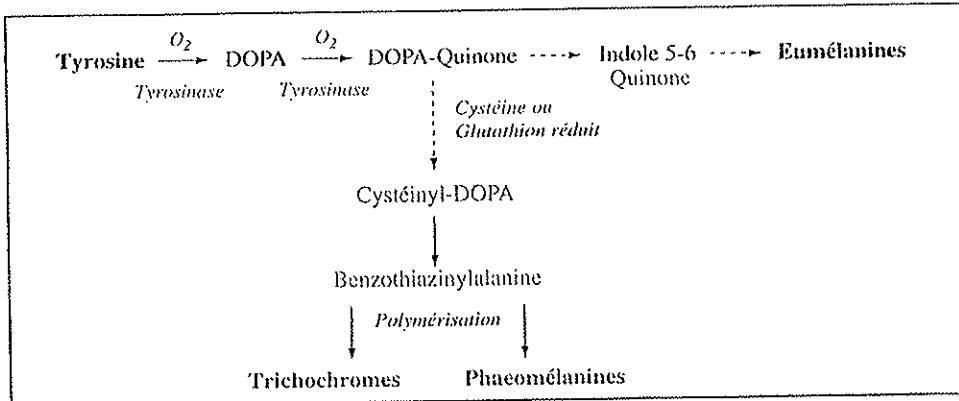


Figure 5 : Biosynthèse de la mélanine [47]

Les mélanosomes migrent vers l'extrémité des dendrites des mélanocytes grâce aux microtubules et aux microfilaments. Ils sont transférés par phagocytose aux kératinocytes qui digèrent ensuite les membranes, de façon enzymatique, plus ou moins vite suivant les types de peau.

Le métabolisme des mélanocytes et des kératinocytes concernant la production, la distribution et l'élimination de la mélanine, est fonction de facteurs endogènes (génétiques et hormonaux) et exogènes (stimulation de la photoprotection induite par les ultraviolets).

➤ Les cellules de Langerhans

Constituant 2 à 7 % de la population cellulaire épidermique, ces cellules transportées par le sang, jouent un rôle déterminant dans l'immunité.

Leur fonction immunitaire repose sur leur aptitude à capter les antigènes exogènes, leur mobilité, et leur faculté à modifier et à présenter ces antigènes en association avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité aux lymphocytes T ganglionnaires.

Leur nombre diminue avec l'âge et l'exposition solaire.

➤ Les cellules de Merkel

Ce sont des cellules neuroépithéliales localisées dans la couche basale de l'épiderme. Elles sont irrégulièrement réparties, particulièrement abondantes au niveau des lèvres et des doigts. Elles sont parfois regroupées en amas de 10 à 80 cellules formant un disque (corpuscule de Merkel). Ce sont des récepteurs sensoriels sensibles à certaines stimulations mécaniques de la peau.

1-2 LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE [47, 59]

Il s'agit d'une membrane complexe qui joue le rôle d'interface entre le derme et l'épiderme. C'est une zone d'amarrage et d'échanges métaboliques.

Elle est élaborée conjointement par les kératinocytes basaux et les fibroblastes.

La jonction dermo-épidermique se présente comme une zone ondulée, composée d'une vingtaine de macromolécules.

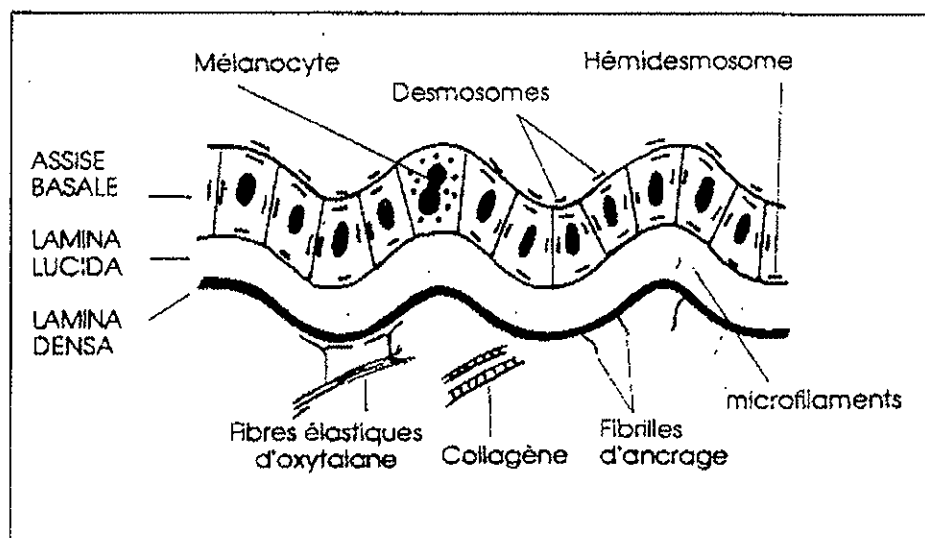


Figure 6 : La jonction dermo-épidermique [28]

On distingue quatre étages :

- **La membrane basale**

Composée de kératinocytes basaux avec leurs hémidesmosomes, mélanocytes, et quelques cellules de Langerhans.

- **La lamina lucida**

Espace clair aux électrons, traversé par des filaments d'ancrage.

- **La lamina densa**

Zone dense aux électrons, composée essentiellement de collagène IV.

- **La zone fibrillaire sous-basale**

Constituée essentiellement de fibres d'ancrage.

La jonction dermo-épidermique se distingue par la présence d'ancrages caractéristiques. Du côté de l'épiderme, les hémidesmosomes assurent la jonction entre les kératinocytes basaux et la lame basale. Du côté du derme, les fibres d'ancrage, composées de collagène VII, interagissent avec la membrane basale pour former un réseau qui piège les fibres de collagène de la couche supérieure du derme.

Elle joue un rôle fondamental comme support mécanique pour l'adhésion de l'épiderme au derme et contrôle les échanges de produits métaboliques entre ces deux compartiments.

1-3 LE DERME [19, 47, 59]

Tissu de soutien de l'épiderme, le derme est un tissu conjonctif compressible et élastique, constitué de cellules et de fibres au sein d'une abondante substance fondamentale amorphe. Son épaisseur varie en fonction de l'âge et de la topographie (maximale dans le dos, minimale sur les paupières).

Le derme protège le réseau vasculaire et les fibres nerveuses qui le traversent et contient les annexes cutanées (poils, glandes).

1-3-1 Les deux zones du derme

La structure du derme varie quelque peu en fonction de la profondeur.

On distingue :

➤ Le derme papillaire

C'est le derme superficiel, il est assez lâche, très vascularisé et riche en fines fibres de collagène entrelacées. Le réseau de fibres de collagène et de fibres élastiques est orienté perpendiculairement à l'épiderme. Les « papilles dermiques » qui s'insinuent dans l'épiderme, contiennent les corpuscules nerveux de Meissner. C'est dans cette partie du derme que s'effectuent les échanges nutritifs avec les couches profondes de l'épiderme.

➤ Le derme réticulaire

Comprenant le derme moyen et le derme profond, il représente 4/5 de la totalité du derme. Les fibres de collagène sont plus grossières et disposées en faisceaux épais et irréguliers qui s'entrecroisent horizontalement par rapport à la surface de la peau. Elles constituent avec les fibres élastiques épaisses un réseau assurant la cohésion du derme, et où se trouvent cellules, nerfs, thermorécepteurs, vaisseaux, glandes...

1-3-2 Les différents constituants

Le derme est constitué de cellules fixes ou migratrices au sein d'une matrice extracellulaire composée de fibres et substance fondamentale.

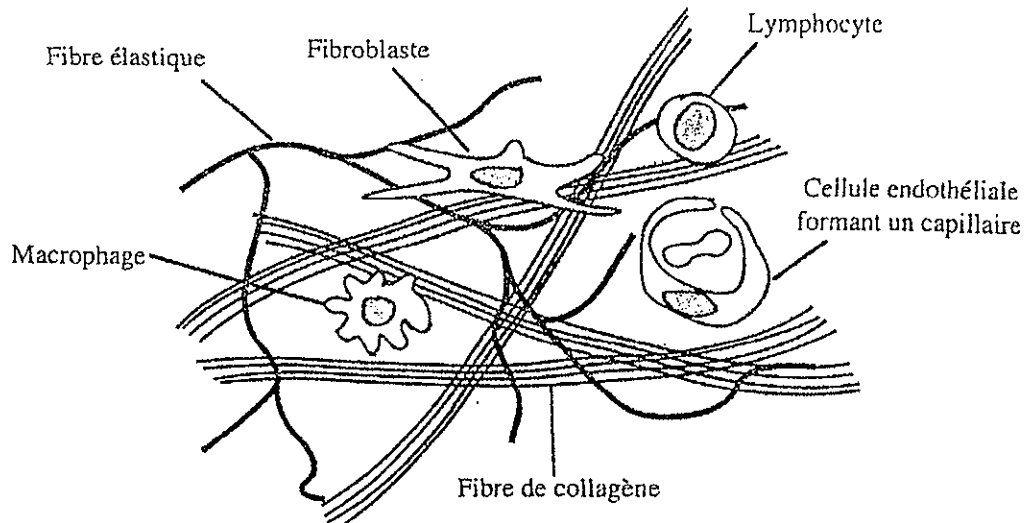


Figure 7 : Les constituants du derme [64]

➤ Les cellules

- Les fibroblastes

Ce sont des cellules résidentes, fusiformes ou stellaires, avec des prolongements cytoplasmiques parfois ramifiés. Leur rôle est la synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale et des glycoprotéines entrant dans la constitution de la matrice extracellulaire.

Certains facteurs, comme les facteurs de croissance ($TGF\beta$) et les cytokines (IL-6) sont capables de contrôler la prolifération des fibroblastes ainsi que leur capacité de synthèse.

- Les cellules migratrices

Elles participent à la défense de l'organisme, en stockant les médiateurs des réactions immunitaires et inflammatoires.

Ce sont les leucocytes, mastocytes, macrophages....

➤ La matrice extracellulaire

- Les fibres de collagène

Le collagène est la protéine la plus abondante du corps humain, sa fonction est d'absorber les forces de tension.

Il y en a 19 types, mais les composants majeurs du derme sont les collagènes fibrillaires de type I et III, ils confèrent à la peau sa résistance, tonicité et fermeté. Les molécules de collagène ont une structure hélicoïdale rigide à trois bruns. Ces molécules s'associent formant des fibrilles puis des fibres. En surface de ses fibres, on trouve des collagènes non fibrillaires (collagènes FACIT) de type XII et XIV, qui jouent un rôle dans l'hydratation du tissu.

- Les fibres élastiques

Elles s'organisent en un réseau grêle dans le derme papillaire (fibres élastique – oxytalan) qui devient plus épais dans le derme réticulaire. Elles sont composées d'une protéine non glycosylée, l'élastine, qui est synthétisée par les fibroblastes sous forme de tropoélastine (précurseur) qui se polymérise grâce à la présence de microfibrilles de fibrilline (glycoprotéine de structure). L'élastine possède une résistance physique exceptionnelle aux attaques physiques et chimiques, elle peut s'allonger ou se rétrécir. L'ensemble du réseau peut donc se tendre ou se détendre.

- La substance fondamentale

Elle est constituée d'eau (20 à 40 % de l'eau totale du corps), de sels minéraux et de macromolécules : protéoglycannes, glycosaminoglycannes, et glycoprotéines de structure.

L'acide hyaluronique est le constituant le plus important des glycosaminoglycannes. Les autres glycosaminoglycannes (chondroïtine-sulfate, dermatane-sulfate, héparane-sulfate, héparine et kératane-sulfate) établissent des liaisons covalentes avec des protéines pour former des protéoglycannes. L'ensemble de ces molécules confère à la substance fondamentale le maintien de son hydratation.

Les glycoprotéines de structure, dont la plus importante est la fibronectine, jouent un rôle important dans la médiation de l'interaction des cellules avec la matrice extracellulaire. La fibronectine s'ancre à la surface cellulaire grâce à des récepteurs et intervient dans la cicatrisation.

L'eau fait partie intégrante de la structure chimique des molécules biologiques. L'hydratation de ces macromolécules assure en grande partie la tonicité de la peau. Une partie de cette eau est « liée » et donc, non mobilisable grâce aux protéines hydrophiles des glycosaminoglycannes. L'autre partie de l'eau dite « libre » ou mobilisable se propage dans le derme. Elle est capable de traverser la membrane basale, de cheminer dans le bloc massif de l'épiderme par voie transcellulaire ; de plus, elle s'évapore à la surface de la peau en fonction du degré hygrométrique de l'atmosphère ambiante, ou bien elle se combine à la phase hydrophile du film hydro-lipidique ; ce flux, de l'ordre de 100 ml /24 h, représente « la perte insensible en eau ».

1-4 L'HYPODERME [21, 59]

L'hypoderme est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres de collagène et élastiques qui forment des cloisons (septa) entre les lobules adipeux. Ces cloisons se fixent en profondeur aux aponévroses des muscles ou au périoste de l'os.

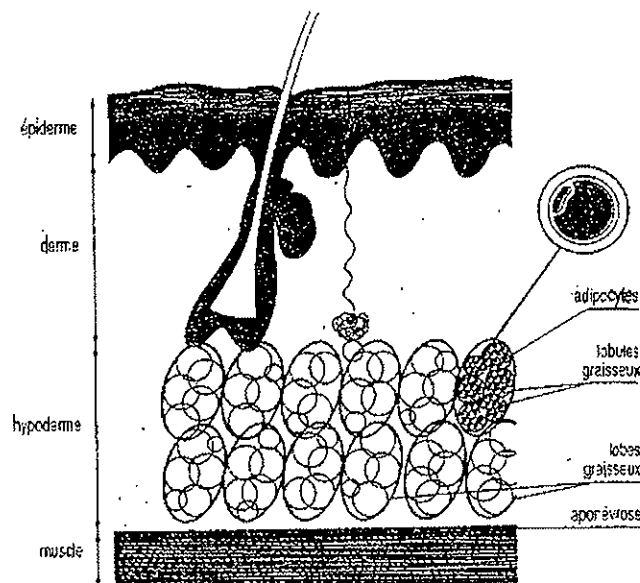


Figure 8 : L'hypoderme [19]

Les lobules sont remplis de cellules adipeuses, les adipocytes, dont le cytoplasme contient des lipides repoussant le noyau à la périphérie.

L'hypoderme joue un rôle énergétique important (graisse de réserve), de protection mécanique (« coussin élastique » entre la peau et les plans durs sous-jacents) et de protection thermique (isolant).

Son épaisseur est variable selon la localisation et varie avec l'âge.

1-5 LES ANNEXES CUTANÉES

1-5-1 Les glandes sudoripares [47]

Il existe deux types de glandes sudoripares : les glandes eccrines et les glandes apocrines. Elles sécrètent la sueur.

➤ Les glandes eccrines

Elles sont très nombreuses (100 à 200/cm²) et se répartissent sur tout le corps. Elles sécrètent une sueur totalement limpide et sont responsables de la plus grande partie de la sécrétion sudorale.

La partie sécrétrice de la glande, le glomérule sudoripare, est située près de la jonction dermo-hypodermique. Les canaux traversent le derme et l'épiderme, et s'ouvrent par un pore au niveau de l'épiderme.

Composition de la sueur :

C'est une des sécrétions les plus aqueuses de l'organisme. Elle contient :

99 % d'eau

0,5 % de sels minéraux

0,5 % de substances organiques.

La plupart des constituants plasmatiques sont retrouvés dans la sueur : chlorure de sodium, urée, ammoniac, acide lactique et pyruvique, ainsi que quelques acides aminés. La sueur contient aussi, en faible quantité, de l'acide urocanique, du calcium, magnésium, cuivre, phosphore, fer... Des substances exogènes peuvent également être éliminés par la sueur (médicaments, colorants, alcool...).

La concentration de chaque constituant peut varier en fonction du volume de sueur sécrété. Celui-ci varie de 0,5 litre/ 24h au repos à plus de 10 litres/ 24h dans les conditions extrêmes.

➤ **Les glandes apocrines**

Elles sont plus profondes et de taille plus volumineuse que les glandes eccrines, elles débouchent dans le follicule pileux, en aval de la glande sébacée et non directement à la surface de la peau. Elles sont localisées uniquement dans les creux axillaires, les régions ano-génitales, au niveau du visage et du nombril.

Elles sécrètent de façon intermittente une sueur visqueuse utilisée chez les animaux comme moyen de reconnaissance.

1-5-2 Les glandes sébacées [20]

Les glandes sébacées sont réparties sur toute la surface du corps, particulièrement nombreuses au niveau de la face et du cuir chevelu.

Elles sont situées dans le derme moyen. Leur distribution suit celle des follicules pileux auxquels elles sont associées. Elles sont responsables de la production du sébum qui est l'un des constituant du film hydrolipidique de surface.

Elles ne sont pratiquement pas innervées, mais sont abondamment irriguées, ce qui favorise leur contrôle hormonal.

Composition du sébum :

Le sébum est formé de cellules sébacées matures éclatées. Il contient principalement des lipides dont la composition est la suivante :

| | |
|-----------------------|--------|
| Triglycérides | 57,5 % |
| Cires | 26 % |
| Squalène | 12 % |
| Cholestérol estérifié | 3 % |
| Cholestérol libre | 1,5 % |

Le sébum joue un rôle bactériostatique et fongicide ; de plus, il participe à l'élaboration du film cutané de surface qui confère à la peau : protection, souplesse, lubrification et hydratation. Il constitue un moyen de protection contre le rayonnement solaire sur le visage.

1-5-3 Le follicule pileux [20, 21]

Il correspond à une invagination de l'épiderme au sein de laquelle se trouve un poil.

Les poils sont des structures kératinisées. Ils présentent une partie visible, la tige, en continuité avec la racine du poil enfoncée obliquement dans la peau. La racine est logée dans le follicule pileux auquel est rattaché le muscle arrecteur et dont la partie renflée constitue le bulbe.

Chez l'homme, les poils ont essentiellement une fonction tactile et esthétique. C'est en adoptant la station debout que l'homme a perdu ses poils corporels au terme d'une longue évolution mystérieuse, on peut considérer que la chevelure est un vestige de la toison des animaux et que son utilité est une protection contre le soleil et les ultraviolets.

1-6 L'INNERVATION [20]

La peau est l'organe du toucher

- **L'innervation sensitive**

Elle est formée d'un réseau dermique de fibres nerveuses et de récepteurs.

Les récepteurs sont sensibles aux stimulations mécaniques, thermiques ou douloureuses, qui sont traduites en signal nerveux informatif.

Les fibres nerveuses transmettent cette information au centre nerveux situé dans l'aire sensitive du cortex cérébral qui la transforme en perception. Elles forment le plexus dermique profond à la jonction dermo-hypodermique et le plexus superficiel à la jonction du derme papillaire et réticulaire.

Les terminaisons nerveuses issues de ces plexus forment deux types de récepteurs sensoriels : les corpuscules de Meissner, situés dans les papilles dermiques des zones sensibles à la friction, et les corpuscules de Pacini, stimulés par de fortes pressions, situés dans le derme profond.

- **L'innervation végétative**

Seul le système sympathique est présent dans la peau. Ces fibres sont intriquées aux fibres sensibles. Elles innervent les muscles pilomoteurs, les glandes sudoripares et les vaisseaux sanguins.

1-7 LA VASCULARISATION [21, 47]

La vascularisation cutanée est très abondante et liée aux nombreuses fonctions de la peau. Elle assure l'oxygénation et la nutrition des différentes structures de la peau et permet l'élimination des déchets issus de leur métabolisme. L'épiderme, non vascularisé, est nourri par les capillaires du derme papillaire.

Il existe une circulation artérielle, veineuse, lymphatique et des anastomoses (court-circuit entre deux vaisseaux).

La circulation cutanée participe aussi au maintien de la thermorégulation, de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique de l'organisme

CHAPITRE 2 : ROLE DE LA PEAU

[19, 28, 47]

La peau est une enveloppe qui protège l'individu. Ses fonctions sont multiples et complexes.

2-1 FONCTION DE PROTECTION

C'est une fonction très importante, remplie essentiellement par la couche cornée qui joue le rôle de barrière protectrice.

2-1-1 Protection mécanique

La structure de la peau lui confère une résistance mécanique à différents niveaux :

- la couche cornée de l'épiderme présente un facteur d'extensibilité fonction du taux d'hydratation
- le derme, très résistant, possède des propriétés compressibles, extensibles et élastiques
- l'hypoderme peut-être comparé à un matelas anti-choc.

2-1-2 Protection chimique

La couche cornée est résistante aux agressions chimiques grâce à la kératine, molécule très résistante.

Seuls un pH très alcalin ou des agents dénaturants peuvent la dissocier.

2-1-3 Protection contre les agressions microbiennes

Deux processus interviennent :

➤ Effet barrière de la couche cornée

La peau est infranchissable pour l'ensemble des bactéries grâce à sa couche cornée, un effet antimicrobien étant induit notamment par :

- la desquamation, qui élimine en permanence les bactéries adhérentes
- le pH acide de la peau
- le film hydrolipidique de surface
- la flore résidante de la peau qui empêche l'implantation d'espèces pathogènes.

➤ Défense immunitaire

La peau est un organe doué de propriétés immunologiques grâce à différents types cellulaires. Les cellules de Langherhans ajoutent à la phase initiale kératinocytaire de l'inflammation une phase d'amplification antigène-dépendante. Les macrophages dermiques sont capables d'éliminer les virus ou bactéries qui auraient réussi à passer à travers l'épiderme.

2-1-4 Photoprotection naturelle [3, 29, 60]

Face à l'agression des rayonnements solaires, la peau dispose de mécanismes de défense et d'adaptation. Les différents constituants de la peau participent, de façon inégale, à la photoprotection naturelle.

➤ La pilosité

Elle assure une protection importante due aux capacités de réflexion, de diffraction et d'absorption photonique de la kératine. La finalité de la chevelure serait d'assurer la protection du crâne qui reçoit le maximum de rayonnement du fait de la station debout.

➤ La barrière cornée

La couche cornée constitue la première barrière importante, s'opposant à la pénétration des radiations optiques dans la peau. Elle exerce un effet photoprotecteur par un double mécanisme :

- Réflexion des photons par les filaments de kératine
- Absorption des photons UVB par les lipides de surface constituants du sébum, par l'acide urocanique présent dans la sueur, et par les acides aminés de la kératine (acide glutamique, acide aspartique, sérine, cystéine, tryptophane, phénylalanine, tyrosine).

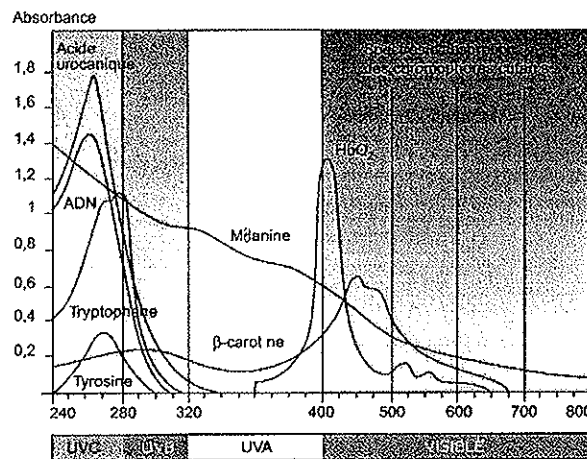


Figure 9 : Spectre d'absorption des chromophores cutanés [29]

L'acide urocanique absorbe des rayons de $\lambda > 290$ nm (50 % du rayonnement UVB à 307 nm) par réarrangement moléculaire : la photo-activation transforme sa structure trans (forme *E*), habituellement prédominante, en son isomère cis (forme *Z*), plus riche en énergie. Il joue le rôle d'un filtre solaire.

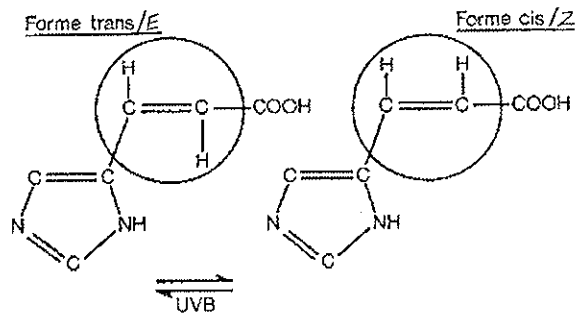


Figure 10 : Acide urocanique [3]

Les expositions UV induisent une hyperkératose qui augmente l'efficacité photoprotectrice de la couche cornée. Cette hyperplasie épidermique avec hyperkératinisation correspond à une réaction d'adaptation.

➤ **La barrière mélanique** [28, 29]

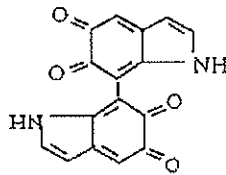


Figure 11 : Formule de la mélanine [47]

Le principal rôle de la mélanine est un rôle photoprotecteur.

L'efficacité photoprotectrice est fonction du nombre de mélanosomes matures dans l'épiderme, de leur nature, de leur taille et de leur dispersion dans les différentes assises épidermiques.

Le mécanisme est triple :

- Effet « filtre » : absorption des UV et du visible avec restitution d'énergie sous forme de chaleur (plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée sont absorbés).
- Effet « écran » : réflexion et diffraction des photons.
- Effet « neutralisation » des radicaux libres photo-induits.

Le rôle photoprotecteur est essentiellement le fait des eumélanines, alors que les phéomélanines sont peu protectrices et considérées comme dangereuses (haut potentiel générateur d'espèces réactives de l'oxygène).

Ces deux familles de mélanines étant associées en proportion variable chez chaque individu, la photoprotection sera fondamentalement différente selon le mélanogénotype.

➤ **La protection antiradicalaire**

Les cellules cutanées disposent d'enzymes antioxydantes (superoxydes dismutases, glutathions peroxydases, catalases...) et de piègeurs de radicaux libres (vitamines C, vitamine E, bêta-carotène, glutathion...).

➤ **Les systèmes de réparation de l'ADN**

Ce sont des systèmes enzymatiques complexes qui permettent de réparer les dégâts photo-induits du matériel génétique.

2-2 FONCTION D'ÉCHANGE

2-2-1 Thermorégulation

L'homme est un homéotherme, il maintient sa température constante (37°C), même si la température extérieure change.

Deux systèmes font de la peau un échangeur thermique : le système circulatoire (« radiateur » cutané régulé par le flux sanguin) et les glandes sudoripares (évacuation d'énergie thermique sous forme de vapeur d'eau)..

2-2-2 Absorption cutanée

La peau n'est pas impénétrable : sa fonction barrière n'est pas absolue puisqu'elle est perméable à pratiquement toutes les substances. Seul varie le degré de perméabilité qui est lié à l'état physiologique de la peau et aux propriétés physicochimiques des composés dont elle retarde l'entrée.

La pénétration des substances dans la peau s'effectue selon deux voies :

- la voie transépidermique, à travers les espaces intercellulaires de la couche cornée et à travers les cellules cornées elles-mêmes.
- la voie empruntant les annexes cutanées

2-2-3 Hydratation de la peau

- **Pouvoir hygroscopique de la peau**

La couche cornée est capable de capter l'eau et la quantité captée peut représenter jusqu'à 9 fois son propre poids. La quantité d'eau absorbée varie en fonction de l'humidité relative atmosphérique. Son taux d'hydratation optimal est de 13 %.

Les substances hydrosolubles à fort pouvoir osmotique, NMF (natural moisturizing factor) sont maintenues sur place par le caractère semi-perméable de la membrane cellulaire.

- **Perte insensible en eau**

Les pertes d'eau à travers la peau humaine comportent deux composantes : l'activité des glandes sudoripares et la perte insensible en eau. L'ensemble constitue la perspiration insensible.

L'eau libre provient du derme. Elle traverse la membrane basale, chemine dans l'épiderme par voie transcellulaire et s'évapore à la surface de la peau, de façon plus ou moins importante en fonction de l'atmosphère ambiante.

2-3 FONCTION SENSORIELLE

La peau est le siège de perceptions variées : chaleur, froid, tact, douleur, qu'elle transmet au cerveau, permettant défense et adaptation au milieu environnant.

2-4 FONCTION METABOLIQUE

La peau possède deux grandes fonctions métaboliques : la synthèse de vitamine D et un rôle dans le métabolisme des lipides :

2-4-1 Synthèse de la vitamine D

Sous l'action des rayons ultraviolets B, le 7-déhydrocholestérol épidermique est transformé en cholécalciférol ou vitamine D₃, c'est la première étape de la synthèse de vitamine D.

2-4-2 Fonction de réserve

L'hypoderme joue un rôle majeur dans le métabolisme lipidique en tant que réserve en nutriments et en énergie. Il existe un mouvement perpétuel entre l'emmagasinement de triglycérides dans les adipocytes et la libération d'acides gras dans le sang.

2-5 FONCTION D'AUTOREPARATION

La cicatrisation est une réponse du revêtement cutané à toute atteinte à son intégrité. C'est un système de défense qui passe par une dédifférenciation cellulaire.

La peau, barrière auto-réparatrice, possède un grand pouvoir de régénération, tant au niveau du derme que de l'épiderme, grâce à une bonne vascularisation du derme.

CHAPITRE 3 : LE VIEILLISSEMENT DE LA PEAU

Le vieillissement de la peau est défini par l'ensemble des altérations du revêtement cutané, résultant de l'accumulation au fil des années des modifications progressives de ses différents constituants.

Il constitue un aspect socialement visible du vieillissement global qui touche tout l'organisme.

Mais la peau est un organe particulier du fait de son rôle d'enveloppe : elle est constamment en contact avec les agressions externes comme le soleil, le vent, le froid, la fumée de cigarette, la pollution...

Il convient donc de distinguer dans ce processus ce qui revient :

- au vieillissement intrinsèque ou chronologique, inéluctable, dont les modifications sont surtout caractérisables sur les régions photoprotégées.
- au vieillissement extrinsèque en rapport avec les facteurs de l'environnement, au premier rang desquels se situe le soleil.

3-1 ORIGINE DU VIEILLISSEMENT [47]

L'étude des mécanismes du vieillissement a abouti à proposer différentes hypothèses :

3-1-1 Les théories déterministes

Il s'agit de l'idée selon laquelle tous les phénomènes vitaux, et donc aussi le vieillissement, seraient sous l'influence des gènes.

Un programme de sénescence serait donc inscrit dans le génome. En effet, la durée de vie de chaque espèce est précise et constante, et le génome est très certainement impliqué dans le contrôle du vieillissement.

3-1-2 Les théorie stochastiques

Des mécanismes épigénétiques sont également à l'origine du vieillissement, comme l'accumulation au cours du temps d'altérations moléculaires et cellulaires.

Une ancienne théorie se rapproche de ces observations plus récentes, « la théorie des erreurs », qui faisait dériver les mécanismes du vieillissement d'une amplification des erreurs commises lors de la traduction du génome en protéine

3-1-3 La théorie évolutionniste

Il existe une interaction permanente entre les mécanismes génétiques et épigénétiques du vieillissement, le vieillissement étant donc à la fois sous l'influence du génome et de l'environnement.

3-2 LE VIEILLISSEMENT CUTANE : UN PROCESSUS MULTIFACTORIEL

Le vieillissement cutané est déterminé par des facteurs génétiques et environnementaux. C'est un processus plurifactoriel complexe.

| Type | Facteur déterminant |
|--|--|
| INTRINSEQUE · Chronologique · Génétique | Passage des ans Facteurs génétiques |
| EXTRINSEQUE · Photo-induit · Comportemental · Catabolique · Endocrinien · Gravitationnel | Ultraviolets Régime alimentaire, tabac, alcool, drogues Maladies chroniques Dysfonction ou vieillissement des fonctions endocrines Pesanteur |

3-2-1 Vieillesse intrinsèque [2, 15]

Le vieillissement intrinsèque ou chronologique touche l'ensemble du revêtement cutané. Il correspond aux modifications inévitables liées à l'âge, et affecte la peau comme les autres organes.

➤ Les mécanismes impliqués

Le vieillissement intrinsèque est caractérisé par des altérations qui sont dues :

- d'une part à un déterminisme génétique programmé. C'est l'horloge biologique qui affecte la peau de la même façon que les autres organes, et provoque une perte de la capacité de division cellulaire, une perte d'information du génome et une perte de la structure des mitochondries.
- d'autre part, à un ensemble de facteurs endogènes : erreur dans les synthèses enzymatiques, mutation de l'ADN, lésions membranaires.

Ces deux types de causes sont réunis par l'importance des espèces actives de l'oxygène et des réactions produisant les radicaux libres qui agissent aussi bien sur l'élément génétique que sur les facteurs endogènes.

Il y a trois principaux mécanismes, plus ou moins intriqués :

- **Le vieillissement cellulaire génétiquement déterminé**

Le vieillissement chronologique est un phénomène génétiquement programmé. Chaque espèce aurait une constitution spécifique en ADN et un niveau de réplication cellulaire permettant de déterminer son espérance de vie. Il se surajoute des mutations, des erreurs moléculaires répétitives, une perte de bases télomériques et des anomalies de la transcription responsables d'une déviation de ce programme biologique.

On observe en plus une variation de la morphologie des cellules, une diminution du programme de biosynthèse des protéines, et des modifications enzymatiques.

- **L'action des radicaux libres**

La génération spontanée de radicaux libres au cours du vieillissement chronologique permet d'expliquer certains changements observés avec l'âge.

En dehors du phénomène d'héliodermie développé plus loin, où ils sont générés en grande quantité, les radicaux libres oxygénés sont générés en permanence en faible quantité au cours du métabolisme oxydatif normal par de nombreuses enzymes comme dans le cadre de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Les principales cibles des radicaux libres sont les protéines, les lipides membranaires et l'ADN.

La génération des radicaux libres au niveau de la peau est inéluctable et augmente avec l'âge, d'autant plus que nos systèmes de défenses enzymatiques naturelles sont également altérés au cours du vieillissement chronologique.

- **Le processus de glycation protéique**

La glycation protéique est une réaction non enzymatique entre des sucres réducteurs (généralement le glucose) et les résidus lysine des protéines. Cette réaction dite de Maillard, rapide et réversible, conduit à la formation d'une base de Schiff, puis une condensation par glyco-oxydation aboutit à un produit dit d'Amadori. Enfin, la formation de liaisons croisées irréversibles entre produits glyqués donne lieu à des produits de glycation avancés (AGE advanced glycation end products).

Les AGE entraînent une rigidification des fibres responsables d'une perte de souplesse de la peau.

C'est un phénomène spontané, cumulatif et irréversible qui peut impliquer toutes les protéines et augmente au cours du temps.

➤ **Les modifications structurales**

L'analyse histologique d'une peau vieillie permet de constater l'amincissement de l'épiderme aux dépens des cellules du corps muqueux de Malpighi, avec un aplatissement de la jonction dermoépidermique et une perte des expansions dermiques.

- Epiderme

Le *turn over* épidermique décroît de 50 % entre 30 et 70 ans.

La couche cornée devient terne et épaissie, les cornéocytes sont de grande taille et moins adhérents, les lipides important pour l'hydratation cutanée, et plus particulièrement les céramides, diminuent. Ces modifications expliquent la xérose cutanée fréquemment observée après 70 ans.

A partir de 30 ans, le nombre de mélanocytes actifs diminue de 8 à 10 % par décennie. Leur morphologie se modifie avec apparition d'une hétérogénéité dans leur taille et dans la distribution du pigment mélanique, responsable de la pigmentation irrégulière des personnes âgées.

- Derme

Le derme s'atrophie avec l'âge. On observe en effet d'importantes modifications de biosynthèse et de catabolisme des quatre familles de macromolécules de la matrice extracellulaire qui constitue le derme.

Le nombre et la taille des fibroblastes diminuent. Ils ont perdu leur cohésion avec le collagène. Cette rupture de contact entre cellules et matrice intercellulaire est favorisée par la raréfaction de la fibronectine dont la sécrétion diminue avec l'âge.

Le taux de collagène de type III augmente par rapport au taux de collagène de types I et III réunis. Le collagène apparaît en faisceaux dissociés, grêles et désordonnés, surtout au niveau du derme papillaire.

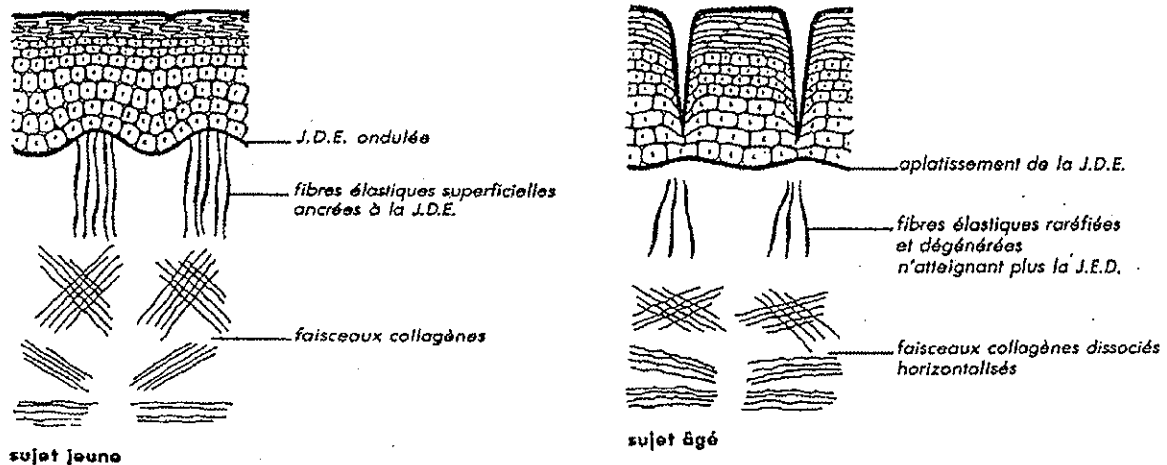
La structure des fibres élastiques est altérée par la présence de dépôts calciques, leur catabolisme est augmenté par les élastases, expliquant ainsi leur aspect fragmenté observé au cours du vieillissement.

La diminution de la quantité des glycosaminoglycanes avec l'âge (acide hyaluronique) est en partie responsable de l'altération des propriétés viscoélastiques et d'hydratation de la peau.

Le nombre de capillaires diminue et on observe un amincissement des parois des petits vaisseaux.

- Hypoderme

La répartition de l'hypoderme devient hétérogène avec l'âge, il s'atrophie au niveau du visage, des mains, et peut augmenter au niveau de l'abdomen et des hanches.



➤ Les modifications cliniques [15, 48]

Le vieillissement chronologique correspond aux modifications observées sur les zones photoprotégées.

Il se caractérise par :

- un amincissement global de la peau impliquant une certaine fragilité
- une sécheresse cutanée qui aboutit à une xérose
- une perte d'élasticité cutanée
- des ridules et de fines rides
- une fragilité capillaire à l'origine du purpura sénile de Bateman
- une réduction du nombre de follicule pileux et de la sudation

3-2-2 Vieillesse extrinsèque [1, 16, 19, 56]

Le vieillissement extrinsèque est lié aux facteurs de l'environnement au premier rang desquels se situe l'élément actinique, c'est à dire l'exposition solaire qui est responsable de l'héliodermie ou vieillissement cutané photo-induit.

Il se superpose au vieillissement chronologique dans les zones photo-exposées.

Les autres facteurs responsables de l'accélération du processus de vieillissement de la peau sont : le tabac, les modifications hormonales, l'alimentation, les agressions climatiques et le mode de vie.

➤ Le soleil

Au niveau des zones photo-exposées, l'effet répété des rayons ultraviolets (UV) est responsable de modifications à long terme qui se surajoutent au vieillissement chronologique et que l'on regroupe sous le nom d'héliodermie.

Ces deux types de vieillissement ont des manifestations cliniques différentes et des mécanismes cellulaires, biologiques, biochimiques et moléculaires distincts qui seront développés dans la deuxième partie.

➤ Le tabac

L'intoxication tabagique entraîne un vieillissement prématuré de la peau. La formation des rides au niveau du visage est très accélérée, en particulier au niveau du pourtour des lèvres. On observe une pigmentation jaunâtre à grisâtre, et parfois un aspect élastoïde avec kystes et comédons.

Ces altérations seraient proportionnelles à la quantité de tabac consommée et les femmes y seraient plus sensibles que les hommes.

Le tabagisme est un grand pourvoyeur de radicaux libres, c'est un cofacteur de la sénescence cutanée : il potentialise les effets du vieillissement photo-induit.

➤ **Les modifications hormonales**

Il existe un vieillissement hormonal de la peau chez la femme qui, à la ménopause, vient aggraver et accélérer le vieillissement chronologique.

La ménopause est un événement physiologique naturel correspondant à l'arrêt de la fonction ovarienne. C'est la carence en œstrogènes qui est mise en cause dans le vieillissement hormonal.

Les modifications cliniques sont proches de celle du vieillissement chronologique (atrophie et perte d'élasticité, sécheresse, raréfaction de la pilosité) et peuvent être améliorées par un traitement hormonal substitutif.

➤ **Le régime alimentaire**

L'excès d'alcool, le manque d'apports hydriques et une nutrition déséquilibrée agissent directement sur les fonctions physiologiques de la peau, et indirectement par le déficit en apport de vitamines, oligo-éléments, acides gras essentiels, nécessaires à la lutte contre les radicaux libres, et aux moyens de défense de la peau.

➤ **Les agressions climatiques**

De multiples facteurs atmosphériques sont susceptibles d'altérer l'écosystème fragile de la peau en aggravant son dessèchement : froid, vent, atmosphère de faible humidité, variation de température, pollution... Ces agents occasionnent une xérose cutanée caractérisée par un aspect rêche et déshydraté de la peau.

Le froid et la sécheresse provoquent un ralentissement des sécrétions sébacées et sudorales et altèrent l'intégrité du film hydrolipidique protecteur. La chaleur et le vent entraînent une perte d'eau et donc une déshydratation de la couche cornée. Les brusques variations de température sont responsables de la couperose et des peaux sensibles desséchées.

➤ **Le mode de vie**

Le manque de sommeil, le stress, et le surmenage, par les désordres pathologiques qu'ils engendrent, influent sur les grandes fonctions de régulation (hormonales, immunologiques et nerveuses) et participent largement à l'usure de l'organisme, notamment le vieillissement cutané au niveau du visage.

DEUXIEME PARTIE

LE VIEILLISSEMENT CUTANE **ACTINIQUE**

Bien que le soleil soit indispensable à la vie sur terre, son énergie potentiellement destructrice impose à l'homme de s'en méfier, de connaître les risques, pour mieux l'apprivoiser.

L'exposition solaire chronique joue un rôle déterminant dans l'accélération des processus de sénescence. Les ultra-violets (UV) ont une action spécifique, différente de celle du vieillissement physiologique. Les modifications histologiques caractéristiques prédominent au niveau du derme.

Ce vieillissement cutané lié au soleil, dénommé héliodermie, exclut les lésions précancéreuses et cancéreuses.

Les altérations actiniques se superposent aux modifications biologiques liées à l'âge dans les zones photoexposées. On estime que 80 % du vieillissement du tégument facial est attribuable à l'exposition solaire.

Alors que de nombreuses études anatomocliniques ont permis, dans les années 1980, de bien préciser le rôle spécifique du soleil dans le vieillissement cutané, les mécanismes moléculaires et biochimiques à l'origine des altérations observées restent encore imparfaitement connus.

CHAPITRE 1 : LE RAYONNEMENT LUMINEUX

1-1 LE RAYONNEMENT LUMINEUX NATUREL

Le soleil produit dans l'espace un rayonnement électromagnétique particulièrement puissant.

1-1-1 Le soleil [5, 60]

Le soleil est une sphère gazeuse de $2 \cdot 10^{27}$ tonnes, de 696 000 km de rayon (soit 100 fois celui de la terre), située à 149 000 000 km de la terre.

Cette centrale thermonucléaire (température : 15 millions de degrés) produit dans l'espace environnant un immense rayonnement électromagnétique, constitué d'une suite infinie et continue de radiation formées de petites particules d'énergie, les photons.

Les photons se propagent à une vitesse constante (300 000 km/s), sous la forme d'une onde caractérisée par sa double périodicité dans le temps (fréquence ν) et dans l'espace (longueur d'onde λ).

L'aspect ondulatoire (onde) des radiations explique les phénomènes de réflexion et de diffraction, et l'aspect corpusculaire (photons) explique le phénomène d'absorption.

L'énergie d'un photon est liée à la fréquence selon la relation de Planck ($W = h \nu = h c / \lambda$). Les radiations électromagnétiques sont d'autant plus énergétiques que la longueur d'onde est plus courte. La qualité d'un rayonnement dépend donc de l'énergie de chaque photon le constituant.

1-1-2 Le spectre solaire [29, 37, 49]

Les différentes ondes électromagnétiques issues du soleil sont séparées par les physiciens en trois domaines. Ce sont, des plus puissants aux moins énergétiques : les radiations ionisantes, le rayonnement optique et les ondes hertziennes.

➤ Radiations ionisantes

Elles comportent :

- Les rayons cosmiques, tellement puissants qu'ils sont capables de traverser le globe terrestre
- Les rayons gamma, capables d'être concentrés sur une cible vivante et de la détruire
- Les rayons X, assez puissants pour pouvoir traverser en partie le corps humain.

➤ Rayonnement optique

Il comprend :

- Le rayonnement ultraviolet (UV), non visible par l'œil humain, divisé en trois zones :
 - UVC ou UV courts, de 190 à 280 nm, arrêtés par le quartz et par la couche d'ozone de la partie supérieure de l'atmosphère.
 - UVB ou UV moyens, de 280 à 320 nm, traversant le quartz et l'atmosphère mais avec difficultés, et sont arrêtés par le verre des vitres.
 - UVA ou UV longs, de 320 à 400 nm, traversant le verre des vitres. Ce sont les UV les plus abondants sur le sol. On distingue les UVA₂ courts (320-340 nm) et les UVA₁ longs (340 – 400 nm).
- La lumière visible de 400 à 800 nm, que l'œil humain est capable de percevoir, décomposée à travers un prisme ou dans un arc-en-ciel : violet, indigo, bleu, vert, jaune, orange et rouge.
- Les infrarouges (IR) de 800 à 5000 nm qui, étant absorbés par les structures liquides, vont agiter les molécules d'eau et produire de la chaleur.

➤ Ondes hertziennes

Elles ne sont pas absorbées par les molécules du corps humain et n'ont pas d'effets biologiques connus : micro-ondes, ondes radar, télé et radio.

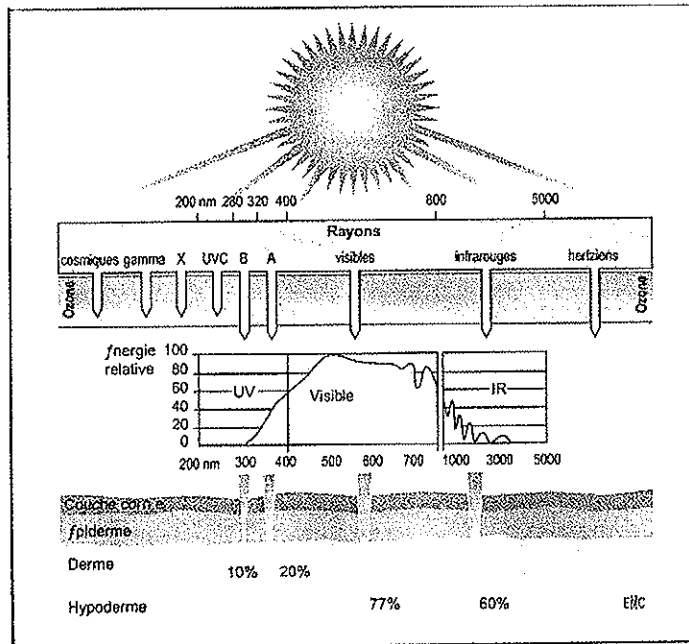


Figure 13 : Transmission de la lumière à la peau [29]

Le rayonnement électromagnétique émis par le soleil se fait dans toutes les directions et seule une faible partie va atteindre la terre, après avoir été filtrée par l'ozone stratosphérique. Cette couche d'ozone, située entre 15 et 35 km d'altitude, arrête les radiations ionisantes et les rayonnements optiques de très courtes longueurs d'ondes (la totalité des UVC, une partie des UVB).

Grâce à la protection constituée par l'ozone et par l'atmosphère, seuls certains rayonnements solaires arrivent jusqu'à la surface terrestre et jusqu'à notre peau. Au niveau du sol, l'énergie lumineuse est constituée schématiquement de 55 % d'infrarouge, de 40 % de lumière visible et de 5 % d'ultraviolets. Parmi ces ultraviolets, il y a les UVB, très énergétiques, représentant 2 %, et les UVA, moins énergétiques, mais qui constituent 98 % des UV au sol.

1-1-3 Propriétés optiques du rayonnement [47, 60]

Lors de l'interaction entre un faisceau lumineux, quel qu'il soit, et la peau, quatre processus optiques, fondamentaux apparaissent : une réflexion, une absorption, une diffusion et une transmission. Ces quatre processus sont interdépendants, ils coexistent au niveau des différentes couches de la peau.

➤ La réflexion

Au niveau de la peau, la réflexion directe se produit à l'interface air-stratum corneum. Elle est importante pour le visible et l'IR (60%) mais modeste pour l'UV inférieur à 320 nm. Elle est plus importante chez le sujet blanc que chez le sujet noir et dans les régions à kératine dense.

Pour les tissus, le coton blanc possède le facteur de réflexion UV le plus élevé d'où son utilisation dans les pays soumis à une forte insolation UV.

Pour les sols, la neige possède un des facteurs de réflexion le plus élevé.

➤ L'absorption

La courbe d'absorption en fonction de la longueur d'onde (spectre d'absorption) est caractéristique d'un corps.

Au niveau de la peau, l'absorption du rayonnement se fait à différents étages.

La couche cornée absorbe 70 % des UVB du fait de la présence dans la kératine d'acides aminés polaires (acide glutamique, asparagine, sérine), dont le spectre d'absorption se situe dans les UVB, et du fait de la présence d'acide urocanique qui passe de façon réversible de la forme *Z* à la forme *E* (*Fig. 10 p.43*).

Trois pigments absorbent électivement certaines longueurs d'ondes : la mélanine et les caroténoïdes pour les UV et le visible, et l'hémoglobine de 410 à 430 nm et de 540 à 580 nm (*Fig. 30 p.80*). Chez le sujet noir 90 % des UVB sont absorbés par la mélanine.

➤ La diffusion

La diffusion est très importante pour la couche cornée qui présente une structure pseudo-cristalline formée par les filaments de kératine alignés parallèlement à la surface. La mélanine diffracte le rayonnement dont la longueur d'onde est voisine de la taille des mélanosomes, les courtes longueurs d'onde étant plus diffusées que les grandes longueurs d'onde.

➤ La transmission : pénétration dans la peau

La transmission est la résultante des trois autres processus, correspondant à la fraction du faisceau incident non réfléchi, non absorbée, non diffusée, pénétrant dans la peau.

- La majorité des UVB (70 %) sont arrêtés par la couche cornée ; cependant 20 % atteignent le corps muqueux et environ 8 à 10 % le derme superficiel.
- La majorité des UVA traversent la couche cornée, mais seuls 20 à 30 % atteignent le derme profond du fait de l'absorption par la mélanine.
- Le visible et l'IR traversent l'épiderme, le derme puis parviennent jusqu'à l'hypoderme et sont responsables de la sensation de chaleur.

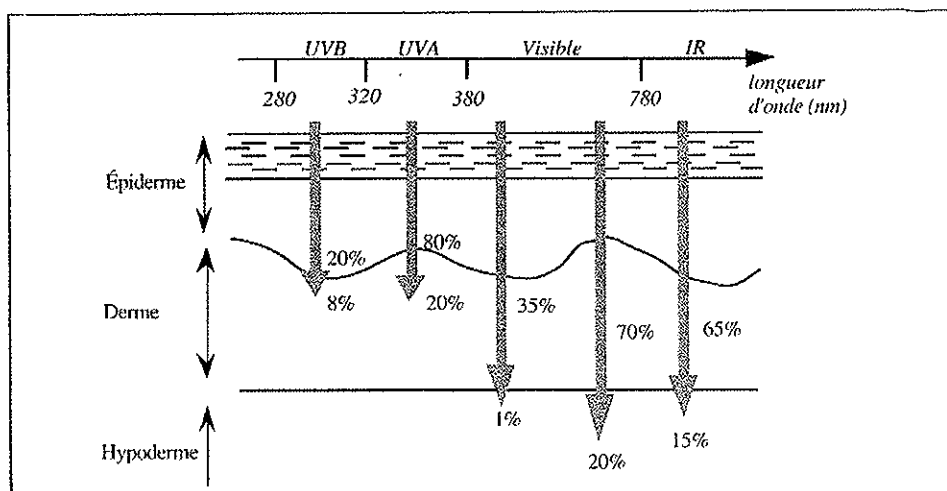


Figure 14 : Pénétration du rayonnement solaire dans la peau en fonction de la longueur d'onde, chez un sujet blanc. [47]

1-1-4 Facteurs de risque photoclimatiques [29, 49, 52, 60]

La composition qualitative (spectre) et quantitative (intensité) du rayonnement solaire que reçoit notre peau varie en fonction de nombreux facteurs.

Une installation montée sur une terrasse de Montpellier en 1984 a permis d'effectuer des mesures de rayonnements UV reçus, afin d'établir les graphiques ci-dessous (*Fig. 15 et 17*).

➤ L'heure du jour

La quantité d'UV est maximale quand le soleil est au zénith (midi solaire). Ainsi 30 % de l'énergie UV sont délivrés entre 11 heures et 13 heures solaires en été, soit entre 13 et 15 heures en heure légale (*Fig. 15*).

Les UVA sont présents en quantités importantes pendant beaucoup plus longtemps que les UVB, ainsi même le matin et le soir ils exposent au vieillissement cutané photo-induit.

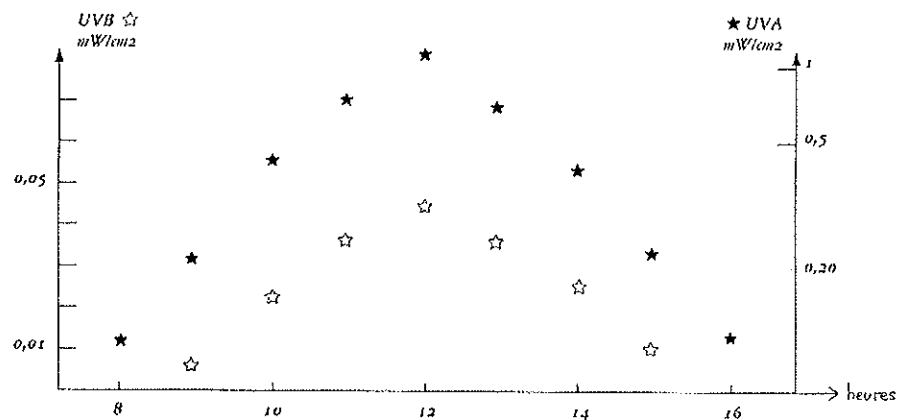


Figure 15 : Variations diurnes des UVA et des UVB (Montpellier) [49]

➤ La saison

Sous nos climats, les variations saisonnières sont extrêmement importantes.

Les variations saisonnières suivent la même évolution (à des niveaux d'énergie différents) à la fois pour les UVA, et pour les UVB. La graphique ci-dessous qui décrit les variations saisonnières en UVB (Figure 16), nous permettra donc de tirer des conclusions satisfaisantes quand aux variations saisonnières en UVA.

L'énergie est maximale début juillet ($0,2 \text{ mW/cm}^2$ d'UVB et 5 mW/cm^2 d'UVA au zénith).

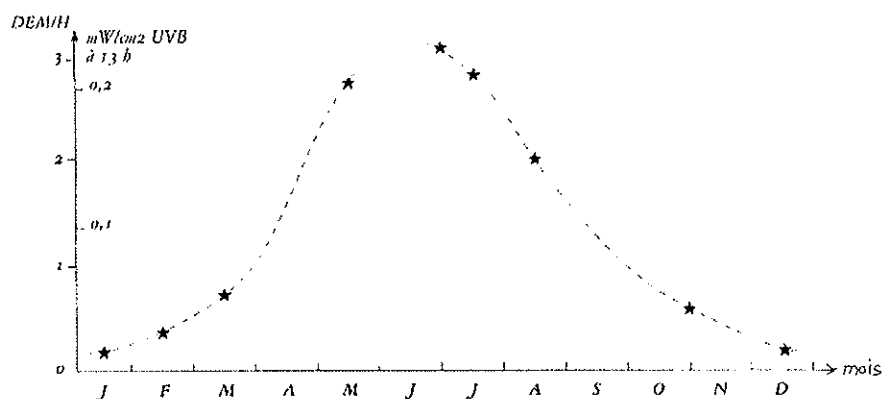


Figure 16 : Variations saisonnières des UVB [49]

Les variations sont symétriques par rapport aux solstices. Par exemple, les énergies reçues sont égales le 15 août et le 25 avril, jours qui sont séparés du solstice d'été par la même durée.

En pratique, prenons l'exemple de Montpellier où ont été réalisées les mesures pour les graphiques : la quantité d'UVB nécessaire pour créer un coup de soleil, appelée Dose Erythémateuse Minimale (DME), est reçue en 1 heure en mars à midi solaire, et seulement en 20 minutes début juillet.

La figure 17 qui superpose les deux paramètres que sont l'heure et la saison, nous permet d'insister sur les risques d'une exposition vers midi en juillet, risques le plus souvent connus par la population ; mais aussi de mettre en relief l'importance des UVA

reçus à 12 h en mai, alors que la population apprécie les premières expositions solaires de l'année sans songer à se protéger.

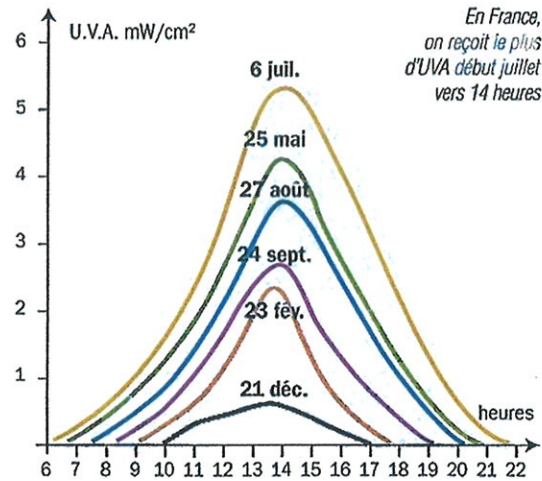


Figure 17 : Variations des UVA selon l'heure et la saison [45]

➤ La latitude

La latitude intervient de façon importante car l'absorption atmosphérique des UV est d'autant plus faible que le rayonnement est plus vertical (trajet plus court). Sous les tropiques, l'amincissement de la couche d'ozone et le rayonnement vertical expliquent la richesse en UV. Ainsi l'efficacité « brûlante » des ultraviolets est multipliée par cinq lorsque l'on passe de l'Europe du Nord aux Tropiques.

➤ L'altitude

L'altitude réduit le parcours des radiations : la quantité d'UV augmente de 4 % tous les 300 mètres. A 3000 mètres d'altitude, elle est supérieure de 40 % à celle du niveau de la mer.

➤ **La couverture nuageuse et la pollution atmosphérique**

Elles influencent également la transmission des ultraviolets.

Les nuages (vapeur d'eau en suspension) atténuent davantage la fraction infrarouge que les rayons ultraviolets, ce qui facilite la surexposition UV par suppression du signal calorique. L'atténuation des UV varie selon la nébulosité. Les alto-cumulus de moyenne altitude absorbent la majeure partie des UV, alors que le ciel couvert de cirrus en haute altitude transmet pratiquement autant d'UV que le ciel clair.

La poussière et les fumées soulevées par le vent (pollution au-dessus des grandes villes) atténuent la lumière visible et les UVA mais peu les UVB.

➤ **La réflexion par la surface des sols**

Elle varie selon les différents types de sols.

| Surface | % de rayonnement rétro-diffusé |
|---------|--------------------------------|
| Neige | 82 |
| Sable | 20 |
| Eau | 5 |
| Herbe | 3 |

Figure 18 : Réflexion des UV selon différents types de sol

Les surfaces blanches sont celles qui réfléchissent le plus les rayonnements : un mur blanc, le pont blanc d'un bateau, la neige.

La réflexion sur le sable explique que l'utilisation d'un parasol sur une plage ne constitue pas une protection totale.

Les coups de soleil attrapés en bateau ne sont pas dus à la réflexion par l'eau (qui est relativement faible) mais par le bateau lui-même et aussi à l'augmentation du temps d'exposition, permise par la sensation de rafraîchissement cutané provoquée par le vent et les projections d'eau.

L'eau laisse passer 95 % des UV dont 40 % sont encore présents à 50 cm de profondeur, donc les baigneurs peuvent prendre des coups de soleil lors de nages prolongées, d'autant que le rafraîchissement provoqué par l'immersion inhibe le signal calorique.

1-1-5 Echelle de risque global [26, 29, 30, 62]

Le risque solaire global, exprimé en chiffres romains, est la somme des risques liés aux variations individuelles exprimées par le phototype, et aux conditions d'ensoleillement exprimées par l'index UV.

➤ Phototype

Dès la naissance, chaque individu dispose d'une capacité personnelle d'adaptation au soleil : c'est notre « capital soleil ». Cette inégalité des moyens de défense vis-à-vis de l'exposition solaire peut-être appréhendée par la notion de phototype.

Le phototype, lié à la présence de la mélanine, définit les caractéristiques de la peau et laisse prévoir sa réaction face aux expositions solaires.

Il regroupe un certain nombre de paramètres : couleur de la peau, des cheveux et des yeux, capacité à bronzer...

| Phototype | DME (J.cm ⁻²) | Cheveux | Carnation | Éphélides | Coups de soleil | Bronzage |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|-----------|--------------------|------------|
| 0 | 1,5 | blancs | albinos | 0 | constant | 0 |
| I | 1,5 | roux | laiteuse | +++ | constant | 0 |
| II | 2,5 | blonds | claire | ++ | constant | hâle léger |
| IIIa | 3,5 | blonds | claire | + | fréquent | hâle |
| IIIb | 3,5 | châtains | mate | + | fréquent | hâle foncé |
| IV | 4,5 | bruns | mate | 0 | rare | foncé |
| V | 5,5 | bruns | mate | 0 | exception | très foncé |
| VI | 6,5 | noirs | noire | 0 | absent | noir |

Figure 19 : Critères distinctifs des phototypes [37].

Les sujets de phototype clair (I ou II) sont potentiellement beaucoup plus exposés au risque actinique.

➤ Index UV

L'enseillement est la résultante du rayonnement solaire direct et du rayonnement indirect dû à la diffusion du ciel et à la réflexion du sol.

En pratique, la dose reçue peut être mesurée en temps réel.

La dose D (mJ/cm^2) reçue par la peau est le produit de l'éclairement E (mW/cm^2) par le temps d'exposition t (s) :

$$D = E \times t.$$

Il a été établi en 1995 une échelle internationale pour quantifier la force du rayonnement UV solaire : c'est l'index UV qui est donné dans certains bulletins météorologiques.

Il exprime l'intensité du rayonnement selon une échelle de 1 à 10.

Il a été conçu pour indiquer les effets nocifs potentiels et inciter le grand public à se protéger.

| Ensoleillement | Extrême | Intense | Moyen |
|-----------------|---------|---------|----------|
| Lieu (21 juin) | Agadir | Toulon | La Baule |
| Nombre de DEM/j | 20 | 10 | 5 |
| Index UV | 7-10 | 5-6 | 3-4 |

Figure 20 : Critères d'appréciation de l'index UV [62]

Un index UV entre 7 et 10 correspond à un ensoleillement extrême, avec un nombre de DEM (dose érythémale minimale) par jour de 20. La dose érythémale minimale étant la quantité d'UVB nécessaire pour créer un coup de soleil, le risque de coup de soleil est élevé dans ces conditions.

➤ Evaluation du risque solaire global

Le risque solaire global est maximal pour un sujet de phototype clair, lors d'exposition sous Index UV élevé.

| Risque global | | Phototype | | |
|---------------|------|-----------|------------|------|
| | | 0-I | II-III -IV | V-VI |
| Index UV | 7-10 | VI | V | IV |
| | 5-6 | V | IV | III |
| | 3-4 | IV | III | II |

Figure 21 : Echelle de risque global [62]

Le risque individuel d'héliodermie dépend essentiellement de facteurs génétiques (phototypes clairs, prédisposition familiale) et de l'ensoleillement cumulé (vie courante + vacances + UV artificiels).

1-2 LE RAYONNEMENT LUMINEUX ARTIFICIEL

[29, 50]

Les UV artificiels sont présents dans notre environnement :

- utilisation de l'activité germicide des UVC (stérilisation).
- utilisation thérapeutique des UVB et/ou des UVA pour les dermatoses (PUVA thérapie, photothérapie UVB).
- émission d'UVB et/ou d'UVA par les arcs à souder, les photocopieuses, certains lasers et certaines sources d'éclairage (lampes halogènes, tubes fluorescents « néon »).

Mais la source étudiée ici, celle qui pose un problème de santé publique, se trouve dans les « solarium » : ce sont des établissements où l'on peut se soumettre à un rayonnement ultraviolet artificiel produit par des appareils de bronzage.

1-2-1 Fonctionnement d'une lampe UV

Les lampes UV sont le plus souvent constituées d'un tube de verre aux deux extrémités duquel est fixée une électrode (spirale en fil métallique). Le tube de verre est rempli de mercure gazeux. Lorsqu'on applique une tension électrique élevée entre les deux électrodes, des atomes de gaz excités par des électrons émettent un rayonnement ultraviolet.

Comme le niveau d'excitation d'un atome peut être plus ou moins élevé, le rayonnement émis peut lui aussi avoir une longueur d'onde variable. Le mercure gazeux fournit un spectre d'émission comportant des longueurs d'onde allant de l'UVC à l'UVA et à la lumière visible. En fonction de l'utilisation prévue, on recherche certains spectres d'émission, cela peut se faire au moyen d'enduits fluorescents, d'additifs dans le gaz ou de filtres.

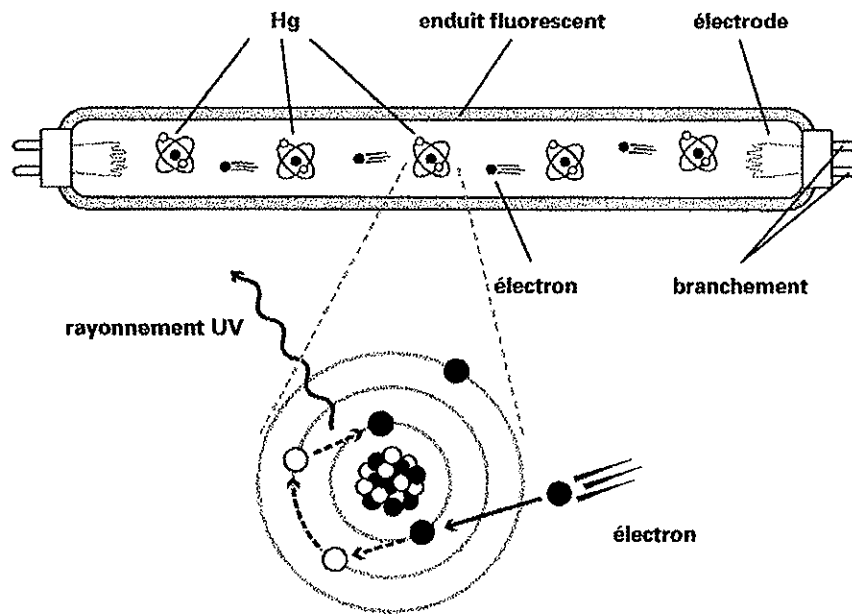


Figure 22 : Production de rayonnement UV par excitation d'atomes de mercure à l'intérieur d'une lampe UV [50]

1-2-2 Types de lampes utilisées et rayonnement produit

Les appareils de bronzage utilisent deux types de lampes UV :

- Les lampes « basse pression » en forme de tube (lampes fluorescentes), du même type que les « néons ».

L'irradiance UVA est proche de celle du soleil mais elles délivrent un rayonnement comportant 1 à 3 % d'UVB.
- Les lampes « haute pression » qui sont également utilisées pour les projecteurs.

Elles sont de très forte puissance, l'irradiation UVA correspond de 10 à 23 fois la quantité émise par le soleil.

Les appareils de bronzage les plus répandus sont les couchettes « sandwich » équipées de lampes à basse pression (20 à 60 lampes) qui éclairent le corps de tous les cotés, et de lampes à haute pression qui éclairent le visage.

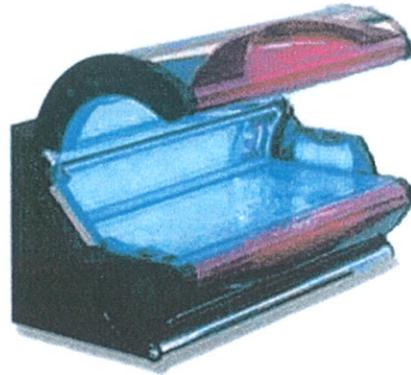


Figure 23 : Appareil de bronzage dit couchette « sandwich » [50]

Le spectre d'émission varie en fonction du type de lampe.

Toutes produisent cependant principalement des UVA (98-99 %) et un peu d'UVB (1-2%), mais pas d'UVC.

Dans le domaine spectral des UVB (280-320 nm), l'intensité du rayonnement produit par les appareils de bronzage utilisés en solarium est proche de celui du soleil, en revanche, dans celui des UVA (320-400nm), l'intensité est beaucoup plus forte que celui du soleil (*Fig. 24 et 25*).

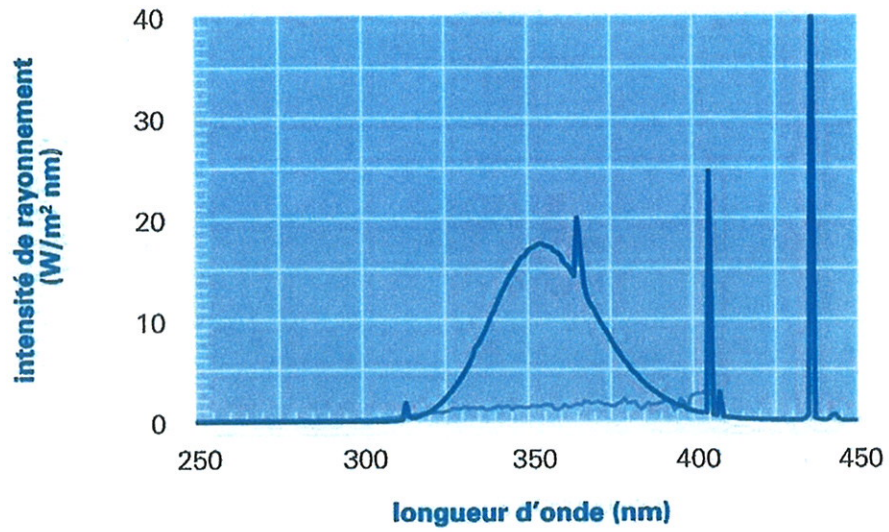


Figure 24 : Spectre d'émission typique d'une lampe à basse pression et spectre de la lumière solaire (gris) [50]

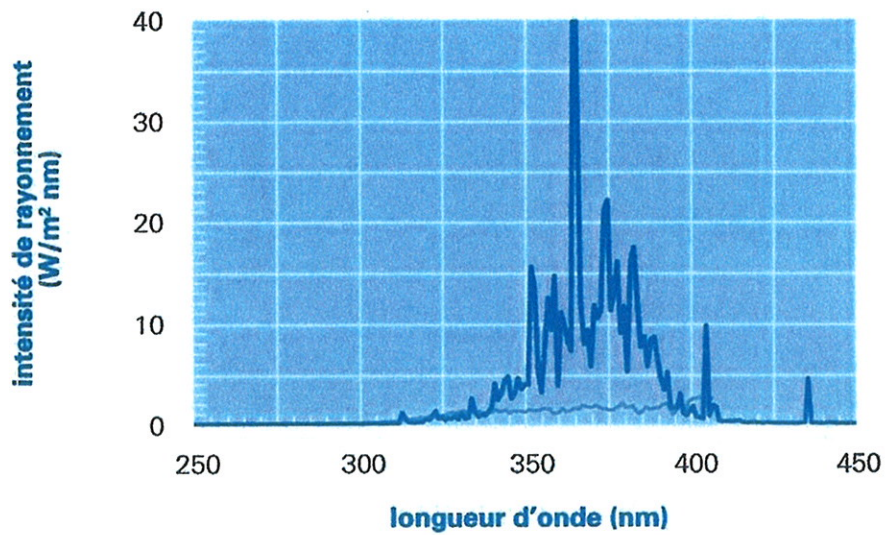


Figure 25 : Spectre d'émission typique d'une lampe à haute pression et spectre de la lumière solaire (gris) [50]

L'intensité du rayonnement dépend également de la puissance des lampes. Les lampes à basse pression ont généralement une puissance de 100 à 160 watts, les lampes à haute pression de 400 watts environ.

| | UV B (W/m ²) | UV A (W/m ²) |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Ensemble du corps (lampes à basse pression) | 1,5 – 3,5 | 200 - 350 |
| Visage (lampes à haute pression) | 0,2 - 4 | 250 - 550 |
| Soleil (juillet, à midi) | 3,1 | 56 |

Figure 26 : Intensités de rayonnement typiques d'appareils de bronzage et du soleil en été [50].

1-2-3 Nécessité d'une réglementation

Le solarium n'est en aucun cas une variante inoffensive du soleil.

Le bronzage en solarium représente une exposition supplémentaire au rayonnement UV dont nous allons voir les effets délétères.

Remarquons dès à présent que le rayonnement produit comporte une forte dominante d'UVA, qui joue un rôle prépondérant dans le vieillissement prématuré de la peau.

L'utilisation des appareils de bronzage UV constitue un problème de santé publique du fait de la profusion du nombre de modules d'irradiation (300 000 environ en France), du nombre de consommateur (7 % de la population française) et des effets délétères des UV sur la peau et l'œil.

Ainsi les appareils de bronzage UV mis à disposition du public sont réglementés (décret 97-197 du 30 mai 1997), de même que la formation du personnel (arrêté du 10 septembre 1997) et le contrôle technique des installations (arrêté du 9 décembre 1997).

1-3 LES EFFETS BIOLOGIQUES DU RAYONNEMENT LUMINEUX SUR LA PEAU [17, 29, 37, 46, 60]

Les réactions déclenchées au niveau de la peau par une exposition aux UV (solaires ou artificiels) s'échelonnent dans le temps. Elles sont classées en fonction de leur délai d'apparition en phénomènes précoces, phénomènes retardés, et effets à long terme.

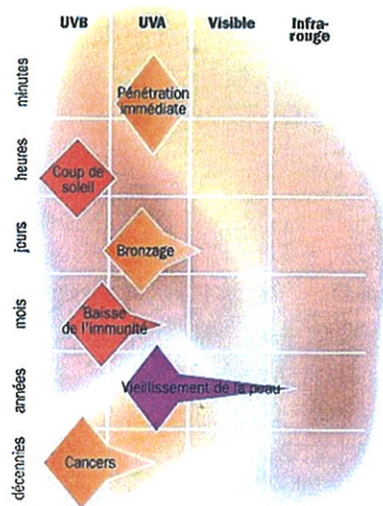


Figure 27 : Effets des UV selon la durée d'exposition [45]

1-3-1 Phénomènes précoces

Ils sont en général bénéfiques.

➤ Effet calorifique

La « chaleur » du soleil est due aux rayons IR qui pénètrent profondément dans la peau, provoquent une dilatation vasculaire (érythème immédiat) et une élévation de la température cutanée (insolation en cas d'exposition excessive).

➤ Action antirachitique

Le 7-déhydrocholestérol épidermique (d'origine alimentaire) est transformé, sous l'action des UVB, en vitamine D3 dont le métabolite actif intervient dans la régulation du métabolisme phosphocalcique.

➤ Pigmentation immédiate

Après une exposition aux UVA, les eumélanines présentes dans les mélanocytes et les kératinocytes subissent une photo-oxydation et une polymérisation, se traduisant par une pigmentation immédiate grisâtre. Ce phénomène est transitoire, responsable de la « bonne mine » du soir après une exposition au soleil ou en solarium, mais a disparu le lendemain et ne possède pas de qualité photoprotectrice.

➤ Action anti-dépressive

La photothérapie par la lumière visible est le traitement de référence de la « dépression saisonnière ».

1-3-2 Phénomènes retardés

➤ Erythème actinique ou « coup de soleil »

C'est une brûlure cutanée superficielle due à une surexposition solaire. Les UVB sont les plus érythématogènes. Cet érythème est induit par l'agression directe des UV sur les kératinocytes (altérations de l'ADN et des membranes lysosomiales) et les cellules endothéliales dermiques qui libèrent des substances entraînant une vasodilatation des capillaires sous-épidermiques, responsable d'érythème, œdème et douleur.

➤ Pigmentation retardée

Elle correspond au bronzage. C'est une mélanogénèse active qui débute 2 à 3 jours après l'exposition au soleil, atteint son maximum en 20 jours si les expositions sont répétées, et disparaît en 3 ou 4 semaines. Pour induire un bronzage, les UVA nécessitent des doses environ 1000 fois supérieures à celles qui sont nécessaires aux UVB pour produire le même effet. Ce bronzage plus ou moins intense selon le type de peau assure une photoprotection mélanique.

➤ Épaississement épidermique

A partir de la 48^{ème} heure il y a une augmentation des mitoses des kératinocytes qui va durer plusieurs jours sous l'effet surtout des UVB. Cela aboutit à un épaississement de l'épiderme qui augmente la photoprotection naturelle.

➤ Action immunologique

Les UV (surtout les UVB) peuvent induire une immunosuppression locale et systémique qui s'installe dans les heures qui suivent l'irradiation et qui est réversible en trois semaines environ. Cet effet serait à l'origine de pathologies cutanées (herpès), serait responsable de l'amélioration de certaines dermatoses (psoriasis), et jouerait un rôle dans la photocarcinogénèse humaine.

1-3-3 Effets à long terme

➤ Photovieillissement cutané

Il est lié exclusivement aux expositions solaires chroniques. Il résulte des effets cumulés et synergiques entre les UVB et les UVA. La participation des IR est limitée et controversée.

➤ Photocarcinogénèse

C'est la complication la plus sévère des expositions solaires prolongées.

Les effets mutagènes et cancérigènes des UVB sont connus de longue date mais ils ne participent que pour 65 % à la photocarcinogénèse, alors que les effets oncogènes des UVA ne sont reconnus que depuis quelques années et leur responsabilité estimée à 35 %.

La photocarcinogénèse se caractérise par trois types de lésions :

- des épithéliomas spinocellulaires qui proviennent de la transformation des kératoses solaires
- des épithéliomas basocellulaires
- des mélanomes malins

1-3-4 Bilan

| Effets favorables | Effets néfastes |
|---------------------------|-------------------------|
| Synthèse de la vitamine D | Erythème |
| Chaleur, énergie | Cancers |
| Photothérapie | Phototoxicité |
| Pigmentation | Photo-immunosuppression |
| | Photovieillissement |

Figure 28 : Récapitulatif des effets bénéfiques et délétères des UV sur la peau [64].

Si les effets bénéfiques des rayons UV sur l'organisme justifient les expositions solaires, celles-ci doivent cependant être modérées car tout dépassement d'un seuil personnel (lié avant tout au phototype de l'individu) s'accompagnera d'effets délétères, témoignant d'une amputation du « capital soleil » personnel.

CHAPITRE 2 : PHOTOBIOLOGIE ET PATHOGENIE DU VEILLISSEMENT ACTINIQUE

Les altérations tissulaires, séquelles d'expositions aiguës et chroniques aux rayons ultraviolets du soleil ou de sources de lumière artificielles, résultent d'une vaste gamme de réponses photobiologiques cellulaires.

Le rôle du rayonnement solaire dans la constitution des dommages caractérisant l'héliodermie a été démontré durant ces 20 dernières années, les travaux plus récents qui s'intéressent aux mécanismes impliqués dans la constitution des dégâts actiniques soulignent le rôle joué par les métalloprotéases matricielles et par le stress oxydatif généré par l'irradiation UV.

2-1 REACTIONS PHOTOCHEMIQUES [3, 60]

Le point de départ de toute réaction photobiologique cellulaire et tissulaire est l'absorption d'un photon (réaction primaire) par certaines molécules appelées chromophores.

L'évolution ultérieure (réaction secondaire) dépend de la nature, des propriétés et de l'environnement moléculaire.

2-1-1 Réaction primaire

L'interaction entre la lumière et la peau commence toujours par l'absorption d'énergie photonique par les chromophores.

En absorbant de l'énergie, ces molécules se transforment en un état activé, dit « excité » par modification de la distribution électronique.

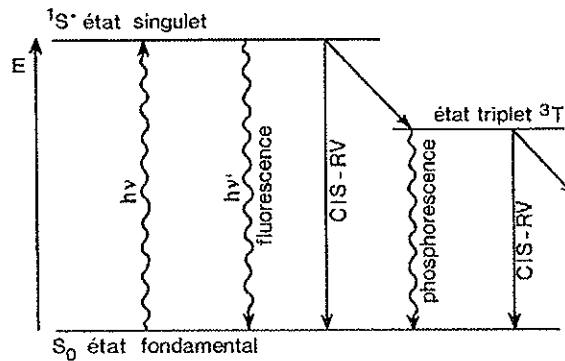


Figure 29 : Niveaux énergétiques potentiels d'une molécule [60].

L'énergie absorbée est très rapidement utilisée pour l'induction de réactions photochimiques ou elle est dissipée par fluorescence ou chaleur.

Seules les radiations absorbées peuvent avoir un effet photochimique (loi de Grothus-Draper), c'est une condition nécessaire mais non suffisante, un rayonnement absorbé pouvant n'avoir aucun effet photobiologique.

La quantité d'UV absorbée par un tissu donné est en général proportionnelle à la concentration et au coefficient d'absorption du chromophore endogène, qui a une bande d'absorption spécifique.

La peau comporte de nombreux chromophores absorbant des rayons UV (Fig. 30).

| | Spectre d'absorption |
|---------------------------|----------------------|
| ADN | 220-320 nm |
| Acide urocanique | 250-360 nm |
| Acides aminés aromatiques | 240-320 nm |
| Esters du rétinol | 260-380 nm |
| Mélanines | 250-700 nm |
| NADH, NADPH | 260-400 nm |
| Hémoglobine | 360-450 nm |
| Bilirubine | 300-530 nm |
| Flavines | 225-510 nm |
| Caroténoïdes | 300-500 nm |
| 7-dihydrocholestérol | 270-315 nm |

Figure 30 : Chromophores majeurs de la peau absorbant des rayons UV [3].

Les chromophores principaux de la peau absorbant des rayons UV sont le 7-dihydrocholestérol, l'acide urocanique et la mélanine. Ces trois molécules sont impliquées dans des réponses photobiologiques à la base des effets bénéfiques déjà cités.

Les chromophores les plus importants absorbant les rayons UVB (280-320 nm) sont des acides nucléiques de l'ADN et les acides aminés des protéines.

Parce que le rôle de l'UVB a longtemps été considéré comme essentiel, ses chromophores cellulaires ont fait l'objet de nombreuses études, et sont donc bien connus.

Les nombreux chromophores qui absorbent les rayons UVA (320-400 nm) sont plus difficiles à étudier car ils sont présents dans les cellules en concentration beaucoup plus faible que les protéines et les acides nucléiques.

En ce qui concerne les UVA, l'ADN et les protéines n'absorbant pas dans ce domaine spectral, il est admis que les dommages sont causés par des réactions photosensibilisées au sens chimique du terme avec la participation d'espèces oxygénées réactives.

2-1-2 Réaction secondaire

L'absorption d'énergie lumineuse confère au chromophore une réactivité chimique absente à l'état fondamental. On distingue deux types de réactions photochimiques : les réactions photochimiques directes et les réactions photosensibilisées.

➤ Réactions photochimiques directes

Dans le cas où seul le chromophore est impliqué, il peut s'agir d'un réarrangement moléculaire (passage réversible de la forme *Z* à la forme *E*, isomères configurationnels de l'acide urocanique *Fig. 10 p. 43*), d'isomérisation, de cyclisation ou de dégradation.

Dans le cas où le chromophore et une molécule de l'environnement sont impliqués, il peut s'agir de réaction d'addition (cyclo-addition des thymine de l'ADN).

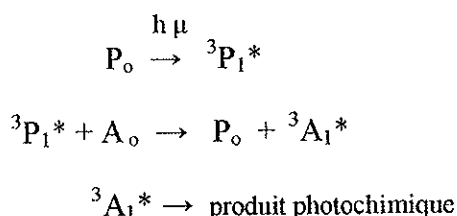
➤ Réactions photosensibilisées

Dans ce type de réaction, le chromophore est appelé photosensibilisateur, il n'est pas impliqué dans la réaction. Celle-ci ne se produit ni spontanément, ni en présence de lumière seule, mais en présence du chromophore activé. Celui-ci est restitué et peut à nouveau déclencher la réaction par absorption de nouveaux photons.

On distingue 2 mécanismes principaux :

- **Photosensibilisation par transfert d'énergie**

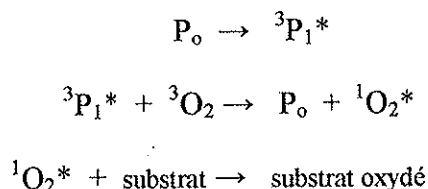
Elle peut être schématisée ainsi :



où P est le photosensibilisateur et A l'accepteur.

Le photosensibilisateur excité à l'état triplet (${}^3P_1^*$) en transférant son énergie à l'accepteur (A) retrouve son état fondamental (P_o).

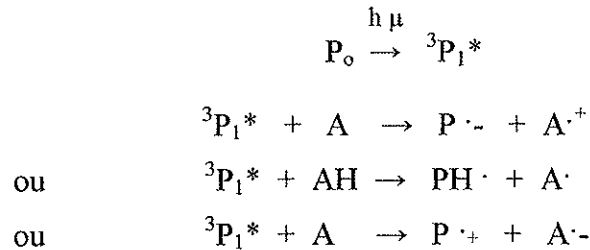
Un cas particulier de réaction photosensibilisée par transfert d'énergie est la **réaction photodynamique de type II** (photooxydation des lipides membranaires).



Dans ce type de réaction, le transfert d'énergie se produit entre le photosensibilisateur dans son état triplet (${}^3P_1^*$) et l'oxygène moléculaire dans son état fondamental (l'oxygène moléculaire est un des rares exemples où l'état fondamental est l'état triplet 3O_2). L'activation de l'oxygène conduit à la formation d'oxygène singulet activé, très réactif chimiquement ${}^1O_2^*$.

- **Photosensibilisation par transfert de charge ou d'atome d'hydrogène**

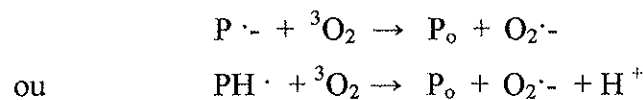
A l'état excité, le photosensibilisateur peut présenter des propriétés d'oxydo-réduction autorisant un transfert de charge avec un substrat ou le transfert d'un atome d'hydrogène.



Ces espèces $A \cdot$ $A \cdot^+$ $A \cdot^-$ sont susceptibles d'évoluer chimiquement, en particulier en présence d'oxygène moléculaire.

Cette oxydation photosensibilisée est la **réaction photodynamique de type I** (formation du cation radical de la guanine, base nucléique la plus sensible à ce processus).

Dans ce type de réaction, le photosensibilisateur peut être régénéré par réaction avec l'oxygène moléculaire pour donner le radical superoxyde ($O_2 \cdot^-$)



2-1-3 Conséquences

Ces réactions photochimiques produisent des modifications de la structure moléculaire des chromophores eux-même ou d'autres molécules ayant accepté l'énergie libérée par des chromophores. En conséquences, les activités métaboliques cellulaires peuvent être altérées soit directement par les produits photochimiques, soit indirectement par l'induction de processus enzymatiques et de réparation ou par la stimulation de l'expression de gènes.

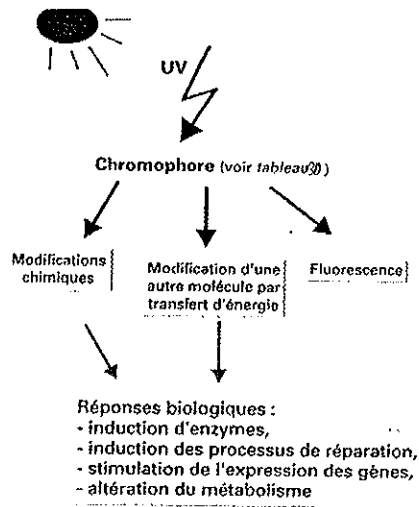


Figure 31 : Séquence d'événement résultant de l'absorption de rayons UV [3]

2-2 LES ESPECES REACTIVES DE L'OXYGENE

[4, 37, 40, 58, 59]

Les réactions photodynamiques que l'on vient d'étudier mettent en œuvre la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui vont se générer les unes à la suite des autres par réaction en chaîne.

Les espèces réactives comprennent :

- des radicaux libres oxygénés : anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)
radical hydroxyle (OH^{\cdot})

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules qui possèdent un électron non apparié sur leur orbitale externe. Cette particularité leur confère une très grande réactivité vis à vis des molécules environnantes.

- des molécules réactives non radicalaires :
peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
oxygène singulet (1O_2)

Lors d'irradiations solaires chroniques, il existe une surproduction d'ERO qui dépassent les systèmes de défense antiradicalaire, et qui vont réagir avec les constituants cellulaires (ADN, membranes, protéines).

2-2-1 Formation des ERO : réactions en chaîne

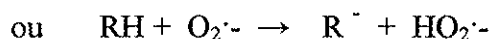
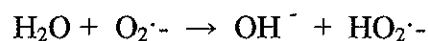
L'oxygène moléculaire (O₂) est indispensable à la vie. Il peut cependant devenir toxique lorsqu'il est présent en trop grande abondance dans notre environnement.

L'étude des réactions photodynamiques a permis de mettre en évidence :

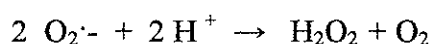
- la formation de l'anion superoxyde (O₂^{·-}) à partir d'oxygène moléculaire lors de la réaction photodynamique de type I.
- la formation de l'oxygène singulet (¹O₂) à partir de l'oxygène moléculaire lors de la réaction photodynamique de type II.

L'**anion superoxyde** est peu réactif biologiquement en lui-même, mais va promouvoir l'oxydation en formant d'autres espèces très réactives d'oxygène par différentes voies :

- par abstraction d'hydrogène et formation du très réactif hydroperoxyde HO₂^{·-}



- en prenant un 2^e électron, conduisant à O₂²⁻ puis au **peroxyde d'hydrogène** H₂O₂

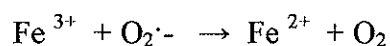
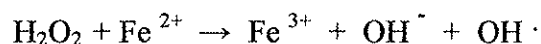


H₂O₂ peut réagir avec le fer ferreux Fe²⁺ conduisant alors à la réaction de Fenton.

H₂O₂ se décompose en OH⁻ (ion hydroxyde) et OH[·] (radical hydroxyle).

Le **radical hydroxyle** (OH[·]) est une espèce oxygénée extrêmement réactive, capable d'attaquer les structures organiques les plus stables.

La réaction de Fenton est entretenue par l'anion O₂^{·-}

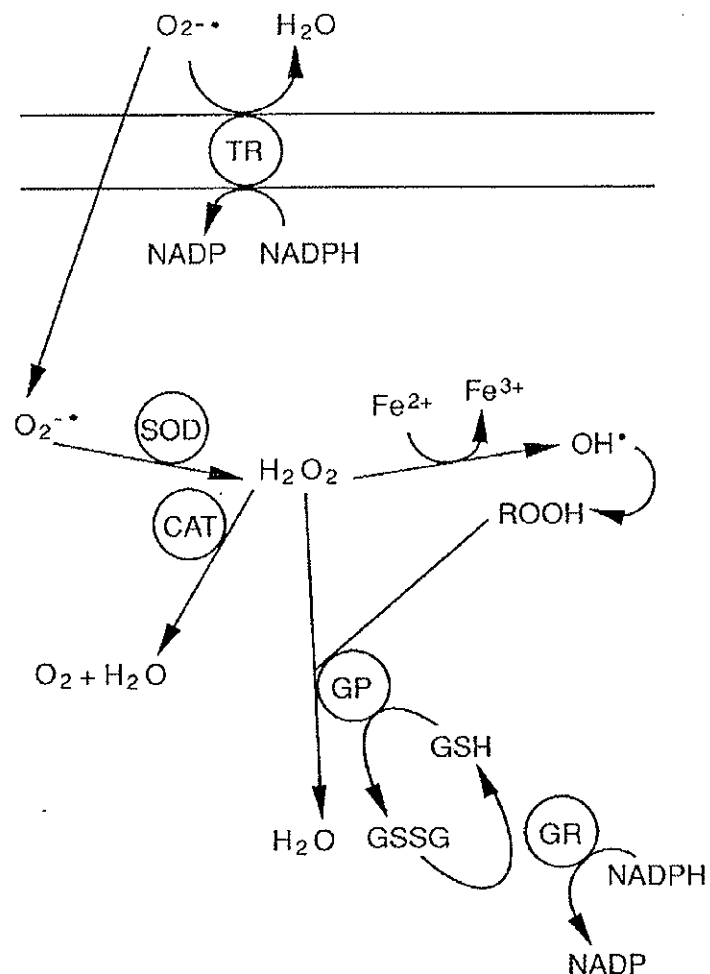


2-2-2 Systèmes de défense anti-radicalaires [48]

La superoxyde dismutase, dont il existe plusieurs formes (Cu-Zn SOD cytosolique et Mn SOD mitochondriale), assure la destruction rapide du radical superoxyde et sa transformation en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).

A son tour, H_2O_2 peut-être détruit par la catalase et la glutathion-peroxydase, enzyme contenant un atome de sélénium qui peut également interrompre la propagation radicalaire en réduisant les hydroperoxydes lipidiques.

Une autre enzyme, la thiorédoxine-réductase, présente dans les membranes des cellules épidermiques, jouerait un rôle protecteur important.



TR = thiorédoxine réductase, SOD = superoxyde dismutase, GP = glutathion peroxydase
GR = glutathion réductase, CAT = catalase

Figure 33 : Systèmes enzymatiques de défense anti-radicalaire [48]

A coté de ces systèmes enzymatiques spécifiques, des substances de faible poids moléculaire, présentes dans les tissus, contribuent à piéger les radicaux libres ; c'est le cas du tocophérol (vitamine E), du glutathion, de l'acide urique, des acides aminés soufrés...

Par ailleurs, dans la peau, la mélanine joue non seulement un rôle de filtre, mais aussi de piégeur de radicaux.

Lorsque les systèmes de défense anti-radicalaire sont dépassés ou présentent une activité diminuée, les radicaux libres réagissent avec les structures biologiques, les altèrent et induisent des lésions diverses.

2-2-3 Cibles principales des ERO [29, 37, 60]

Les ERO sont des molécules extrêmement réactives dont les altérations secondaires au stress oxydatif vont modifier les fonctions biologiques dans lesquelles elles sont impliquées.

Les molécules atteintes préférentiellement sont celles ayant une structure cyclique aromatique ou possédant de nombreuses doubles liaisons.

- L'**acide désoxyribonucléique (ADN)** est la cible la plus importante car les dommages de l'ADN vont retentir sur la division cellulaire et sur l'ensemble des synthèses cellulaires.

Les cassures de brins d'ADN sont responsables de modifications de l'expression du matériel génétique avec risque de mutations.

Les dommages aux bases portent essentiellement sur les pyrimidines et plus particulièrement la thymine.

- Les **protéines** contenant une grande quantité d'acides aminés aromatiques sont particulièrement susceptibles d'être endommagées par l'irradiation (tryptophane, tyrosine, histidine, cystéine). L'absorption de photons modifie la structure tertiaire (rupture de ponts de sulfure). Les protéines sont dénaturées avec perturbations de leur activité.

- Les **lipides insaturés des membranes cellulaires** constituent une autre cible. La lipoperoxydation des acides gras insaturés entraîne une inactivation des récepteurs membranaires, une rupture des membranes avec libération de médiateurs impliqués dans l'inflammation (cytokines) et de produits mutagènes.

Lors d'exposition UV, les ERO sont formés en trop quantité et dépassent les capacités des systèmes de défense, causant des dégâts au niveau de ces cibles.

2-3 RÔLE PATHOGENIQUE DU RAYONNEMENT UV DANS LE PHOTOVIEILLISSEMENT [1, 3, 7, 40, 42]

Les radiations UV sont responsables d'effets cellulaires délétères, en créant des dommages :

- Soit par effet direct pour les UVB, lié à l'absorption des photons par l'ADN nucléaire, les acides ribonucléiques (ARN), les membranes intracellulaires et cytoplasmiques, les protéines et les enzymes.
- Soit par effet indirect par l'intermédiaire des ERO dont la production excessive conduit à un stress oxydant intense. On pense aujourd'hui que ce stress oxydatif, et en particulier celui induit par les UVA, joue un rôle essentiel dans la pathogénie de l'héliodermie.

2-3-1 Rayonnement UVB

Le rayonnement UVB (280-320 nm), dont l'énergie est directement absorbée par l'ADN, induit principalement des modifications des bases pyrimidiques.

Il peut aussi générer des ERO.

- **Effets sur l'ADN [3, 7]**

Les réactions photochimiques que les UVB induisent dans l'ADN impliquent essentiellement l'excitation des bases nucléiques, et principalement les bases pyrimidiques (thymine et cytosine).

Le photoproduit majeur est un dimère de type cyclobutane entre deux molécules de thymine. Ces dimères se forment par cycloaddition des doubles liaisons C5-C6 de deux bases pyrimidiques adjacentes d'une même chaîne de l'ADN.

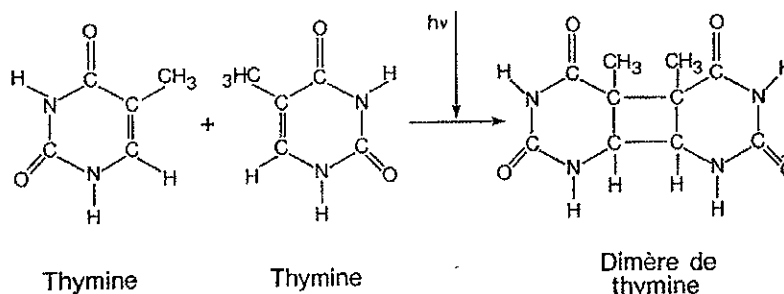


Figure 34 : Réaction de dimérisation entre 2 molécules de thymine adjacentes [60]

Le niveau de ces photoproduits dans l'ADN cellulaire est de l'ordre de une lésion pour 10^7 bases normales par $J.m^{-2}$.

Il s'ensuit une torsion de la molécule pouvant interférer sur le processus de transcription de l'ADN à travers lequel l'activité métabolique générale de la cellule est contrôlée.

Les bases pyrimidiques excitées peuvent réagir avec des molécules variées, elles-mêmes excitées par l'irradiation (par exemple un psoralène) pour former un produit de photo-addition.

- **Effet sur les protéines [3]**

Les protéines, comme on l'a vu, peuvent être la cible d'ERO par réaction photochimique de chromophores faisant partie de leur composition.

Dans l'élastine et le collagène du derme, il y a des acides aminés naturels en liaison interchaîne, qui absorbent des rayons autour de 300 nm et se comportent ainsi comme chromophores.

Le tryptophane absorbe à 290 nm, c'est l'acide aminé le plus susceptible d'une oxydation photo-induite par les UVB.

- **Effet sur les membranes [3]**

On observe une oxydation de lipides non saturés après exposition de tissus à des rayons UVB.

L'absorption directe des rayons UVB peut se voir dans des lipides contenant deux ou plusieurs liaisons doubles non conjuguées.

Les ERO générés par les UVB entraîne par ailleurs une peroxydation lipidique.

2-3-2 Rayonnement UVA [39, 57]

Les UVA pénètrent profondément dans la peau, jusqu'au derme, où ils exercent leur action principale. Le stress oxydatif induit par les ERO, et la synthèse de métalloprotéinases matricielles jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de l'héliodermie.

- **Dégradation de l'ADN par photosensibilisation [3]**

Les cibles principales de la photosensibilisation de **type I** (transfert d'électron ou d'atome d'hydrogène) dans l'ADN sont les bases.

Les bases les plus sensibles à ce mécanisme sont les purines, et notamment la guanine qui possède le potentiel d'oxydation le plus bas.

Elles subissent une réaction d'oxydation à un électron et donnent leur cation radical, qui peut ensuite réagir avec l'eau ou se déprotoner.

Le cation radical de la guanine peut se déprotoner en un radical neutre oxydant qui réagit lentement avec l'oxygène pour produire une base modifiée de type imidazolone.

De manière compétitive, le cation radical de la guanine peut s'hydrater, uniquement dans l'ADN, en un radical 8-hydroxy-7-guanyle réducteur, qui est converti en un dérivé de type formamidopyrimidine (FapyGua) par réduction ou en 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoGua) par oxydation.

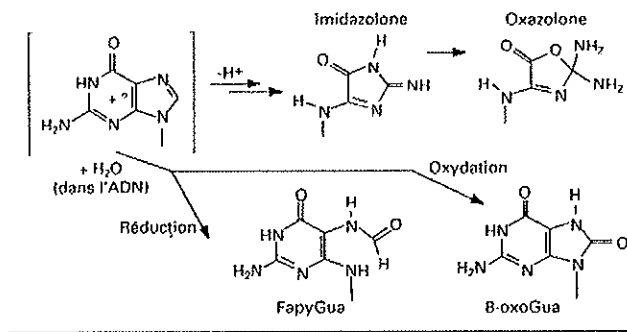


Figure 35 : Structure des produits issus du cation radical de la guanine [3].

Dans le cas d'une photosensibilisation de **type II**, une espèce réactive non radicalaire de l'oxygène est produite, l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) qui réagit spécifiquement avec la base guanine par une addition. Il se forme un endoperoxyde qui conduit par réduction à la formation de 8-oxo-4,8-dihydro-2'-désoxyguanosine (8-oxodGua).

La 8-oxoGua est 20 fois plus réactive avec $^1\text{O}_2$ que la guanine. La formation de produits d'oxydation de la 8-oxoGua est sans doute à l'origine des coupures de la chaîne nucléotidique dans l'ADN exposé à $^1\text{O}_2$.

La **8-oxodGua** est produite par les réactions de photosensibilisations de type I et de type II, mais aussi par les radicaux hydroxyles (OH^\cdot). La contribution du radical hydroxyle aux dommages oxydatifs induits par le rayonnement UVA peut être expliquée par une augmentation de la concentration intracellulaire en fer.

Le rayonnement UVA induit un stress oxydant majoritairement via des mécanismes de photosensibilisation de type II.

Les dommages dans l'ADN concernent l'ADN nucléaire bien sûr, mais il faut aussi prendre en considération **les lésions de l'ADN mitochondrial** [1, 7]. Certains radicaux libres oxygénés, plus particulièrement l'oxygène singulet, interviendraient directement dans les altérations de l'ADN mitochondrial. Ces lésions non réparées conduiraient à un blocage de la transcription et à une production réduite d'ARN messager et de protéines mitochondriales. L'absence de production protéique dans les mitochondries pourrait conduire à une perte d'expression des enzymes de la chaîne de transport d'électrons, à une diminution de la phosphorylation oxydative, à une augmentation de la production d'ERO et pourrait déclencher ainsi un vieillissement précoce des cellules.

- **Effets sur les protéines et les membranes**

Les ERO générées par les UVA, induisent comme l'ensemble des ERO, une oxydation des protéines.

Dans l'hyperplasie des fibres élastiques, typiques de l'élastose solaire, on a observé après irradiation avec des rayons UVA, une modification de l'élastine par accumulation de N-(carboxy-méthyl)lysine, un produit de glycoxydation induit par atteinte oxydative de protéines tissulaires.

Les membranes cellulaires sont une cible particulièrement importante du stress photooxydant induit par les UVA.

L'oxygène singulet est impliqué dans la peroxydation radicalaire des lipides insaturés.

L'irradiation UVA stimule la phospholipase A2 qui induit la synthèse d'acide arachidonique à partir de phospholipides membranaires. Les chromophores impliqués ne sont pas connus, mais on sait que les produits du métabolisme de l'acide arachidonique par les cyclo-oxygénases sont impliqués dans le photovieillissement.

La photo-oxydation des membranes est un facteur important dans le photovieillissement.

- **Synthèse de métalloprotéinases [1, 42]**

Les UV entraînent l'expression et la sécrétion de métalloprotéinases matricielles (MMP pour *matrix metalloproteinase*) qui interviennent dans la dégradation de différents composants de la matrice extracellulaire dermique.

La famille des MMP est composée de plus de 20 endopeptidases, dénommées soit par un nom descriptif, soit par un numéro.

Malgré une certaine spécificité des substrats, les spectres protéolytiques des différentes MMP sont assez larges et se recouvrent, ce qui permet la dégradation de l'ensemble des composants de la matrice extracellulaires.

Les MMP peuvent être classées en six groupes d'après leurs différences structurales.

| Groupe | Dénomination | Spectre protéolytique |
|--|-------------------|--|
| Les matrilysines | MMP-7 | Fibronectine |
| | MMP-26 | Gélatine |
| Les collagénases interstitielles | MMP-1 | Collagène fibrillaire (I,II,III et VII) |
| | MMP-8 | |
| | MMP-13 | |
| Les stromélysines | MMP-3 | Glycoprotéines et Protéoglycanes |
| | MMP-10 | Collagène IV et Elastine |
| Les gélatinases | MMP-2 | Collagène interstitiel dénaturé (gélatine) |
| | MMP-9 | Collagène IV et V |
| Les métalloprotéinases transmembranaires | MMP-14 -15 -16 | Activation protéolytique des autres MMP |
| | -17 -24 -25 | |
| Groupe hétérogène | MMP-12 | Elastine |
| | -18 -19 -20 -21 - | Rôles imprécis |
| | 22 -27 -28 | |

Figure 36 : Classification et rôle des métalloprotéinases [42].

Les UV et les radicaux libres stimulent les gènes codant pour la synthèse des métalloprotéinases au sein du derme et de l'épiderme : collagénase, gélatinase, stromélysine 1. Ces enzymes sont fortement impliquées dans la dégradation du collagène dermique.

Les UVA induiraient une stimulation directe de la synthèse de métalloprotéinase MMP-1 (collagénase humaine intersticielle) alors que les radicaux libres oxygénés induiraient la synthèse de MMP-2 (collagénase de type IV).

Physiologiquement, leur activité est limitée par des inhibiteurs des métalloprotéinases (TIMP *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*), dont le taux diminue avec l'âge. La dégradation du collagène dermique est donc plus importante en peau héliodermique qu'en peau photoprotégée à âge égal.

2-3-3 Conclusion

La peau est concernée au premier plan par les réactions radicalaires, du fait des agressions de l'environnement, particulièrement par les photons UVB et surtout UVA, capables de générer des ERO toxiques pour les cellules épidermiques et dermiques.

L'absence physiologique de superoxydes dismutases (enzymes-clés de la défense antiradicalaire) dans le derme explique que les fibroblastes, les fibres élastiques et collagènes captent directement les radicaux libres, au prix de dégradations cumulatives (élastose).

CHAPITRE 3 : MANIFESTATIONS HISTOLOGIQUES ET CLINIQUES

L'exposition solaire chronique joue un rôle déterminant dans l'accélération des processus de sénescence : les UV ont une action spécifique, différente de celle du vieillissement physiologique. Cela implique que le vieillissement cutané photoinduit a des caractéristiques histologiques et manifestations cliniques qui lui sont propres et qui sont différentes de celles observées lors du vieillissement chronologique.

3-1 ASPECT HISTOLOGIQUE

3-1-1 Etudes animales [7, 14, 32, 40]

Kligman a développé, au début des années 1980, un modèle murin particulier adapté à l'étude de l'héliodermie.

Ce modèle animal de référence représenté par la souris *hairless* *skh-1* a permis, depuis les années 1980, d'étudier les effets histologiques de l'irradiation ultraviolette chronique et de montrer que les modifications observées chez la souris sont similaires à celles observées en peau humaine chroniquement insolée.

Les souris *hairless* sont irradiées trois fois par semaine pendant 30 semaines avec une dose d'UVB équivalente à 6 DEM (Dose érythémateuse minimale).

Leur peau est épaissie avec augmentation des fibres élastiques qui sont éparées, épaissies et fragmentées, et des glycosaminoglycanes. Il existe un infiltrat de cellules inflammatoires et le collagène paraît écrasé par le matériel élastosique abondant.

Le rayonnement UVA entraîne des lésions similaires mais s'étendant plus profondément dans le derme pour des doses 1000 fois supérieures.

Les doses d'irradiation utilisées dans ces expérimentations (UVB 5,6 J/cm² , UVA 3000 J/cm²) sont proches de celles que nous pouvons recevoir lors d'exposition solaires puisque 1 heure d'exposition au soleil à midi à la latitude 40° nord fournit 10 J/ cm² d'UVA ; après 4 ans d'exposition durant l'été seulement, on peut facilement obtenir 3000 J/cm².

3-1-2 Altération du derme [40, 48]

Les plus importantes modifications histologiques liées à l'exposition solaire chronique siègent au niveau du derme et témoignent des événements moléculaires et biochimiques qui concernent les fibroblastes, les composants de la matrice extracellulaire et le réseau vasculaire.

L'altération histologique caractéristique du vieillissement photo-induit est représentée par l'élastose solaire, qui correspond à l'accumulation de tissu élastique dystrophique. La dégénérescence élastique (élastose) siège initialement dans le derme papillaire, puis dans le derme réticulaire moyen et profond. Les fibres élastiques apparaissent nombreuses, épaisses, fragmentées et s'enchevêtrent pour former des mottes de matériel amorphe et granuleux responsables de l'aspect citrin de la peau.

Associée à la dégénérescence élastique, il existe une dégénérescence basophile des fibres de collagène.

La substance fondamentale est marquée par une élévation des teneurs en macromolécules, protéoglycanes et glycosaminoglycanes (acide hyaluronique). Leur déposition quasi exclusive sur les masses élastiques du derme superficiel et la mise en évidence d'altérations de leur taille et de leur structure pourraient expliquer que les glycosaminoglycanes des zones photo-exposées n'assurent pas leur fonction d'hydratation normale conduisant à l'aspect sec et rugueux de la peau chroniquement insolaire.

L'infiltrat inflammatoire dermique, qui est abondant aux premiers stades de l'héliodermie, tend à disparaître dans les lésions évoluées.

Les capillaires dermiques sont raréfiés, dilatés par endroits, les parois vasculaires sont épaissies initialement, affinées secondairement.

On note également en peau photoexposée, une diminution du nombre de glandes sudorales et une hyperplasie des glandes sébacées, nette au niveau du visage, avec cependant une diminution de leur excrétion.

3-1-3 Altération de l'épiderme [7, 40, 48, 53]

A un stade précoce, l'épiderme est épaissi et présente quelques aspects dysplasiques avec atypies nucléocytoplasmiques, perte de la polarité des kératinocytes et augmentation de la mélanogénèse. A des stades plus évolués, l'épiderme est souvent aminci et les aspects cellulaires atypiques se majorent.

Les mélanocytes sont irrégulièrement répartis le long de la membrane basale et les mélanosomes irrégulièrement distribués par les kératinocytes. Aux stades précoces, ils sont jusqu'à 2 fois plus nombreux en zones photoexposées et leur fonction de mélanisation est perturbée. En revanche, à des stades plus avancés de dégâts actiniques, leur nombre diminue, ainsi que leur fonction de pigmentation.

Le nombre de cellules de Langherans est diminué de moitié et leur fonction est affectée.

La jonction dermoépidermique est épaissie, aplatie, avec perte des papilles dermiques.

Dans l'héliodermie, la présence de matériel élastosique abondant compromet par ailleurs l'oxygénation et le transfert normal des micronutriments, entretenant et aggravant de ce fait les dégâts actiniques.

3-1-4 Comparaison histologique avec le vieillissement chronologique [5]

Contrairement à ce qu'affirmaient des notions établies au début du XX^e siècle, on sait aujourd'hui que le soleil n'est pas un simple accélérateur du vieillissement cutané. Le soleil fait vieillir la peau différemment.

Il imprime ses propres changements à la structure du revêtement cutané et il donne aux différentes cellules (kératinocytes et mélanocytes de l'épiderme) des potentialités d'évolution vers la cancérisation que ne provoque pas le simple vieillissement intrinsèque.

| | Vieillesse physiologique | Héliodermie |
|----------------------------------|--|---|
| Stratum corneum | épaisseur normale | hétérogène |
| Epiderme | | |
| Epaisseur | ↓ | ↑ puis ↓ aux stades ultimes |
| Capacités prolifératives | ↓ | ↑ |
| Kératinisation | inchangée | inchangée |
| Structure d'ensemble | peu modifiée | hétérogène atypies cellulaires |
| Jonction dermoépidermique | affaissée perte des papilles | affaissée perte des papilles |
| Derme | | |
| Collagène | pontage par glycation | ↓ et structure altérée |
| Elastine | quantité ↑ et ↓ après 70 ans diamètre ↑ fragmentée | quantité ↑↑ dystrophique (élastose solaire) |
| Glycosaminoglycanes | ↓ | ↑ |
| Fibroblastes | quantité ↓ activité ↓ | altérés activité perturbée |
| Structure d'ensemble | élastolyse des fibres verticales pas d'inflammation peu de modifications | élastose infiltrat inflammatoire |
| Microcirculation | ↓ | dilatée (inflammation) |

Figure 37 : Comparaison des modifications structurales des vieillissements chronologique et actinique [7, 47, 48].

Le vieillissement cutané actinique est très différent et indépendant du vieillissement cutané intrinsèque :

- dans le vieillissement actinique, existe une augmentation du matériel élastotique, mais ce matériel ne correspond pas à des fibres élastiques fonctionnelles,
- dans le vieillissement intrinsèque, on retrouve une diminution et une fragmentation des fibres élastiques normales et fonctionnelles.

L'étude détaillée des modifications histologiques de la peau sous l'action des UV permet de mieux comprendre l'origine des effets macroscopiques observés au niveau cutané.

3-2 MANIFESTATIONS CLINIQUES [8, 23, 40, 48, 54]

Les effets du rayonnement actinique s'expriment par définition au niveau des zones chroniquement exposées au rayonnement solaire.

Les différentes régions du corps sont inégales devant l'exposition.

Pour 100 % reçus au vertex, les épaules et le dos du pied reçoivent 80 %, et les parties verticales environ 50 % [60].

Les manifestations cliniques caractéristiques siègent essentiellement au niveau du visage, du cou, du dos des mains et des avant-bras, et avaient déjà été notées au XIX^e siècle chez les paysans et les marins.

On estime que 80 % du vieillissement du tégument facial est attribuable à l'exposition solaire.

3-2-1 Description des lésions

L'exposition solaire chronique fait apparaître une peau épaissie, rugueuse, de coloration jaunâtre dite citrine.

Les aspects cliniques sont le résultat de lésions épidermiques, de lésions des annexes et de lésions dermiques souvent intriquées.

➤ Lésions de l'épiderme

- Atrophie épidermique

L'atrophie épidermique, quand elle existe, touche surtout les avant-bras et le dos des mains. Dans cette zone de microtraumatismes réguliers, on observe des macules purpuriques à bords irréguliers, de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre : c'est le **purpura de Bateman**. Coexistant avec ces macules purpuriques, on note des lésions d'allure cicatricielle, blanchâtres, aux contours irréguliers : les **pseudocicatrices stellaires de Colomb** (*Photo 8*).

- Hypertrophie et dystrophie épidermiques

L'hypertrophie et les dystrophies épidermiques s'expriment dans les **kératoses actiniques**. Bien que ne faisant pas partie de la définition stricte de l'héliodermie (regroupant les manifestations cutanées bénignes imputables à l'exposition solaires chronique), elles méritent cependant d'être connues compte tenu de leur fréquence, de leur déterminisme commun avec l'héliodermie (UV) et de leur caractère précarcinomateux.

- Lésions hyperpigmentées

Un certain nombre de lésions cutanées peuvent être hyperpigmentées : kératoses actiniques, **verrues séborrhéiques**... Cette hyperpigmentation est liée à la présence de mélanocytes dans la lésion, ou à l'augmentation de la charge kératinocytaire en mélanine.

- Tâches pigmentaires

Les tâches pigmentaires sont fréquentes et témoignent des altérations des mélanocytes : il s'agit d'hyper- ou d'hypo-pigmentation.

○ Lentigos solaires

La peau héliodermique présente, particulièrement au visage et au dos des mains, des macules hyperpigmentées, mélaniques, aux bords irréguliers, de taille et couleur

variables (marron clair à foncé) : les **lentigos solaires ou séniles** (*Photo 2*). Ils sont très fréquents, on les rencontre chez plus de 90 % des Caucasiens de plus de 70 ans. Ils témoignent d'une hyperactivité des mélanocytes. Ces tâches pigmentaires banales et bénignes ne devront pas être confondues avec le lentigo malin ou mélanose de Dubreuilh dont l'évolution et le pronostic non traité sont tout autres.

- Ephélides

Les **éphélides** sont de petites macules brunes, réparties surtout sur le visage et le dos des mains. Leur taille est de quelques millimètres, elles peuvent être arrondies, ovalaires ou angulaires, et leurs contours irréguliers sont nets. Elles foncent après exposition solaire, mais ne sont jamais très noires, ce qui les différencie des lentigos.

- Hypomélanose idiopathique en gouttes

A l'inverse, l'**hypomélanose idiopathique en gouttes** des membres inférieurs (*Photo 7*) se manifeste par des macules dépigmentées, arrondies, de 1 à 15 mm de diamètre, bien limitées. Elles siègent en particulier à la face antérieure des jambes et des cuisses, et aux bras. Elles sont plus fréquentes chez la femme, apparaissent en général avec l'âge, et sont souvent le témoin d'expositions solaires trop répétées. Ces lésions sont asymptomatiques, sans aucune tendance à la repigmentation.

➤ Lésions des annexes

Les **adénomes sébacés dits séniles** correspondent à une hyperplasie des glandes sébacées constituée de multiples papules jaunes, molles, ombiliquées en leur centre, siégeant sur le visage et le décolleté.

L'**élastoïdose à kystes et comédons de Favre et Racouchot** (*Photo 5*) se forme par atteinte des follicules pilosébacés. Elle se rencontre au niveau des régions temporales, sur le pourtour des yeux et sur les joues, principalement chez l'homme, et semble-t-il surtout chez le fumeur. L'aspect est celui de kystes et gros comédons pigmentés, groupés en nappe, surmontant des zones particulièrement élastosiques, de manière bilatérale et symétrique.

➤ Lésions du derme

L'élastose se traduit cliniquement par l'apparition de ridules puis de rides profondes. Les **rides profondes** (*Photo 2 et 6*) des zones photoexposées ne disparaissent pas à l'étirement transversal. Elles sont particulièrement nettes au niveau des joues, surtout chez les femmes, où elles confèrent un aspect réticulé parfois important.

La **peau citréine de Milian** (*Photo 1*) se traduit sur les reliefs du visage et du cou par une peau épaisse, jaune clair, marquée de dépressions qui correspondent aux orifices folliculaires dilatés. La couleur jaune citron est secondaire à l'accumulation de matériel élastosique dans le derme.

Au niveau de la nuque, la peau élastosique est parfois très épaisse, jaunâtre, parcourue de rides très profondes, donnant un aspect quadrillé (losanges à grand axe horizontal) : c'est la **nuque rhomboïdale de Jadassohn** qui est commune chez les agriculteurs et les jardiniers.

Certains sujets, particulièrement ceux de phototype clair, présentent des **télangiectasies** importantes avec aspect de couperose (*Photos 6*).

L'**érythrosis interfollicularis coli de Leder** (*Photos 3 et 4*) est fréquente après 40 ans. Elle siège sur les faces latérales du cou, remonte derrière la mandibule mais s'arrête devant le pavillon de l'oreille. En avant elle respecte toujours la zone naturelle à l'ombre de la pointe du menton. Elle se manifeste par des petites papules folliculaires turgescents, délimitées par un entrecroisement de sillons, sur un fond érythrosique parfois télangiectasique. Les faces latérales du cou prennent alors un aspect de « peau de poulet déplumé ».

Le **pseudo-colloid milium** est rare et son origine est discuté. Ce sont des papules jaunâtres d'allure translucide, siégeant au front.

Photo 1 : Peau citréine épaisse (*CHU Fort de France*)



Photo 2 : Rides profondes et lentigos solaires (*CHU Fort de France*)



Photo 3 : Erythrosis interfollicularis coli (*CHU Fort de France*)



Photo 4 : Erythrosis interfollicularis coli (*CHU Fort de France*)



Photo 5 : Elastoïdose à kystes et comédons de Favre et Racouchot



Photo 6 : Rides profondes et télangiectasies (CHU Fort de France)



Photo 7 : Hypomélanose idiopathique en gouttes

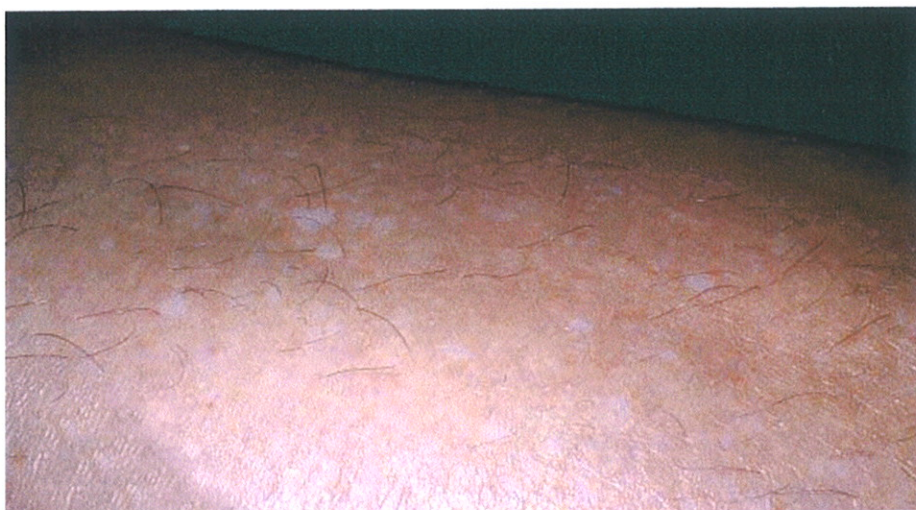
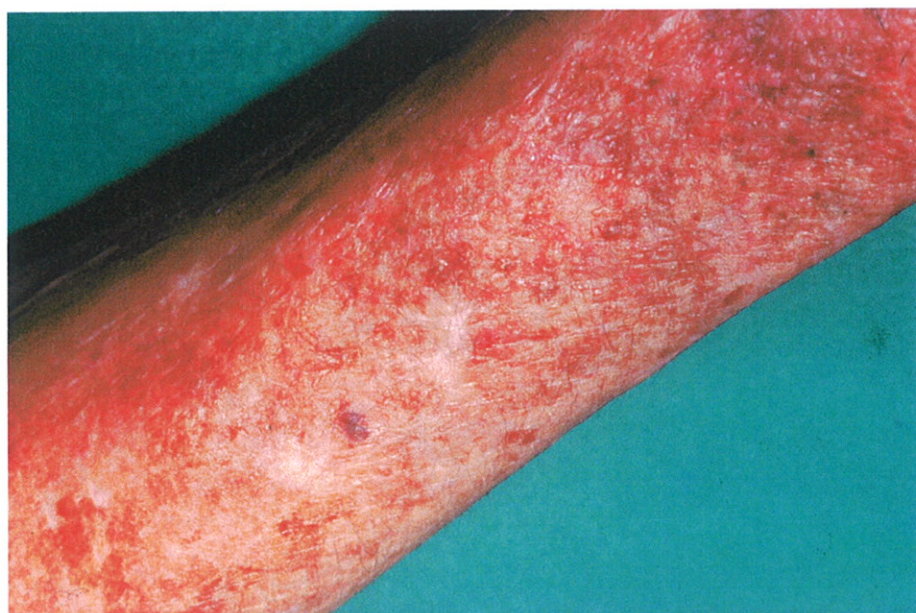


Photo 8 : Pseudocicatrices stellaires (*CHU Fort de France*)



3-2-3 Classification de Glogau [24]

Une estimation du degré d'héliodermie peut être faite, selon la classification de Glogau, en quatre groupes :

- groupe I (héliodermie légère, généralement de 28 à 35 ans) :
quelques fines ridules, peau ne nécessitant pas de maquillage
- groupe II (héliodermie modérée, de 35 à 50 ans) :
quelques lentigos et kératoses superficielles, rides d'expression autour des yeux et de la bouche, maquillage léger nécessaire
- groupe III (héliodermie importante, de 50 à 65 ans) :
kératoses actiniques, peau jaunâtre avec dyschromies et télangiectasies, rides permanentes, maquillage couvrant
- groupe IV (héliodermie sévère, généralement au-delà de 60 ans) :
kératoses nombreuses et cancers cutanés, rides généralisées, relâchement cutané important, absence de tenue du maquillage

C'est un classement schématique : sur une même personne, certaines zones anatomiques sont parfois plus marquées que d'autres, et dans un même groupe, selon l'hérédité et le type de peau, certains aspects de l'héliodermie prédominent.

3-2-4 Comparaison clinique avec le vieillissement chronologique

[5, 19, 48]

Il est souvent difficile de faire la part précise des altérations dues au vieillissement intrinsèque ou au vieillissement extrinsèque.

| Vieillessement physiologique | Héliodermie |
|--|--|
| Atrophie cutanée Sécheresse Xérose | Epaississement Rugosité |
| Perte d'élasticité | Laxité cutanée |
| Ridules et rides Rides d'expression | Rides profondes |
| Altération de la vascularisation Pâleur | Coloration jaunâtre de la peau Tâches pigmentaires Télangiectasies |
| | <i>Aspects cliniques classiques :</i> - peau citréine de Milian - nuque rhomboïdale - érythrosis interfollicularis coli - élastoïdose à kystes et comédons |

Figure 38 : Comparaison clinique des vieillissements chronologique et actinique [19].

3-2-5 Conclusion

L'ensemble de ces lésions actiniques reflète les altérations dermoépidermiques liées à l'exposition solaire chronique mais elles varient considérablement d'un sujet à un autre. Les différences inter-individuelles de la sévérité des signes du photovieillissement sont très grandes, même pour des personnes de même âge et de même phototype. Cela témoigne d'un terrain génétique plus ou moins prédisposant à la survenue d'une héliodermie, et explique la grande difficulté pour la réalisation d'études contrôlées sur le vieillissement cutané.

TROISIEME PARTIE :

PREVENTION,

CORRECTION ET

CONSEILS A L'OFFICINE

Le vieillissement cutané, et particulièrement l'héliodermie, est un motif de consultation de plus en plus fréquent en dermatologie.

Sa prise en charge nécessite un bilan préalable de l'état de la peau et de l'état général du patient, notamment psychologique [24].

Lorsqu'une personne, le plus souvent une femme consulte pour un problème de vieillissement cutané, il est important d'apprécier son mode de vie et ses antécédents pathologiques et esthétiques :

- âge, profession, loisirs
- exposition solaire (passée et actuelle)
- faculté de bronzage, notion de coups de soleil
- photoprotection généralement utilisée
- tabagisme, alimentation, consommation d'alcool
- situation hormonale, traitements substitutifs
- antécédents pathologiques, traitements médicamenteux
- allergies connues
- habitudes cosmétiques
- traitements esthétiques déjà effectués, degré de satisfaction, complications éventuelles.

Il faut bien faire préciser à la patiente quelles sont les disgrâces esthétiques dont elle souhaite la correction (teint terne, dyschromies, rides et ridules, relâchement cutané...), puis procéder à l'examen du visage et du corps entiers (appréciation de l'état cutané, examen des naevus, recherche de tumeurs).

La prise de photographies, avec gros plans sur les zones les plus touchées, permettra de juger de l'évolution ultérieure.

La stratégie thérapeutique porte à la fois sur les règles de prévention, la correction des lésions, et les conseils cosmétiques.

CHAPITRE 1 : LA PREVENTION

[1, 33, 40]

Le rayonnement solaire étant l'élément déterminant à l'origine de l'héliodermie, on comprend l'importance des mesures de photoprotection dans sa prise en charge.

Il a été estimé qu'un individu reçoit 50 % de sa dose de soleil avant l'âge de 18 ans, la photoprotection doit donc commencer dès le plus jeune âge et durer toute la vie.

La pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans cette prévention, et doit rappeler les différents moyens de se protéger des rayons du soleil.

1-1 LA PHOTOPROTECTION PHYSIQUE

[5, 18, 38, 45, 51, 60, 62]

L'expérience a appris très tôt aux populations à peau blanche vivant sous un ensoleillement intense à se protéger des effets néfastes du soleil, les Touaregs s'habillent ainsi de la tête aux pieds. Au début du XX^e siècle, nos ancêtres avec leurs chapeaux, leurs ombrelles ou leurs maillots de bains couvrants, avaient trouvé un bon équilibre entre les bienfaits et les méfaits du soleil. En ce début de XXI^e siècle, les populations à risque redécouvrent la photoprotection physique, à l'exemple des enfants australiens qui ne sortent plus à l'extérieur que couverts entièrement, alors que sur nos plages la surface du maillot de bain n'a plus qu'une valeur symbolique...

1-1-1 L'éviction

➤ L'éviction solaire

Eviter le soleil est bien sur le moyen le plus efficace de s'en protéger.

Il ne faut pas s'exposer aux heures les plus ensoleillées (11 h-14 h en heure solaire). L'ombre du corps projetée sur le sol est un bon moyen d'apprécier le risque : quand

l'ombre est inférieure à la hauteur du corps, le risque est majeur ; quand l'ombre est supérieure à notre hauteur, le risque est plus faible.

Il n'est pas inutile de rappeler que l'éviction solaire est la mesure préconisée dans le cas des nourrissons.

➤ **Les lampes à UV [50]**

Sur la base d'études réalisées par des groupes d'experts internationaux et par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Office fédéral de la santé publique recommande de renoncer au solarium, si l'objectif est purement esthétique ou cosmétique.

1-1-2 La mise à l'ombre

S'exposer à l'ombre semble être un bon compromis entre le plaisir d'un cadre extérieur ensoleillé et une photoprotection satisfaisante.

Les plages antillaises, magnifiquement bordées de cocotiers et palétuviers sur toute leur longueur, illustrent bien le choix qui nous est offert : l'ombre, très prisée par les populations locales, ou l'exposition à un soleil très agressif, que seuls les vacanciers osent affronter...

Il est important de rechercher l'ombre, que celle-ci soit naturelle comme celle procurée par un arbre ou artificielle comme celle obtenue par un parasol.

N'oublions pas que l'arbre, en fonction de la densité de son feuillage, équivaut à un indice de protection de 15 à 30, alors que sous un parasol, 30 % des UV ambiants nous parviennent par réflexion sur le sol.

1-1-3 La protection vestimentaire [6]

Le **vêtement** est un moyen de photoprotection sûr, simple et économique.

Cette photoprotection est efficace contre les UVB et les UVA, mais les variations d'efficacité sont très importantes en fonction de la nature des textiles et de la densité de tissage.

La quantification du niveau de photoprotection permis par les vêtements a récemment fait l'objet d'une standardisation par la Compagnie Internationale de l'Eclairage, qui permet de calculer un Facteur de protection anti-UV (FPU) des différents matériaux vestimentaires.

Le FPU des vêtements varie très largement, de 3 pour les collants féminins jusqu'au-delà de 100 pour le jeans en coton.

Les facteurs déterminants de la photoprotection sont, par ordre d'importance :

- La maille, paramètre essentiel : plus le tissage est serré, moins les UV sont transmis.
- La couleur : les tissus de couleur sombre protègent deux fois plus que les couleurs claires (mais ils sont inefficaces contre les IR, ce qui les rend inconfortables).
- L'humidité : les tissus humides ou mouillés (notamment en coton) transmettent plus les UV que les vêtements secs.
- La porosité : le FPU mesuré à différents endroits du tissu peut varier de 30 à 40 % pour des tissus ayant un mauvais contrôle de qualité.
- L'étirement : la plupart des tissus étant difficile à étirer, le FPU varie peu. Cependant, quelques tissus, comme le lycra, sont extrêmement extensibles, faisant passer le FPU de 200 à 20 entre un état relaxé et un état étiré.
- La nature des fibres : la fibre naturelle protège mieux que la synthétique.
- Le poids : facteur mineur si le maillage est identique entre deux tissus.

La plupart des vêtements d'été ont un FPU de 20 à 40. Les tissus les plus photoprotecteurs sont ceux dont le tissage est dense et régulier : serge de coton, soie, polyesters, velours...

La photoprotection naturelle des tissus peut être améliorée par des colorants, des sels métalliques, ou par l'incorporation de substances absorbant les UV (filtres chimiques).

Une protection d'au moins 30 est exigée pour qu'un vêtement obtienne le label « UV protective clothing ».

Le port d'une casquette ou d'un **chapeau à larges bords** lors des activités récréatives extérieures limite l'apparition des lésions d'héliodermie.

Le port de **lunettes** de soleil permet une protection non seulement de l'œil, mais également des paupières et régions périorbitaires.

1-1-4 Les vitres

Les vitres en verre arrêtent les UV inférieurs à 320 nm. Cela constitue une protection insuffisante, puisqu'elle n'est efficace que sur le domaine spectral des UVB.

Ainsi dans une voiture, nous recevons, même lorsque les vitres sont fermées, une quantité importante d'UVA responsables de l'héliodermie.

1-2 Les topiques anti-solaires [5, 24, 25, 60, 61, 62]

Le but de cette thèse n'est pas de faire une étude approfondie des produits anti-solaires, mais simplement de préciser les principes actifs qui protègent des UVA, principaux responsables des lésions héliodermiques, et de rappeler les conseils d'utilisation.

1-2-1 Composition

Les produits solaires photoprotecteurs ont pour fonction d'atténuer la dose de rayonnements solaires qui pénètre dans notre peau.

Un produit anti-solaire est une préparation associant des principes actifs, filtres chimiques et/ou écrans minéraux, qui sont incorporés dans un excipient.

➤ Filtres chimiques

Ce sont des molécules synthétiques capables d'absorber l'énergie de certaines radiations du soleil. Grâce à la présence dans leur structure d'un cycle benzénique, elles agissent comme des chromophores qui absorbent de façon sélective l'énergie de certains photons de longueurs d'onde déterminées (UVB, UVA).

On distingue :

- des filtres à bande étroite absorbant principalement les UVB :
l'acide para-amino-benzoïque (PABA), les salicylates, les cinnamates et leur esters (*Parsol MCX*), les dérivés du benzylidène camphre (*Eusolex 6300*) et les benzimidazoles
- des filtres à bande large qui absorbent aussi une certaine quantité d'UVA :
les dérivés des benzophénones, les dérivés du dibenzoyl méthane (*Parsol 1789*), les dérivés du benzylidène camphre (*Mexoryl SX*) et les benzotriazoles (*Mexoryl XL*, *Tinosorb M*)

| Familles des différents filtres | Nom INCI (International nomenclature cosmetic ingredients) | Noms commerciaux | Teneur maximale autorisée | Spectre d'absorption | | | Pic d'absorption (nm) |
|---------------------------------|---|------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| | | | | UVB 280-320 (nm) | UVA2 320-340 (nm) | UVA1 340-400 (nm) | |
| PABA et esters | Ethylhexyl-dimethyl PABA | Escalol 507 | 8 % | +++ | | | 311 |
| Salicylates | Homomentyl salicylate | Filtrsol A | 10 % | ++ | | | 308 |
| Phényl benzimidazoles | Acide 2-phénylbenzimidazole-5-sulfonique | Eusolex 232 | 8 % | +++ | | | 310 |
| Cinnamates | Ethylhexyl- méthoxycinnamate | Parsol MCX | 10 % | +++ | ++ | | 308 |
| Benzylidèncamphre | 3-4-méthylbenzylidène camphre | Eusolex 6300 | 4 % | +++ | ++ | | 300 |
| Triazines | Ethylhexyltriazone | Uvinul T-150 | 5 % | +++ | ++ | | 312 |
| Benzophénones | 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone (oxybenzone) | Eusolex 4360 | 10 % | ++ | ++ | | 288 et 329 |
| Dibenzoylméthanés | Butylméthoxydibenzoylméthane | Parsol 1789 | 5 % | ++ | +++ | +++ | 358 |
| Benzylidèncamphre | Acide téréphtaldène dicamphosulfonique | Mexoryl SX | 10 % | ++ | +++ | ++ | 345 |
| Phénylbenzotriazoles | Drométrizole trisiloxane | Mexoryl XL | 15 % | +++ | +++ | ++ | 303 et 344 |

Figure 39 : Principaux filtres solaires et leur spectre d'absorption [5, 61]

Inconvénients de ces filtres :

- Leur capacité de protection diminue au fil des heures passées au soleil : pour obtenir une meilleure photostabilité, plusieurs filtres sont associés dans un produit anti-solaire.
- Comme ils pénètrent dans la peau, ils peuvent être responsables d'irritations et d'allergies cutanées.

Signalons que certaines matières premières d'origine naturelle, notamment celles riches en acides gras poly-insaturés, ont un pouvoir absorbant des UV mais d'efficacité modeste : huile de sésame, huile d'olive, huile de coco et huile de tournesol.

➤ Ecrans physiques

Les agents écrans sont des poudres minérales inertes, composées de particules micrométriques opaques qui agissent peu en absorbant les UV, mais surtout en réfléchissant les radiations UV, visibles et IR.

Les plus employés sont l'oxyde de zinc, l'oxyde de fer, le talc, le mica, le kaolin et surtout le dioxyde de titane.

Ils protègent à la fois contre les UVB et contre les UVA (cependant leur indice de protection est inférieur à celui des filtres organiques).

| | |
|--|---|
| TiO ₂ et ZnO pigmentaires | Diamètre de 200 à 500 nm Absorbe UVA longs Cosmétiquement mal accepté |
| TiO ₂ et ZnO micronisés (<i>MPI-sorb</i>) | Diamètre de 10 à 50 nm Absorbe faiblement les UVA longs Transparent dans le visible |
| Dibenzotriazole (<i>Tinosorb M</i>) | Diamètre de 130 nm Absorbe UVB, UVA courts et UVA longs (ratio UVB/UVA : 0,94) Ne pénètre pas, poudre organique faite de particules insolubles dans l'huile et l'eau |

Figure 40 : Ecrans physiques [61]

Inconvénient des écrans minéraux :

Ils forment à la surface de la peau un film opaque blanc.

1-2-2 Evaluation de la protection des anti-solaires [61]

Les anti-solaires ont longtemps protégé uniquement de la fraction UVB de la lumière UV, leur efficacité contre le coup de soleil est devenue exceptionnellement performante. Par la suite, la mise en évidence du rôle des UVA dans l'élastose solaire et les cancers cutanés a conduit l'industrie pharmaceutique à développer des anti-solaires à large spectre, pour prévenir les effets chroniques du soleil.

Les anti-solaires sont testés sur leur efficacité contre divers dommages induits par les UV, mais seule la détermination de l'indice de protection (IP) contre l'érythème est validée. Aucune méthode n'est actuellement validée pour l'évaluation des effets des UVA. La réduction de l'héliodermie reste encore en cours d'évaluation ; mais plusieurs études font état du rôle préventif des anti-solaires sur le photovieillissement chez l'animal, à condition d'avoir une large protection couvrant les UVA.

➤ Indice de protection érythémal

Une méthode in vivo bien standardisée est disponible et reconnue pour évaluer la protection contre les UVB (méthode de Schultze). Elle est fondée sur la protection contre l'érythème.

L'**indice de protection (IP)** est le rapport de la Dose érythémale minimale (DEM) de la peau protégée sur la DEM de la peau non protégée.

Exemple : Crème protectrice d'indice IP 20 :

$$(\text{DEM peau protégée}) = 20 (\text{DEM peau non protégée})$$

Cela signifie que la quantité d'UVB nécessaire pour créer un coup de soleil est multipliée par 20 lorsque la peau est protégée.

Cet indice correspond donc à un facteur multiplicateur du temps d'exposition sans érythème, d'où l'appellation **Facteur de protection solaire (FPS)**.

Cette dénomination a l'inconvénient de tromper l'utilisateur qui pense que les anti-solaires permettent de prolonger l'exposition.

Le pharmacien d'officine doit attirer l'attention sur le fait qu'une protection contre les UVB seuls, en supprimant le signal d'alarme que constitue l'érythème, augmente le risque d'exposition aux UVA et donc l'héliodermie.

Les anti-solaires ne doivent pas autoriser une surexposition.

➤ **Protection anti-UVA**

Il n'existe pas de critère facilement mesurable comme le coup de soleil pour les UVB. La dose d'UVA requise pour l'érythème étant très élevée (environ 1000 fois la dose en UVB), le temps d'exposition serait trop long.

Il n'y a pas de technique officielle en France pour évaluer le pouvoir photoprotecteur contre les UVA. Plusieurs méthodes ont été développées mais aucune n'est pleinement satisfaisante.

- Méthode phototoxique

On utilise la photosensibilisation par les UVA des psoralènes par voie orale ou locale pour induire un érythème phototoxique avec un temps d'exposition relativement court.

Cette méthode pose un problème éthique en raison du risque de brûlures et de séquelles pigmentées.

- Méthode pigmentogène

Elle est fondée sur la photo-oxydation des prémélanines induites par les UVA longs et le visible, ce qui impose de n'utiliser que des sources UVA pures.

La lecture de la pigmentation immédiate (**Immediate pigment darkening IPD**) est difficile ; la pigmentation immédiate persistante (**Persistent pigment darkening PPD**), évaluée 2 heures après, est plus fiable.

L'indice est le rapport des doses pigmentogènes avec et sans protection.

- Spectrophotométrie

Faute de technique standardisée et reconnue, l'évaluation in vitro fondée sur la mesure du spectre de transmission par spectrophotométrie est utilisée. C'est la méthode officielle en Australie, elle est surtout utilisée en France pour la mise au point d'un produit solaire.

Plusieurs supports peuvent être utilisés (quartz, film, solution). Les résultats sont exprimés en pourcentage d'UVA courts. Selon la norme australienne, un produit large spectre ne doit pas transmettre plus de 10 % entre 320 et 360 nm.

1-2-3 Critères de choix et conseils d'utilisation [61]

L'antisolaires idéal doit avoir un large spectre avec une protection équivalente en UVB et en UVA. Il doit être bien toléré et résister à l'eau et à la sueur. Il doit être photostable pour protéger longtemps et acceptable du point de vue cosmétique.

D'autres actifs peuvent être incorporés comme les piègeurs de radicaux libres.

Conseils généraux d'utilisation :

- Utiliser les anti-solaires en complément de la photoprotection vestimentaire, qu'il ne faut pas négliger dans le cas particulier des enfants.
- Choisir un indice adapté aux conditions naturelles d'exposition. Un indice supérieur à 30 n'est pas indiqué en dehors des conditions extrêmes car, en supprimant le risque de coup de soleil, il favorise la prolongation de l'exposition.
L'indice doit également être adapté au phototype, et être d'autant plus élevé que le phototype est clair.
- Appliquer des quantités suffisantes (2 mg/cm^2) : un flacon de 125 ml permet environ 4 applications sur le corps entier. Pour protéger le visage, appliquez l'équivalent d'une demi-cuillère à café.
- Renouveler l'application toutes les deux heures, et en cas de bain ou de sudation abondante.

1-2-4 L'incorporation de filtres anti-UV dans les produits cosmétiques [55, 60]

L'utilisation de produits anti-solaires permet d'envisager une prévention de l'héliodermie, à condition que la couverture photonique soit :

- à très large spectre, couvrant de façon homogène les UV jusqu'à 400 nm
- de FPS élevé
- appliquée de façon très régulière, c'est à dire d'usage quotidien

Pour une utilisation régulière des anti-solaires, tous les jours, tout au long de l'année, il semblait intéressant d'introduire des filtres anti-UV dans les cosmétiques utilisés au quotidien.

| Laboratoire | Produit | Protection | Principes actifs protecteur |
|----------------|--|----------------------------|---|
| Avène | Hydrance optimale UV Crème hydratante protectrice | SPF 15 15B 15A | Cinnamate Tinosorb M Pré-Tocophéryl |
| La Roche Posay | Hydraphase XL Soin hydratant assurant une protection contre les UVA quotidiens responsables du vieillissement prématuré de la peau. | SPF 15 PPD 12 IPD 40 | Parsol 1789 Mexoryl SX Mexoryl XL |
| La Roche Posay | Mela-D Soin de jour dépigmentant qui corrige les tâches | SPF 15 | Mexoryl XL |
| Vichy | Vichy Thermal S- UV Crème hydratante protectrice pour les peaux déshydratées qui présentent les 1 ^{er} signes de vieillissement | SPF 8 UVA 7 | Mexoryl SX |
| Vichy | Reti C Soin correcteur intensif jour | SPF 8 UVA 4 | Parsol 1789 Tocophérol |
| Roc | Retinol Actif pur jour | SPF 15 | Parsol MCX Parsol 1789 |
| Roc | Hydra + SPF | SPF 15 | Parsol MCX Parsol 1789 |
| Nuxe | Baume des familles Rêve de miel | SPF 12 | Filtre UVB/UVA |
| Caudalie | Fluide jour Bonne mine | IP 12 SPF 12 | Filtre et OPC de pépin de raisin |

Figure 41 : Exemples de produits cosmétiques contenant des filtres UV.

Certains pensent que l'incorporation de filtres solaires à trop faible concentration (Parsol 1789 ou oxybenzone) dans les cosmétiques anti-vieillessement est insuffisante sur le plan de la protection et néfaste potentiellement du fait du risque de sensibilisation.

Pourtant pour les produits répondant aux trois critères (spectre, FPS, usage quotidien), les études animales ont mis en évidence une action préventive des filtres solaires sur les altérations liées au vieillissement cutané photo-induit.

Une étude contrôlée chez l'homme a montré que l'application quotidienne pendant deux années d'un anti-solaire permet de réduire la survenue de lésions histologiques d'élastose mais pas les autres paramètres de l'héliodermie.

Enfin, au-delà de la possibilité d'éviter une aggravation de l'héliodermie, certains travaux semblent même indiquer l'existence d'une certaine réversibilité de l'élastose grâce à une photoprotection régulière.

D'autres études humaines sont nécessaires pour conforter ces observations, mais cette voie s'avère intéressante.

1-3 Les molécules anti-oxydantes

Compte-tenu de la place du stress oxydatif dans les mécanismes de l'héliodermie, l'utilisation de molécules anti-oxydantes apparaît comme une stratégie à étudier pour la prévention des dégâts dermiques.

Ces molécules pourraient optimiser les activités enzymatiques anti-oxydantes (telles que le sélénium ou le zinc) ou piéger les espèces réactives de l'oxygène (ERO) générées en excès, responsables de dommages dermiques et de l'induction des métalloprotéinases (telles que la vitamine E, la vitamine C ou les thiols).

La peau reconstitue ses défenses anti-radicaux libres grâce à une alimentation riche en antioxydants ou une complémentation orale, mais aussi grâce à l'action topique des cosmétiques.

1-3-1 Absorption par voie orale [4, 11, 22]

Aujourd'hui, on insiste non seulement sur la nécessité d'une **alimentation** saine, mais aussi sur l'emploi des **compléments alimentaires** pour la santé et la beauté de la peau et des phanères : c'est la cosmétologie orale née dans les années 80.

De nombreux laboratoires développent leur activité dans cette voie des compléments alimentaires en diffusant avant tout un message de prévention, notamment la prévention du vieillissement induit par le soleil.

La photoprotection interne se définit comme la mise en place d'une protection solaire par absorption orale de substances. Parmi les compléments alimentaires (vitamines, oligo-éléments, acides aminés, acides gras essentiels), ce sont ceux ayant une activité anti-radicalaire qui intéressent le plus la photoprotection interne, à savoir les vitamines et les oligo-éléments.

➤ Les vitamines

Les vitamines piègent les radicaux libres produits par le soleil dans la peau. La vitamine E, la vitamine A, le β -carotène bloquent les radicaux libres ayant pénétré dans les membranes cellulaires. Une synergie peut exister entre les différents types d'antioxydants. La vitamine C régénère la vitamine E oxydée par les radicaux libres qu'elle capte.

- Vitamine E

Elle est surtout présente dans les huiles végétales et le foie.

C'est surtout la fraction α de la vitamine E (α -tocophérol) qui possède une activité antioxydante en prévenant la peroxydation lipidique et les dommages induits par les radiations UV (*Fig. 42*).

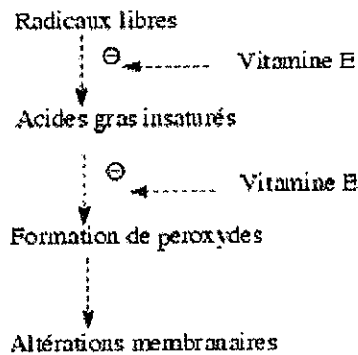


Figure 42 : Action antiradicalaire de la vitamine E [66].

Dans une étude contre placebo, la supplémentation orale de vitamine E semble moins efficace chez 12 sujets absorbant 400 UI/j pendant 6 mois, que l'utilisation locale, sur les effets induits par les UV. L'association à d'autres antioxydants semble nécessaire (vitamine C, sélénium) pour prévenir la dégradation du tocophérol. Ces associations sont synergiques dans la prévention du vieillissement cutané tant intrinsèque qu'extrinsèque.

- Vitamine C ou acide ascorbique

L'acide ascorbique est apporté par une alimentation riche en fruits et légumes.

C'est un antioxydant puissant neutralisant les radicaux libres, préservant la vitamine E de l'oxydation, activant la production de la superoxyde dismutase.

En plus de son rôle antiradicalaire indéniable, la vitamine C stimule la synthèse de collagène par le fibroblaste en culture.

- Vitamine A ou rétinol

C'est la vitamine anti-âge. Elle a des propriétés antioxydantes et diminue les dégâts occasionnés par les UV. Nous l'étudierons dans le chapitre suivant qui concerne la correction des signes du vieillissement.

- Caroténoïdes

Ce sont des pigments naturels que l'on trouve dans les fruits et les légumes (melon, tomate, carotte, abricot frais).

Le β -carotène, vitamine liposoluble d'origine végétale, est un précurseur de la vitamine A, capable de neutraliser l'oxygène singulet produit par les radiations UV.

Certaines études ont permis de constater que, chez les personnes en bonne santé, une supplémentation orale en caroténoïdes naturels s'accompagne d'une diminution de la sensibilité de la peau aux rayons UV.

➤ Les oligo-éléments [6]

Les oligo-éléments (zinc, cuivre, manganèse, sélénium) interviennent dans l'activation d'un système enzymatique anti-radicalaire propre à la cellule (comprenant notamment la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase) et ont de ce fait une activité anti-radicalaire.

- Sélénium

Il est impliqué fortement dans l'action antiradicalaire de la glutathion peroxydase. Son administration per os chez la souris *hairless* protège significativement contre les dommages photo-induits.

Le sélénium se prescrit par voie orale sous forme organique (sélénométhionine, sélénocystéine) ou inorganique (sélénite, sélénate) et à faibles doses en oligothérapie. Aucune étude ne permet aujourd'hui d'affirmer si la supplémentation en sélénium prévient véritablement le vieillissement cutané chez l'homme. La rationalité d'un tel traitement repose sur les données théoriques et expérimentales surtout *in vitro* et chez l'animal.

- Zinc

Il entre dans la composition de nombreuses métalloenzymes comme la superoxyde dismutase SOD Zn-Cu-dépendante, en quantité plus abondante au niveau de l'épiderme que du derme. Son rôle antioxydant est connu dans le maintien de l'intégrité des

membranes et la lutte contre la production de ERO. Les études qui ont été faites montrent qu'il prévient les lésions induites par les UV, mais aucune étude chez l'homme ne permet aujourd'hui de confirmer son rôle dans la prévention de l'héliodermie.

- Cuivre

Il active également la SOD cutanée Cu-Zn-dépendante, favorisant l'élimination des radicaux libres. Il augmente la synthèse du collagène dermique et intervient dans la synthèse des kératines.

- Manganèse

Il a une activité antiradicalaire in vitro en activant la SOD Mn dépendante de localisation intramitochondriale.

➤ **Les associations**

On a vu que parmi les vitamines et oligo-éléments, certains ont une action synergique (vitamine E et C, vitamine E et sélénium ...).

On trouve ainsi des compléments alimentaires associant de façon variable sélénium, zinc et vitamine A, C, E.

Exemple : le Sélénium-A C E[®] associe 100 µg de sélénium organique, vitamine A, C et E.

Néanmoins, il manque des études cliniques chez l'homme ou l'animal qui démontrent réellement un effet préventif sur le vieillissement cutané.

On attendait beaucoup de l'étude SU.VI.MAX (SUPplémentation en VItamines et Minéraux AntioXydants) [43].

Cette étude épidémiologique, randomisée contre placebo, réalisée en France sur 13000 sujets de 35 à 60 ans, a commencé en 1994. Elle était destinée à évaluer l'efficacité d'une supplémentation orale en vitamines et oligoéléments à doses nutritionnelles (β -carotène, vitamines C et E, zinc, sélénium) pendant 8 ans, sur plusieurs paramètres dont le vieillissement cutané.

Les résultats, révélés fin juin 2003, portent essentiellement sur la réduction du risque de cancers et de mortalité globale chez les hommes.

Cette étude à grande échelle fournit tout de même des données qui encouragent la consommation d'aliments riches en antioxydants (fruits et légumes).

| | |
|---------------------|---|
| Vitamine A, rétinol | 800 à 100 ER (0,3 Equivalent rétinol = 1 UI) |
| Vitamine C | 100 mg |
| Vitamine E | 12 à 15 UI |
| Zinc | 15 mg |
| Sélénium | 60 à 80 mg |
| Cuivre | 2 mg |
| Manganèse | 2 à 6 mg |

Figure 43 : Apports quotidiens recommandés en vitamines et oligoéléments antiradicalaires [22].

1-3-2 Application de topiques [8, 40, 45, 49]

L'application de produits anti-radicalaires par voie topique semble expérimentalement active : flavonoïdes, extraits de Ginkgo biloba, vitamine E et C, bêta-carotène, sélénium et certaines eaux thermales minéralisées. Un chélateur du fer appliqué localement, le 2-furildioxime, qui se lie au fer et permet de l'éliminer, semble aussi être intéressant puisque le fer intervient dans la production de radicaux libres.

➤ Expérimentation chez l'animal

Plusieurs travaux chez la souris ont montré l'effet préventif dans le vieillissement photo-induit des applications de molécules anti-oxydantes ou de chélateurs du fer.

- Flavonoïdes

Certains flavonoïdes (le flavophérol, extrait de plantes) ont démontré leur efficacité sur un modèle expérimental de vieillissement induit chez le lapin, en augmentant, après application topique, les concentrations en élastine et en collagène. D'autres flavonoïdes (tocotriénol, contenu dans l'huile de palme) ont démontré leur efficacité sur la prévention des effets des radicaux libres sur des modèles expérimentaux.

- Vitamines

La vitamine E en topique, diminue chez l'animal la quantité de radicaux libres induits par les UV. Bissett note, chez la souris, une réduction de la formation des rides de 75 % après application d'une crème à 5 % de vitamine E avant exposition aux UV. L'application d'une crème contenant 4 ou 8 % de vitamine E sur tout le visage diminue la rugosité, la longueur et la profondeur des rides, comparativement à un placebo.

La vitamine C, utilisée à une concentration de 10 % en topique, exerce un effet protecteur chez le porc contre certaines altérations induites par les UV. L'utilisation de l'acide ascorbique en topique se heurte cependant à d'importants problèmes de photo-oxydation, entraînant une couleur jaune orangé à la fois sur la peau et les textiles.

- Eaux thermales

Certaines eaux thermales naturellement riches en sélénium (La Roche-Posay) et oligoéléments (Uriage, Avène, Vichy) ont une activité anti-oxydante.

- Expérimentation chez l'homme

Chez l'homme, une étude récente a démontré l'effet protecteur de l'application biquotidienne, chez 111 femmes, sur le visage et sur les avant-bras, pendant 18 mois, en double aveugle, d'un topique contenant des antioxydants dont les vitamines E et C. Le traitement topique anti-oxydant a entraîné une amélioration significative de l'épaisseur cutanée, de l'extensibilité, de l'hydratation et des rides, comparativement au véhicule.

1-3-3 Conclusion

L'apport de substances ayant des propriétés antiradicalaires, tant par voie orale que topique, est particulièrement intéressant pour pallier le manque de ces substances et pour avoir une action directe sur le vieillissement. Pourtant les études chez l'homme sont encore peu nombreuses avec des protocoles extrêmement variables rendant les résultats difficilement comparables et le recul souvent insuffisant.

Au total, si l'utilisation d'anti-radicalaires mérite certainement d'être étudiée dans la prévention et le traitement du vieillissement cutané et de l'héliodermie, force est de constater que l'absence de travaux convaincants dans ces indications chez l'homme rend leur intérêt encore plus conceptuel que pratique.

CHAPITRE 2 : LA CORRECTION DES SIGNES CLINIQUES DE L'HELIODERMIE

2-1 LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE REFERENCE : LA TRETINOÏNE TOPIQUE

[1, 9, 10, 31, 40, 41, 48, 67]

Le traitement de référence de l'héliodermie, dont l'efficacité a été démontrée au travers d'études randomisées en double aveugle, est représenté par la vitamine A acide ou acide rétinoïque que l'on appelle aussi trétinoïne en thérapeutique.

D'autres molécules de la famille des rétinoïdes possèdent des effets comparables, mais seule la trétinoïne possède une AMM dans le traitement de l'héliodermie.

2-1-1 Présentation et synthèse chimique des rétinoïdes

➤ Historique

Les rétinoïdes sont les dérivés de synthèse de la vitamine A, dont la structure a été déterminée en 1931.

| Année | Auteur | Travail |
|-------|-------------------|---|
| 1909 | Stepp | Découverte d'un extrait liposoluble de jaune d'œuf essentiel à la vie |
| 1913 | McCollum et Davis | Cette même substance est retrouvée dans les graisses animales et les huiles de foie de poissons |
| 1920 | Drumond | Appellation vitamine ou rétinol |
| 1928 | | Découverte de l'activité vitaminique A de la β -carotène |
| 1930 | | Découverte du métabolisme de la β -carotène en vitamine A |
| 1930 | Karrer | Identification de la structure du β -carotène |
| 1931 | Karrer | Isolation de la vitamine A pure et détermination de sa structure |
| 1935 | Wald | Démonstration de l'importance du rétinal ou vitamine A aldéhyde dans la vision |

| | | |
|------|-------------------|---|
| 1946 | Van Dorp et Arens | Mise en évidence de la structure de la vitamine A acide ou acide tout trans rétinol et de son rôle dans la croissance |
| 1947 | Isler | 1^{ère} synthèse chimique de la vitamine A pure |
| 1960 | Dawling et Wald | Démonstration que la vitamine A acide, appelée trétinoïne , est le métabolite le plus actif de la vitamine A |
| 1967 | Zile | Identification de l' acide 13-cis rétinol ou isotrétinoïne |
| 1969 | Kligman | Utilisation de la trétinoïne en application topique dans l'acné |
| 1971 | Bollag | Synthèse de l'isotrétinoïne |
| 1979 | Peck et Coll | Etude clinique qui prouve l'efficacité de l'isotrétinoïne en monothérapie contre l'acné sévère |
| 1986 | Kligman | Démonstration de l'effet bénéfique de l'utilisation topique des rétinoïdes dans le vieillessement cutané |

➤ Structure chimique

Les rétinoïdes ont une structure chimique dérivée par définition de celle de la vitamine A ou rétinol.

Le rétinol se compose d'un cycle carboné non benzénique, associé à une chaîne latérale à 8 carbones constituée de simples et doubles liaisons conjuguées ; cette chaîne latérale se termine par une fonction alcool primaire située en trans par rapport à la chaîne polyénique.

Lors de la sélection de nouveaux rétinoïdes, le but est de trouver des analogues de synthèse de la vitamine A qui auraient à la fois une meilleure efficacité thérapeutique et une meilleure tolérance.

Pour cela, les modifications structurales de la vitamine A peuvent porter sur :

- le groupement cyclique triméthylcyclohexenyl
- la chaîne polyène
- le groupement polaire (alcool)

La structure de l'acide tout-trans rétinol est très proche de celle du rétinol, la fonction alcool étant remplacée par une fonction carboxylique $-COOH$ (Fig. 44).

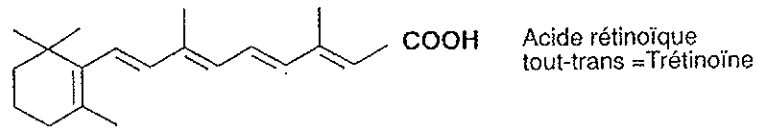


Figure 44 : Structure de l'acide tout-trans rétinolique (trétinoïne, vitamine A acide) [48].

L'acide 13-cis rétinolique ou isotrétinoïne dérive de l'acide tout-trans rétinolique par simple isomérisation au niveau de la dernière double liaison de la chaîne latérale.

Ces trois composés (rétinol, acide tout-trans rétinolique et acide 13-cis rétinolique) représentent les rétinoïdes dits de première génération.

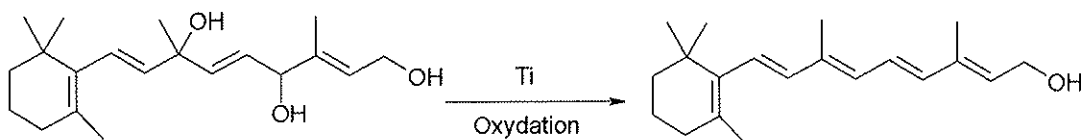
Les rétinoïdes de deuxième génération dérivent des précédents par modification du noyau cyclique. Les plus utilisés comportent un noyau aromatique benzénique : étrétinate et étrétine.

Les composés de troisième génération ont incorporé un ou plusieurs noyaux supplémentaires dans leur chaîne latérale, tels les arotinoïdes.

Parmi tous ces composés, seuls les rétinoïdes de première génération sont actuellement utilisés par voie locale en dermatologie.

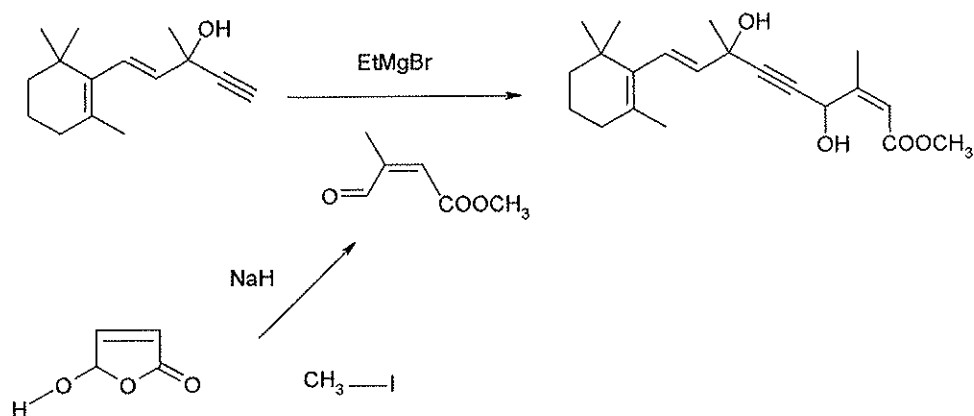
➤ Synthèse chimique des rétinoïdes de première génération

- Principe : élimination réductrice d'un diol par le titane

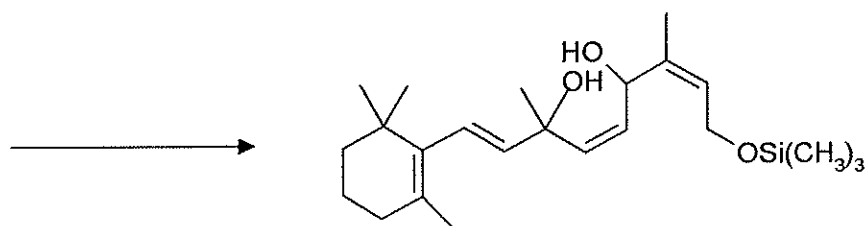


- Exemple : synthèse de l'isotrétinoïne ou acide 13-cis rétinolique

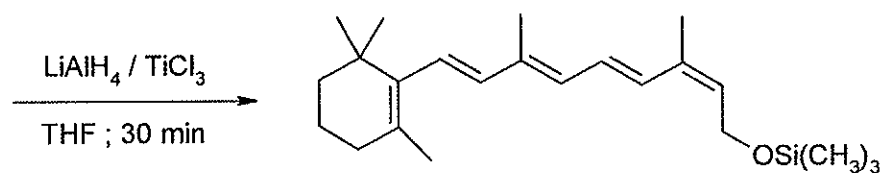
1) Préparation du diol de configuration cis de départ



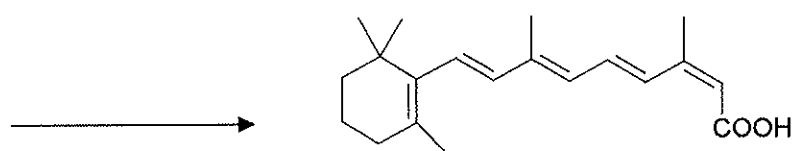
2) Réduction de la triple liaison et protection de l'OH terminal



3) Elimination réductrice par le titane



4) Déprotection et oxydation de l'OH terminal



Acide 13 CIS rétinolique
ou isotrétinoïne

2-1-2 Etude de la trétinoïne

La trétinoïne, aussi appelé vitamine A acide ou acide tout-trans rétinoïque est parmi les rétinoïdes, la seule qui détient une AMM dans le traitement de l'héliodermie.

Depuis 1984, date à laquelle Kligman a démontré son efficacité dans l'amélioration des signes du vieillissement cutané, de nombreuses études ont confirmé l'intérêt de son utilisation topique.

➤ Mode d'action pharmacologique

L'acide rétinoïque, apporté par voie topique, pénètre dans la cellule, soit en traversant la membrane, soit via un hypothétique récepteur membranaire. La concentration cellulaire en acide rétinoïque dépend de cette pénétration, mais aussi de la conversion enzymatique cellulaire du rétinol en acide rétinoïque.

Dans le cytoplasme, l'acide rétinoïque se lie à une protéine, la CRABP (cellular retinoic acid binding protein) (*Fig. 45*) dont on connaît deux isoformes (CRABP I et CRABP II). En plus de leur rôle de transport vers le noyau, les CRABP constituent un facteur régulant le taux d'acide rétinoïque libre. Les CRABP existent dans la plupart des tissus, et notamment dans la peau où elles prédominent très largement dans l'épiderme.

C'est la découverte récente des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque qui a permis de mieux comprendre son mécanisme d'action. Ces récepteurs, appelés RAR alpha, bêta et gamma (retinoic acid receptor) (*Fig. 45*), appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes, aux hormones thyroïdiennes et à la vitamine D₃. Le RAR gamma apparaît comme le principal récepteur au sein de l'épiderme.

La liaison acide rétinoïque-récepteurs entraîne une modulation transcriptionnelle de gènes cibles, influant ainsi sur la synthèse protéique, cette modulation pouvant se faire dans le sens d'une activation ou d'une inhibition du gène cible.

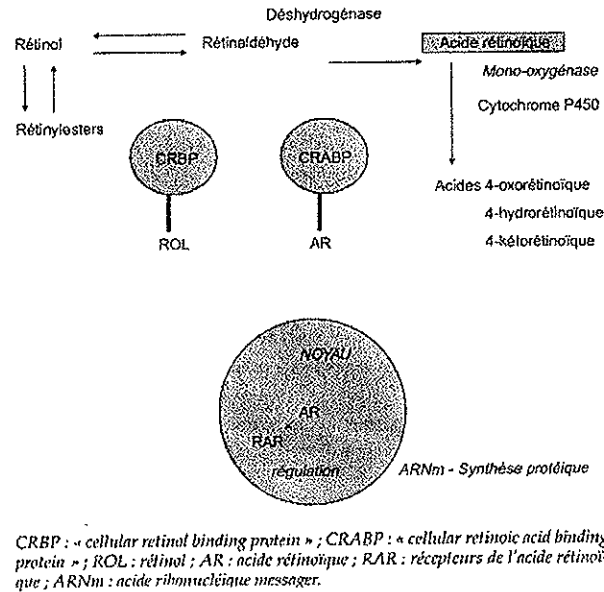


Figure 45 : Récepteurs cytoplasmiques et nucléaires de l'acide rétinoïque [10]

➤ Effets pharmacologiques

- Au niveau épidermique

L'application d'acide rétinoïque entraîne un épaississement épidermique. Il induit une prolifération et différenciation de l'épiderme

Les deux éléments les plus intéressants sont la synthèse par l'épiderme héliodermique de cytokines stimulant l'activité fibroblastique (le TGF β stimule la synthèse de collagène et de fibronectine par le fibroblaste), et l'inhibition de la synthèse de collagénase par les kératinocytes (Fig. 46).

In vitro, l'acide rétinoïque inhibe la mobilité ainsi que les propriétés d'adhésion et de croissance du mélanocyte. Ces propriétés pourraient en partie expliquer l'action dépigmentante de la trétinoïne.

- Au niveau dermique

L'acide rétinoïque stimule la synthèse de collagène dermique. On a vu que cette action repose sur un mécanisme indirect : stimulation de la synthèse de TGF β 1 par le kératinocyte, amplifiant elle-même le synthèse de collagène par les fibroblastes dermiques (Fig 46).

Il inhibe la dégradation du collagène : la découverte la plus récente, tout à fait intéressante, est celle de l'action de l'acide rétinoïque sur l'expression des métalloprotéinases cutanées (collagénase, gélatinase...) (Fig. 46). Il inhibe la stimulation UV-induite des métalloprotéinases (70 à 80 %), tant au niveau du derme que de l'épiderme, ce qui explique en partie l'action bénéfique de cette molécule au cours de l'héliodermie.

L'acide rétinoïque inhibe la surexpression UV-induite du gène de l'élastine par un mécanisme probablement transcriptionnel (Fig. 46).

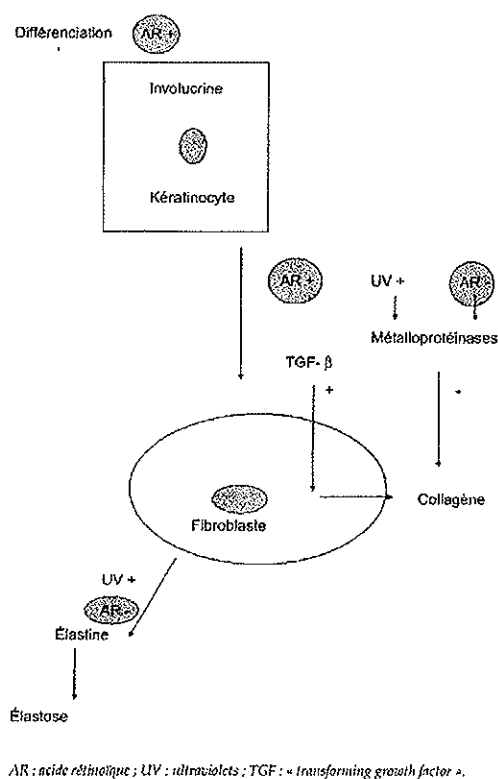


Figure 46 : Action de l'acide rétinoïque dans le traitement de l'héliodermie [10]

➤ Efficacité et tolérance

Utilisé depuis 1971 dans le traitement de l'acné, l'acide rétinoïque a vu ses indications s'élargir avec Kligman en 1984 qui fut le premier à signaler l'amélioration du vieillissement photo-induit chez la souris. Depuis, de multiples études in vivo et chez l'homme ont confirmé l'efficacité de l'acide rétinoïque dans le traitement de l'héliodermie.

L'amélioration clinique porte sur les rides et ridules, l'aspect de la peau, les lentigines et les kératoses actiniques.

- Etudes chez l'animal

Kligman a développé un modèle murin reproductible d'héliodermie : l'irradiation par des UVB (trois fois par semaine) de souris *hairless* entraîne après 30 semaines des modifications dermoépidermiques en tout point comparables à celles caractérisant, chez l'homme, l'héliodermie, notamment concernant l'élastose dermique abondante. L'application d'acide rétinoïque topique (0,05 %) entraîne une réparation de ces modifications UV-induites.

- Essais chez l'homme

L'étude princeps est celle de Kligman : des hommes présentant une héliodermie ont été traités par acide rétinoïque topique (0,05 % une fois par jour pendant 3 mois). Cette étude a confirmé la réversibilité microscopique des altérations héliodermiques.

Plusieurs études randomisées, contrôlées, conduites en double insu ont par la suite confirmé les résultats de cette étude princeps.

Trois études regroupant 659 patients ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'application quotidienne de crème contenant des concentrations de 0,001 %, 0,05 %, 0,1% de trétinoïne versus excipient, en application sur le visage et, pour l'une d'elle sur les avant-bras, pendant 24 semaines.

Les résultats ont montré une efficacité certaine de la trétinoïne par rapport à l'excipient avec une dose-dépendance de l'effet en faveur de la concentration la plus élevée. Les applications de trétinoïne sur 24 semaines supplémentaires montrent la

persistance de l'amélioration clinique et même un gain pour l'hyperpigmentation et les ridules. En revanche, les gains obtenus disparaissent à l'arrêt du traitement. Enfin un traitement prolongé sur encore 24 semaines supplémentaires (soit 1 an et demi) a montré un maintien de l'efficacité avec un traitement d'entretien de une à trois applications par semaine.

La tolérance est globalement satisfaisante mais on observe des réactions locales à type de sécheresse, desquamation, sensation de brûlures, érythème ou prurit. Ces manifestations, dose-dépendantes, surviennent principalement aux phases initiales du traitement et s'améliorent avec le temps. L'arrêt prématuré du traitement par le patient, du fait d'une mauvaise tolérance, reste rare puisqu'il n'est observé que dans 5 % des cas.

➤ Modalités d'utilisation

Les modalités d'utilisation ont surtout trait à la posologie, c'est à dire à la concentration, au rythme d'application, à la quantité utilisée et plus accessoirement, à la forme galénique.

A titre indicatif, on peut proposer :

- début à la concentration de 0,025 % tous les soirs pendant 1 mois
- en l'absence d'intolérance, passage à la concentration de 0,05 % (un soir sur deux puis tous les soirs jusqu'à 1 an de traitement)
- à l'issue de la première année, un espacement progressif avec maintien d'un traitement d'entretien à raison d'une à trois applications par semaine de la concentration à 0,05 %
- l'application se fait de préférence le soir (la trétinoïne est une molécule détruite par la lumière), et on conseille l'application d'une crème hydratante le matin
- en moyenne un tube de 30 g pour 4 à 6 semaines de traitement
- la forme galénique dépend des zones à traiter (crème, gel, lotion)
- on évite les applications au niveau des lèvres, des commissures, des paupières (risque d'irritation majeure)

Ce traitement est clairement un traitement médical à conduire avec un suivi particulièrement rigoureux.

2-1-2 Spécialités à base de trétinoïne [12, 13, 35, 36, 63]

Les spécialité à base de trétinoïne sont nombreuses, mais seule Rétinova® a une AMM dans le traitement de l'héliodermie.

➤ **RETINOVA® : 1^{ère} et seule AMM dans le traitement de l'héliodermie**



La crème RETINOVA® à 0,05 % de trétinoïne est commercialisée par le laboratoire ROC depuis 1996 (AMM 339 576.6).



- Formule :

Trétinoïne 0,05 %

Sorbitol → humectant et adoucissant

Huile minérale → émolliente

Diméticone et alcool stéarylique → agents de texture

Butylhydroxytoluène et acide citrique → stabilisateurs de la trétinoïne

- Galénique spécialement adaptée aux peaux actiniques : crème eau / huile.
- Indications : Traitement de l'héliodermie : hyperpigmentation
ridules
rugosité.
- Schéma thérapeutique simple :

L'amélioration des signes n'est pas immédiate mais progressive.

Traitement d'attaque → 1^{er} mois de traitement : 1 application 1 soir sur 2
2^e au 6^e mois de traitement : 1 application chaque soir
Traitement d'entretien → 3 applications par semaine

Et dans tous les cas : chaque matin, 1 application de crème hydratante

- Efficacité prouvée cliniquement sur les héliodermies modérées à sévères du visage.

Une étude portant sur 148 patients pendant 6 mois a permis d'étudier les trois paramètres principaux de l'héliodermie : ridules, hyperpigmentation, et rugosité (Fig. 47).

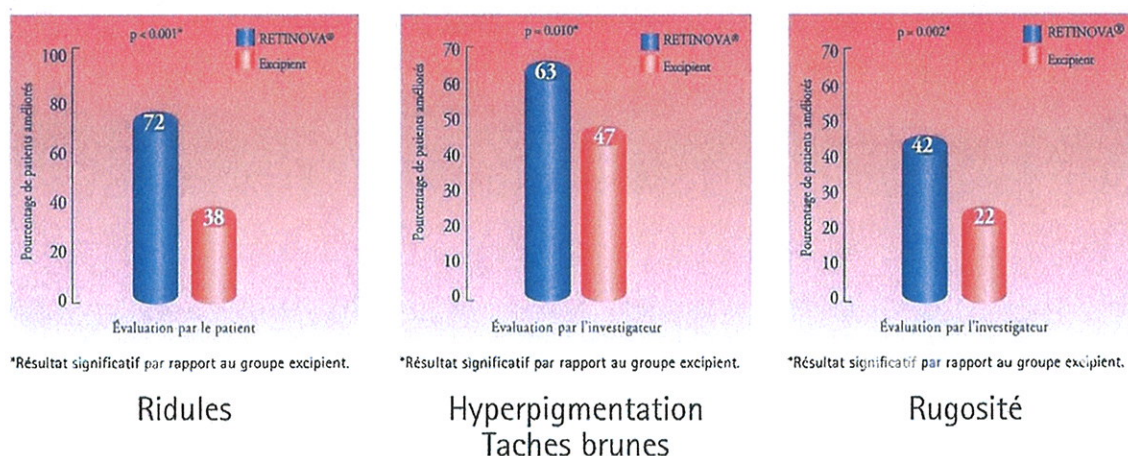


Figure 47 : Etude d'efficacité (sur 6 mois) RETINOVA® (Roc)

Les résultats montrent que les patientes sont améliorées par Rétinova® (résultats significatifs par rapport au groupe excipient) en ce qui concerne la rugosité, les tâches brunes et surtout les ridules.

Une autre étude portant sur 204 patients pendant 2 ans a permis d'étudier les mêmes paramètres, mais à plus long terme (Fig. 48).

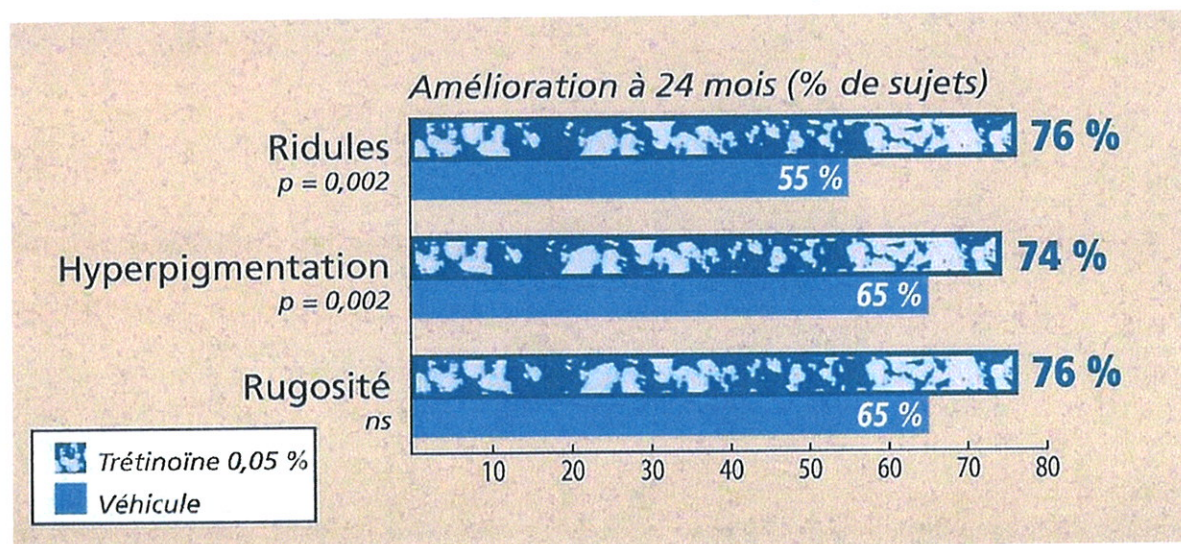


Figure 48 : Etude d'efficacité à long terme (2 ans) RETINOVA® (Roc)

Les résultats démontrent encore l'efficacité de Rétinova® comparativement au véhicule sur les trois paramètres, en particulièrement les ridules.

- Tolérance optimale démontrée.

Une étude portant sur trois groupes de sujets pendant 2 semaines, 6 mois, et 1 an respectivement a permis d'étudier les différents signes d'intolérance apparaissant au cours du traitement : sécheresse, érythème et picotements (*Fig. 49*).

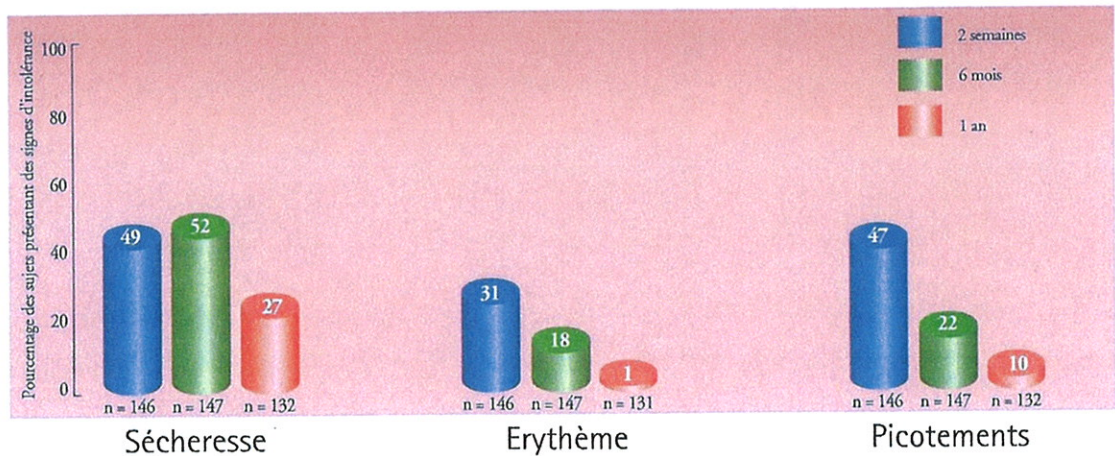


Figure 49 : Etude de tolérance RETINOVA® (Roc)

Les résultats montrent qu'après 2 semaines de traitement (*bleu*), environ la moitié des personnes traitées présente une sécheresse cutanée accompagnée de picotements, et un tiers présente un érythème.

Après 6 mois de traitement (*vert*), la sécheresse cutanée concerne encore plus de la moitié des personnes traitées, mais l'érythème et les picotements sont en nette régression.

Après 1 an de traitement (*rouge*), l'érythème et les picotements ont disparus chez la plupart des patients, et même la sécheresse cutanée est moins fréquente.

La tolérance s'améliore au fur et à mesure du traitement, il est donc important que les patients ne se découragent pas face aux premiers signes d'intolérance.

➤ **RETACNYL® : AMM dans le traitement du syndrome de Favre et Racouchot**

[13]

La crème RETACNYL® est indiquée dans l'acné sénile solaire (syndrome de Favre et Racouchot)

➤ **Spécialités sans AMM dans le traitement de l'héliodermie (Liste I)**

Les dermatologues ont parfois recours, pour des raisons de forme galénique ou de concentration, à la prescription de spécialités à base de trétinoïne qui n'ont pas d'AMM dans le traitement de l'héliodermie.

Spécialités à 0,025 % : RETACNY® Crème à 0,025 %
ERYLIK® Gel

Spécialités à 0,05 % : KETREL® Crème
EFFEDERM® Crème
EFFEDERM® Lotion
LOCACID® Crème
KERLOCAL® Crème
RETACNYL® Crème à 0,05 %
RETIN A® Crème
RETITOP® Crème
TRETINOINE® Gel

Spécialités fortement dosées : LOCACID® Solution à 0,1 %
ABEREL® Solution à 0,2 %

2-2 LES ACTIFS TOPIQUES UTILISES EN COSMETOLOGIE

La vocation première d'un cosmétique est d'embellir (*kosmos* parure), de nettoyer. Mais progressivement, les firmes dermocosmétologiques ont développé des produits cosmétiques de soin ou d'hygiène revendiquant un rôle cosmétique complémentaire. Ces produits appartiennent à la cosmétologie de soin.

La frontière entre un médicament et un cosmétique « actif » ou de « soin » devient alors ambiguë. Elle n'est plus basée sur l'activité revendiquée puisque les deux produits peuvent posséder des propriétés curatives ou préventives, ni même sur les constituants (certains principes actifs sont communs aux cosmétiques et aux médicaments ; néanmoins, il existe une liste de substances interdites en cosmétologie), mais sur simple revendication. Aussi, les fabricants de dermocosmétiques jonglent avec la composition de leur produit afin de ne pas être dans le monde du médicament, où les dossiers d'autorisation de mise sur le marché sont beaucoup plus longs, contraignants et coûteux que les dossiers réalisés pour les nouveaux produits cosmétiques [65].

C'est ainsi que sont multipliés les rétinoïdes, dérivés actifs de la vitamine A. L'acide rétinoïque, aux propriétés antiacné et antiâge, dans un produit cosmétique, fait systématiquement de lui un médicament, alors que tout ester de vitamine A, le rétinol ou le rétinaldéhyde, bien que précurseurs de la vitamine A acide, sont autorisés en cosmétologie.

2-2-1 Les autres rétinoïdes [4, 9, 10, 40, 44]

Bien qu'elles n'aient pas fait l'objet de grandes études comme pour l'acide rétinoïque, d'autres molécules dérivant du rétinol peuvent s'avérer intéressantes dans le traitement de l'héliodermie.

➤ L'isotrétinoïne

L'isotrétinoïne (ou acide 13-cis-rétinoïque) topique possède une efficacité comparable à celle de l'acide rétinoïque dans le traitement de l'héliodermie, avec une excellente tolérance.

Sendagorta *et al* ont évalué l'efficacité de l'isotrétinoïne sous forme de crème à 0,05 % ou 0,1 % contre placebo, appliquées pendant 36 semaines chez 776 sujets, a montré une amélioration statistiquement supérieure par rapport à l'excipient sur l'apparence générale et la texture de la peau du visage, les ridules, les taches pigmentées et le teint jaunâtre.

Spécialités sans AMM dans l'héliodermie : Roaccutane[®] gel ; Isotrex[®]

➤ Le rétinaldéhyde

Le rétinaldéhyde est le métabolite intermédiaire entre le rétinol et l'acide rétinoïque.

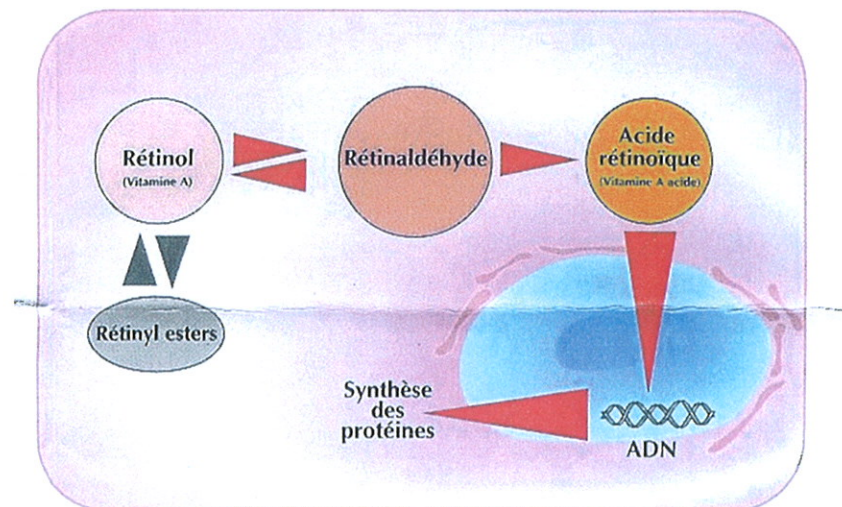


Figure 50 : Métabolisme de la vitamine A [34]

Une étude ouverte sur 32 femmes a conclu à l'efficacité du rétinaldéhyde crème (0,05 %) appliqué une fois par jour pendant 6 mois. Le rétinaldéhyde topique améliore la profondeur des ridules, les rougeurs et les télangiectasies, l'éclat cutané.

Des études comparant l'efficacité et la tolérance de la trétinoïne 0,05 % et du rétinaldéhyde 0,05 % lors d'applications quotidiennes sur le visage montre une efficacité similaire des deux principes actifs, mais une meilleure tolérance de rétinaldéhyde.

La tolérance du rétinadéhyde est bonne (sensation d'irritation dans 29 % des cas).

Produit utilisé en cosmétologie : Ysthéal+®

Les laboratoires Dermatologiques Avène proposent l'association brevetée de deux précurseurs vitaminiques dans le traitement dermocosmétique du photovieillissement.

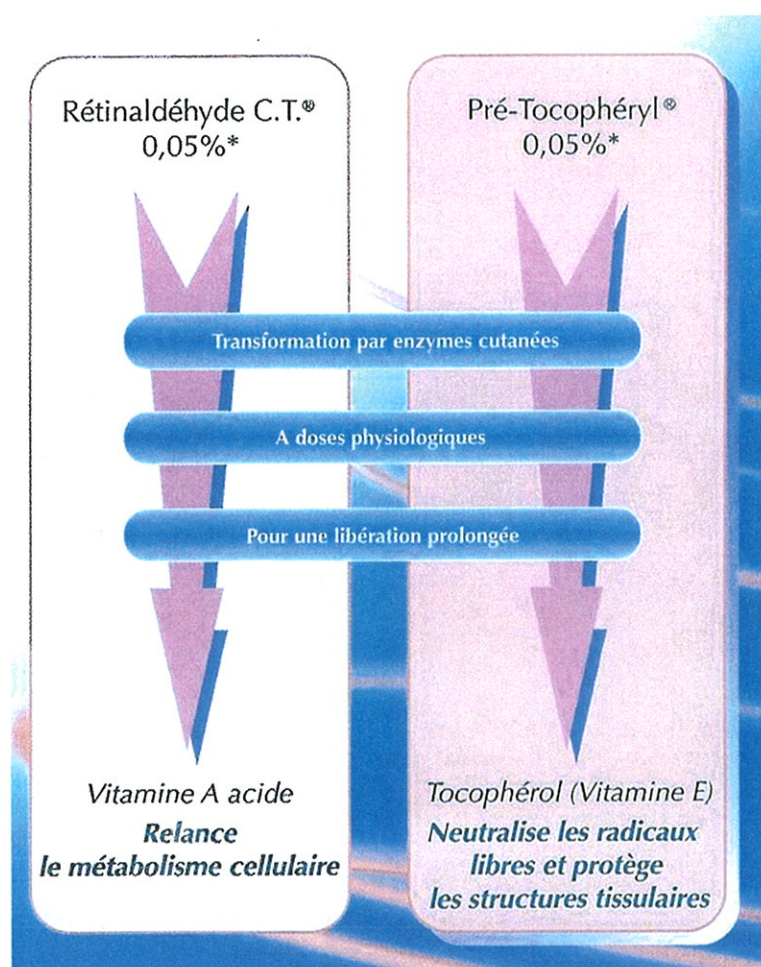


Figure 51: Schéma d'action d'Ysthéal+® (Avène) [34]

➤ Le rétinol

Le rétinol peut également provoquer un bénéfice, notamment en augmentant l'épaisseur épidermique, sans les effets secondaires de l'acide rétinoïque.

Produit utilisé en cosmétologie : Reti C® (Vichy)

Rétinol actif pur® (Roc)

Isolift® (Uriage)

2-2-2 Les alpha-hydroxyacides (AHA) [8, 27, 40]

Si les bénéfices cliniques de la vitamine A acide sont réels, l'existence d'effets secondaires et de contre-indications a incité les cosmétologues à poursuivre leurs recherches pour trouver des composants efficaces mais bien tolérés.

Les AHA ne sont pas une découverte récente : ce sont des produits d'origine naturelle, connus et utilisés depuis l'Antiquité pour leurs propriétés hydratantes, adoucissantes et leurs effets sur le teint. Mais, les travaux de Van Scott en 1974 mettent en évidence les propriétés kératorégulatrices des AHA, élargissant ainsi leur champ d'indications, et dès la fin des années 1980, ils prennent une place de choix dans le domaine des actifs anti-âge.

➤ **Source et nature chimique**

Les AHA sont présents à l'état naturel dans certains fruits, d'où leur autre nom d'acides de fruits.

Ils peuvent être d'origine :

- exogène : ils sont apportés par l'alimentation (fruits, miel, canne à sucre, processus de fermentation du lait) (*Fig. 52*).

| Source | AHA |
|--|------------------|
| Pomme, prune, coing | Acide malique |
| Agrumes (orange, citron, pamplemousse) | Acide citrique |
| Fruits rouges (cerise, groseille) | Acide lactique |
| Amande amère | Acide mandélique |
| Lait fermenté | Acide lactique |
| Canne à sucre | Acide glycolique |
| Raisin | Acide tartrique |

Figure 52 : Principales sources exogènes d'AHA [27].

- endogène : ils sont fabriqués par le corps humain notamment au cours d'exercices musculaires, et sont présents dans la peau (composants du natural moisturizing factor NMF).

C'est de leur nature chimique que provient le nom d'alpha-hydroxyacides.

Ces acides organiques possèdent une fonction hydroxyle alcoolique (OH) et une fonction carboxyle (COOH) située sur le même carbone, occupant la position 2 ou α .

Ces « acides-alcools » sont aussi nommés acides alpha-hydroxylés.

Le radical R peut être représenté par un ou plusieurs carbones, qui peuvent porter d'autres groupements carboxyles ou hydroxyles. Ces composants forment la famille des AHA.

Par ailleurs, certains acides sont assimilés à des AHA du fait de leurs propriétés, bien qu'il s'agisse de « variantes » chimiques des AHA (exemple : acide pyruvique et acide ascorbique) (*Fig. 53*).

| Acides | Forme | Formules |
|---|-------|----------|
| Glycolique C ₂ H ₄ O ₃ | alpha | |
| Lactique C ₃ H ₆ O ₃ | alpha | |
| Malique C ₄ H ₆ O ₅ | alpha | |
| Tartrique C ₄ H ₆ O ₆ | alpha | |
| Citrique C ₆ H ₈ O ₈ | alpha | |
| Gluconique C ₆ H ₁₂ O ₇ | alpha | |
| Mandélique C ₈ H ₈ O ₃ | alpha | |
| Benzylrique C ₁₄ H ₁₂ O ₃ | alpha | |
| Pyruvique C ₃ H ₄ O ₃ | kéto | |
| Ascorbique C ₆ H ₈ O ₆ | alpha | |

Figure 53 : Exemples d'alpha-hydroxyacides et assimilés [27].

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

- Les AHA peuvent se présenter sous plusieurs formes : libre, neutralisée ou estérifiée. La proportion des différentes formes est importante pour obtenir le meilleur rapport efficacité / tolérance. C'est la forme libre qui possède un effet kératolytique. La neutralisation (formation de sel et d'eau) permet de diminuer la présence de formes libres acides, plus irritantes et donc moins bien tolérées. L'estérification permet de diminuer les effets potentiellement irritants sans perdre d'efficacité.

Un mélange d'AHA sous forme acide a pour but d'obtenir une action plus marquée sur la cohésion cellulaire, et les AHA sous forme salifiée sont choisis pour leurs effets hydratants. C'est pour diminuer les risques d'intolérance que sont souvent utilisés les mélanges d'AHA sous forme libre et estérifiée.

- La structure chimique des AHA possède une influence sur leur activité ainsi que le montrent les études *in vitro* : une meilleure pénétration des AHA est obtenue avec des acides à chaîne courte, donc pour obtenir une action kératorégulatrice, on choisira des AHA tels que l'acide glycolique ou lactique, réservant aux molécules à longue chaîne une action plutôt hydratante ; le nombre et la place des radicaux hydroxyles modulent le rôle kératorégulateur des AHA.

➤ Action sur les paramètres du vieillissement

Surtout employés initialement pour leurs actions au niveau épidermique (sur l'hydratation et la cohésion cellulaire), il est démontré aujourd'hui que les AHA exercent leurs propriétés aussi au niveau du derme, ce qui leur confère un intérêt plus large, notamment au cours du vieillissement.

Au niveau épidermique :

- diminution de l'hyperkératinisation de surface (effet gommage)
- accélération du renouvellement épidermique
- flexibilité de la couche cornée
- production de glycoaminoglycanes
- contrôle de la pigmentation

Au niveau du derme :

- augmentation de la densité des fibres de collagène
- amélioration de la structure des fibres d'élastine
- production de glycoaminoglycanes dermiques

➤ Efficacité des AHA dans le traitement de l'héliodermie

L'emploi des AHA dans cette indication se fait à faible concentration dans les topiques cosmétiques, les fortes concentrations (>50 %) étant utilisées pour les *peeling* chimique que nous verrons au 2-3.

- Etudes cliniques

L'étude de Gibson, portant sur 90 sujets, montre qu'appliqué deux fois par jour, le lactate d'ammonium à 12 % conduit à une amélioration des signes d'héliodermie chez 90 % des sujets après 4 mois de traitement (contre moins de 20 % dans le groupe placebo).

L'étude contrôlée de Stiller *et al* comparant des topiques d'AHA à la concentration de 8 % (acide glycolique ou acide lactique) chez 74 patients présentant une héliodermie d'intensité modérée, a montré une amélioration significative portant sur la sévérité globale, l'hyperpigmentation, la rugosité (22 semaines de traitement, deux fois par jour) pour les deux AHA de manière similaire.

Ces études montrent l'intérêt de l'utilisation des AHA au cours du vieillissement cutané photo-induit.

Il est à noter, dans ces publications, la mention faite à la bonne tolérance générale des préparations utilisées.

- Comparaison et association aux rétinoïdes

Les rétinoïdes ayant été considérés comme la référence en matière d'efficacité dans le traitement de l'héliodermie, il est intéressant de comparer leurs effets à ceux des AHA.

Une étude de Piérard *et al* a évalué les effets de plusieurs préparations contenant de l'acide glycolique (6 %, 12 %, 25 %, 34 %, neutralisé ou non) comparativement à deux concentrations de trétinoïne (0,025 et 0,05 %). L'action de la trétinoïne est plus progressive et plus durable. Elle semble agir moins intensément que les AHA sur la texture de la couche cornée ainsi que sur les signes d'hyperpigmentation actinique ; en revanche, l'effet obtenu sur les ridules est plus marqué avec la trétinoïne qu'avec les AHA. L'association de ces deux composants semble bénéfique.

Les travaux d'Elson expliquent l'action synergique des AHA et de la trétinoïne par une augmentation de la pénétration de la vitamine A sous l'action des AHA.

Enfin, une étude clinique observe les effets d'une crème à 8 % d'acide glycolique (appliquée le matin) associée le soir à une crème à base de trétinoïne à 0,05 % pendant 2 mois, puis à 0,1 % pendant 4 mois chez des sujets porteurs de signes d'héliodermie. Dans cette étude ouverte, les différents paramètres étudiés (sécheresse / rugosité, troubles de la pigmentation, ridules) évalués cliniquement ont tous été améliorés. Les auteurs concluent qu'un bénéfice peut être apporté par cette association.

➤ Conclusion

Les AHA ont un réel potentiel dans le traitement de l'héliodermie, et même si leur efficacité reste moindre par rapport à la trétinoïne, des associations peuvent s'envisager.

2-2-3 L'acide salicylique [40]

L'acide salicylique utilisé à une concentration de 30 % permet également une diminution des taches pigmentées, des ridules, avec une amélioration de la texture cutanée.

Les concentrations plus faibles, utilisées en application quotidienne, donneraient des résultats analogues mais à plus long terme.

2-3 LES MOYENS DERMATOLOGIQUES OU CHIRURGICAUX [8, 24, 49]

Nous allons rappeler, sans les détailler, les différentes techniques qui peuvent être utilisées. Elles complètent les possibilités de traitement données par les produits topiques lorsque l'héliodermie devient importante.

2-3-1 Techniques de surfaçage

➤ Peeling chimiques

L'application d'un exfoliant chimique sur la peau entraîne une destruction épidermique et parfois dermique (selon la molécule et la concentration) permettant, par le phénomène de cicatrisation ainsi déclenché, la constitution d'un derme et d'un épiderme que l'on suppose de meilleure qualité.

Les peelings superficiels sont les plus utilisés à l'heure actuelle : AHA (acide glycolique 50 à 70 %), acide trichloracétique TCA (10 à 25 %), l'acide rétinoïque... Ils agissent principalement sur l'hyperpigmentation, la rugosité, les fines ridules caractérisant l'héliodermie

Les peelings moyens (TCA 40 %) sont indiqués face à des formes sévères d'héliodermie.

Les peelings profonds (phénol) sont peu utilisés et exposent à des complications cardiaques.

➤ Dermabrasion mécanique

Elle consiste en un meulage mécanique de la surface cutanée, au moyen d'un appareil rotatif abrasif tournant à grande vitesse.

Elle est indiquée dans les formes sévères d'héliodermie, avec rides profondes. Elle permet par ailleurs de détruire dans certains cas les lésions associées, notamment lentigos solaires et kératoses actiniques.

Ce traitement doit être effectué par un opérateur très expérimenté et la prise en charge postopératoire doit être rigoureuse.

➤ Laser-abrasion (CO₂)

Le développement du laser CO₂ pulsé a constitué un progrès important dans le traitement des rides de l'héliodermie. Il permet un lissage, un « resurfaçage » de la peau héliodermique et la destruction des rides.

Le mécanisme d'action est plurifactoriel : destruction thermique du tissu élastosique, rétraction du collagène dermique, dépôt d'un collagène nouvellement synthétisé.

2-3-2 Techniques de comblement des rides

- Implants résorbables : collagène, acide hyaluronique ...
- Implants non résorbables : silicone ...

2-3-3 Techniques chirurgicales

- Lifting

Le lifting a beaucoup d'intérêt mais des limites (cicatrices, coût, peu d'effets autour de la bouche)

- Intervention sur les muscles superficiels ou sur les nerfs

2-3-4 Traitement des dyschromies

Lorsqu'un surfaçage du visage entier est envisagé, celui-ci entraîne la disparition des lentigos, et il n'est donc pas nécessaire de les traiter préalablement.

- Cryothérapie

C'est l'application d'azote liquide ou de neige carbonique

- Application d'acide trichloracétique (TCA)

- Lasers pigmentaires

Ils permettent une cicatrisation plus rapide, un moindre risque d'hypochromie résiduelle, et une moindre récurrence des lésions.

CHAPITRE 3 : CONSEILS A L'OFFICINE

[5, 24]

La prise en charge de l'héliodermie fait appel à une prévention rigoureuse : le rôle du pharmacien d'officine est essentiel.

Ses conseils de prévention et ses conseils cosmétiques sont utiles à tous les stades de l'héliodermie, et particulièrement au stade de l'héliodermie légère, lorsque les dommages sont encore minimes et que l'évolution vers une héliodermie sévère peut encore être évitée.

3-1 CONSEILS DE PREVENTION

Les différents conseils relatifs à la prévention ont déjà été détaillés. Rappelons simplement les éléments essentiels :

3-1-1 Photoprotection

La photoprotection doit être enseignée et commencée dès le plus jeune âge, d'autant que les habitudes prises dans l'enfance ont toutes les chances de se poursuivre à l'âge adulte.

Le but des anti-solaires n'est pas d'augmenter le nombre d'heures d'une exposition, mais de protéger les régions cutanées qui ne peuvent pas l'être par les vêtements.

Il faut utiliser une crème photoprotectrice lors de chaque exposition solaire, d'indice d'autant plus élevé que le phototype est clair, et protégeant contre les UVA qui pénètrent plus profondément dans le derme que les UVB et sont les principaux responsables de l'héliodermie.

L'application quotidienne d'une crème photoprotectrice sur le visage, le cou et le dos des mains, hiver comme été, est conseillée car des expositions brèves mais répétées tout au long de l'année participent pour une grande part au vieillissement cutané.

Il est important de déconseiller l'usage des lampes à UV. En solarium, on s'expose principalement au rayonnement UVA qui provoque un vieillissement prématuré de la peau. De plus, il faut mettre en garde les utilisateurs : les UVA provoquent une pigmentation immédiate de la peau, certes recherchée, mais qui n'a toutefois aucun effet protecteur pour la peau.

Les autobronzants, produits topiques destinés à colorer artificiellement la peau sans intervention de la mélanogénèse, présentent un intérêt esthétique chez les individus qui souhaitent avoir un « look bronzé » mais qui prennent aussi en compte les effets cutanés néfastes des irradiations solaires. Cependant, il ne faut pas croire que l'on est protégé contre le soleil après avoir obtenu une coloration cutanée par application d'un autobronzant. L'indice de protection est faible contre les UVA et nul pour les UVB.

Précisons aussi que le bronzage naturel acquis progressivement assure surtout une protection contre les UVB, mais n'empêche pas le vieillissement cutané. La protection que la peau développe elle-même, au bout d'un certain temps, dépasse rarement l'équivalent d'un facteur de protection 4.

Il est toujours important de rappeler qu'il ne faut jamais s'exposer après application de produits parfumés ou lors de la prise de certains médicaments photosensibilisants (amiodarone, sulfamides, quinolone, cycline...).

Ces produits exogènes peuvent provoquer des réactions de photosensibilisation cutanée. Elle se définit comme l'ensemble des phénomènes pathologiques liés à l'interaction d'une substance photoréactive, présente anormalement dans la peau, avec certaines radiations lumineuses capables d'exciter ce chromophore.

Il faut enfin savoir que la protection solaire chez le sujet âgé expose au risque de carence en vitamine D, et qu'une supplémentation orale est parfois nécessaire.

3-1-2 Arrêt du tabac

Il a été prouvé que le tabagisme contribue au vieillissement prématuré de la peau, il potentialise les effets du vieillissement actinique.

Ces altérations sont en partie réversibles à l'arrêt de l'intoxication tabagique.

3-1-3 Régime alimentaire

Les aliments riches en substances antioxydantes peuvent être favorisés. Dans l'alimentation des vacances au soleil, il faut faire une grande part aux fruits et légumes frais, riches en vitamines C et en caroténoïdes protecteurs.

Les acides gras essentiels auront un effet sur l'hydratation cutanée.

Lorsque le régime alimentaire est carencé, on peut conseiller le recours à des compléments alimentaires.

3-2 CONSEILS COSMETIQUES

Les conseils cosmétiques du pharmacien sont très importants lorsqu'une consultation dermatologique n'est pas nécessaire, ou pour compléter la prise en charge thérapeutique.

3-2-1 La toilette et le démaquillage du visage

Ils sont nécessaires quotidiennement, avec un nettoyant doux, non desséchant.

3-2-2 Crème hydratante le matin

L'application le matin d'une crème hydratante permet de renforcer la fonction barrière de la peau et de la protéger contre les agressions extérieures (soleil, vent, froid, pollution).

On conseillera plutôt des crèmes contenant une protection anti UVA / anti UVB, ou des principes actifs antiradicalaires (vitamine E, C, bêta-carotène, oligoéléments, extraits végétaux...).

3-2-3 Crème à visée réparatrice le soir

Le choix d'une crème réparatrice dépend de plusieurs critères, et sera, selon le degré d'héliodermie, prescrite par un médecin ou conseillée par le pharmacien.

Les indications thérapeutiques, exposées selon la classification de Glogau (p.108), soulignent que le rôle du pharmacien est primordial lorsque l'héliodermie est encore légère.

| | |
|--|--|
| <p>Groupe I (héliodermie légère, 28 à 35 ans)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Prévention +++ : photoprotection, arrêt du tabac - Produits topiques : AHA, rétinol, rétinaldéhyde, vitamine C... |
| <p>Groupe II (héliodermie modérée, 35 à 50 ans)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Vitamine A acide, ou AHA, rétinol, rétinaldéhyde ; photoprotection - Comblement des rides - Surfaçage superficiel (peeling superficiel) - Toxine botulique |
| <p>Groupe III (héliodermie importante, 50 à 65 ans)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Vitamine A acide ; photoprotection - Surfaçage moyen du visage entier (peeling au TCA, dermabrasion mécanique, laser-abrasion) - Sinon surfaçage superficiel +/- surfaçage moyen localisé +/- cryothérapie, laser pigmentaire. - Comblement des rides - Lipoaspiration - Chirurgie si relâchement cutanéomusculaire |
| <p>Groupe IV (héliodermie sévère, au-delà de 60 ans)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Vitamine A acide ; photoprotection - Surfaçage moyen ou profond du visage entier (peeling au TCA ou au phénol, laser-abrasion) - Sinon surfaçage superficiel +/- surfaçage moyen ou profond localisé +/- cryothérapie, laser pigmentaire. - Comblement (partiel) des rides - Chirurgie |

Figure 54 : Indications thérapeutiques (selon la classification de Glogau) [24]

➤ Stade I

Si les conseils de prévention sont utiles à tous les stades, ils le sont particulièrement au stade I, lorsque les dommages sont encore minimes et que l'évolution vers une héliodermie sévère peut encore être évitée.

A ce stade, le pharmacien peut aussi conseiller des produits topiques appropriés.

La vitamine A acide, qui nécessite une prescription médicale, n'est généralement pas indiquée au stade I pour plusieurs raisons : son efficacité préventive sur l'héliodermie n'est pas démontrée, sa tolérance sur les peaux jeunes est moins bonne que sur les peaux plus âgées, les patientes peu marquées par l'héliodermie ne sont pas suffisamment motivées pour accepter de subir une irritation.

En revanche, une crème à base d' α -hydroxy-acide (AHA), de rétinol, de rétinaldéhyde, ou de vitamine C sera plus indiquée, et celle-ci pourra être conseillée par le pharmacien en application le soir sur le visage et le cou.

➤ Stade II

Les préoccupations vis-à-vis du vieillissement cutané commencent généralement à se manifester à ce stade.

L'héliodermie est modérée, la vitamine A acide est prescrite en première intention, le pharmacien joue alors un rôle important dans les conseils cosmétiques et les conseils de prévention associés.

Dans les cas d'intolérance à la vitamine A acide, ou lorsque la personne ne souhaite pas consulter un médecin, le pharmacien conseillera une crème à base d'AHA, de rétinol ou de rétinaldéhyde.

➤ Stade III et IV

A des stades plus avancés d'héliodermie (stade III et IV), le pharmacien rappellera les mesures de photoprotection et conseillera de consulter un dermatologue.

| Laboratoire | Principes actifs | | | |
|----------------|-------------------|-------------------|---------------|------------|
| | AHA | rétinol | rétinaldéhyde | vitamine C |
| Avène | | | Ysthéal+ | |
| La Roche Posay | | | | Active C |
| Vichy | | Reti C | | Reti C |
| Roc | | Rétinol actif pur | | |
| Uriage | Isolift | Isolift | | |
| Uriage | Depiderm | | | Depiderm |
| Nuxe | Crème prodigieuse | | | |

Figure 55 : Produits cosmétiques à base d’AHA, de rétinol, de rétinaldéhyde et/ou de vitamine C

CONCLUSION

La sagesse voudrait que l'exposition solaire soit évitée au maximum, mais ces mesures trop strictes et utopiques ne tiennent pas compte des impératifs actuels créés par la mode (bronzage), ni l'engouement sans cesse croissant pour les loisirs en plein air.

Face à un soleil agressif, responsable de nombreux effets néfastes, et notamment sa contribution pour une part importante au vieillissement cutané, c'est la prévention qui est primordiale.

La meilleure prévention reste l'éducation, et ceci rappelle le rôle important à jouer par le pharmacien d'officine dans ce domaine.

TABLES DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1 : Ultrastructure de la peau
- Figure 2 : L'épiderme, structure stratifiée
- Figure 3 : Unité épidermique de mélanisation
- Figure 4 : Distribution des mélanosomes selon les races
- Figure 5 : Biosynthèse de la mélanine
- Figure 6 : La jonction dermo-épidermique
- Figure 7 : Les constituants du derme
- Figure 8 : L'hypoderme
- Figure 9 : Spectre d'absorption des chromophores cutanés
- Figure 10 : Acide urocanique
- Figure 11 : Formule de la mélanine
- Figure 12 : Structure simplifiée de la peau d'un sujet jeune et d'un sujet âgé
- Figure 13 : Transmission de la lumière à la peau
- Figure 14 : Pénétration du rayonnement solaire dans la peau en fonction de la longueur d'onde, chez un sujet blanc
- Figure 15 : Variations diurnes des UVA et des UVB (Montpellier)
- Figure 16 : Variations saisonnières des UVB
- Figure 17 : Variations des UVA selon l'heure et la saison
- Figure 18 : Réflexion des UV selon différents types de sol
- Figure 19 : Critères distinctifs des phototypes
- Figure 20 : Critères d'appréciation de l'index UV
- Figure 21 : Echelle de risque global
- Figure 22 : Production de rayonnement UV par excitation d'atomes de mercure à l'intérieur d'une lampe UV
- Figure 23 : Appareil de bronzage dit couchette « sandwich »
- Figure 24 : Spectre d'émission typique d'une lampe à basse pression et spectre de la lumière solaire
- Figure 25 : Spectre d'émission typique d'une lampe à haute pression et spectre de la lumière solaire
- Figure 26 : Intensités de rayonnements typiques d'appareils de bronzage et du soleil en été

- Figure 27 : Effets des UV selon la durée d'exposition
- Figure 28 : Récapitulatif des effets bénéfiques et délétères des UV sur la peau
- Figure 29 : Niveaux énergétiques potentiels d'une molécule
- Figure 30 : Chromophores majeurs de la peau absorbant des rayons UV
- Figure 31 : Séquence d'événement résultant de l'absorption de rayons UV
- Figure 32 : Récapitulatif de la production des radicaux oxygénés et réactions en chaîne
- Figure 33 : Systèmes enzymatiques de défense anti-radicalaire
- Figure 34 : Réaction de dimérisation entre 2 molécules de thymine adjacentes
- Figure 35 : Structure des produits issus du cation radical de la guanine
- Figure 36 : Classification et rôle des métalloprotéinases
- Figure 37 : Comparaison des modifications structurales des vieillissements chronologique et actinique
- Figure 38 : Comparaison clinique des vieillissements chronologique et actinique
- Figure 39 : Principaux filtres solaires et leur spectre d'absorption
- Figure 40 : Ecrans physiques
- Figure 41 : Exemples de produits cosmétiques contenant des filtres UV
- Figure 42 : Action antiradicalaire de la vitamine E
- Figure 43 : Apports quotidiens recommandés en vitamines et oligoéléments antiradicalaires
- Figure 44 : Structure de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne, vitamine A acide)
- Figure 45 : Récepteurs cytoplasmiques et nucléaires de l'acide rétinoïque
- Figure 46 : Action de l'acide rétinoïque dans le traitement de l'héliodermie
- Figure 47 : Etude d'efficacité (sur 6 mois) RETINOVA® (Roc)
- Figure 48 : Etude d'efficacité à long terme (2 ans) RETINOVA® (Roc)
- Figure 49 : Etude de tolérance RETINOVA® (Roc)
- Figure 50 : Métabolisme de la vitamine A
- Figure 51 : Schéma d'action d'Ysthéal+®
- Figure 52 : Principales sources exogènes d'AHA
- Figure 53 : Exemples d'alpha hydroxyacides et assimilés
- Figure 54 : Indications thérapeutiques (selon la classification de Glogau)
- Figure 55 : Produits cosmétiques à base d'AHA, de rétinol, de rétinaldéhyde et/ou de vitamine C

Photo 1 : Peau citréine épaisse

Photo 2 : Rides profondes et lentigos solaires

Photo 3 : Erythrosis interfollicularis coli

Photo 4 : Erythrosis interfollicularis coli

Photo 5 : Elastoidose à kystes et comédons de Favre et Racouchot

Photo 6 : Rides profondes et télangiectasies

Photo 7 : Hypomélanose idiopathique en gouttes

Photo 8 : Pseudocicatrices stellaires

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AMBLARD P., BEANI J.-C., BONNETBLANC J.-M., et al. – Risques sanitaires liés aux irradiations. In Ann. Dermatol. Venereol., 2002. [en ligne]. Disponible sur : <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/enseignement-reforme/dermato/P19.pdf> (Page consultée le 6 septembre 2003)
- [2] AUBERT J.-P., CRICKX B. – La peau du sujet âgé. In : Site de la Faculté de Médecine Xavier Bichat. Département de médecine générale [en ligne]. Disponible sur : <http://www.xbichat.jussieu.fr/Medgene/documents/Cours/Dermatologie/peauage.doc> (Page consultée le 15 octobre 2003)
- [3] AUBIN F., HUMBERT P. – Rayonnement ultraviolet et peau. – Paris : John Libbey Eurotext, 2001. – 268 p.
- [4] AUFFRET N. – Antiradicalaires et vieillissement cutané. – Encycl. Méd. Chir., Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-160-C-14, 2000, 5 p.
- [5] AVRIL M.-F., BRODIN M., DRENO B., et al.- Soleil et peaux : bénéfiques, risques et prévention. – Paris : Masson, 2002. – 285 p.
- [6] BEANI J.-C. – La photoprotection. In : Site du Réseau CHU Grenoble. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.reseau-chu.org/Journal7/Grenoble7.htm>. (Page consultée le 8 octobre 2003)
- [7] BERBIS P. – Vieillissement cutané : aspects anatomophysiologiques. – Encycl. Méd. Chir., Dermatologie, 98-035-A-10, 2001, 10 p.
- [8] BERBIS P. – Vieillissement cutané : aspects cliniques-traitement. – Encycl. Méd. Chir., Dermatologie, 98-855-A-10, 1999, 8 p.

- [9] BERBIS P. – Rétinoïdes.– Encycl. Méd. Chir, Dermatologie, 98-938-A-10, 2001, 14 p.
- [10] BERBIS P. – Rétinoïdes topiques et vieillissement cutané. – Encycl. Méd. Chir., Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-160-C-10, 2000, 7 p.
- [11] BERTREUX E. – La photoprotection interne. - Actualités pharmaceutiques, 2003, 419, p.27-30
- [12] BIAM. – Rétinova 0.05 pour cent crème. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.biam2.org/www/Spe24357.html>. (Page consultée le 6 septembre 2003)
- [13] BIAM. – Trétinoïne. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.biam2.org/www/Sub439.html>. (Page consultée le 27 novembre 2003)
- [14] BISSETT E.-F., HANNON D.-P., ORR T.-V. – An animal of solar-aged skin : histological, physical and visible changes in UV-irradiated hairless mouse skin. – Photochem. Photobiol., 1987, 46, p. 367-378
- [15] BOISNIC S., BRANCHET M.-C. – Vieillissement cutané chronologique. – Encycl. Méd. Chir., Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-050-A-10, 2000, 5 p.
- [16] BOISNIC S., BERANGER J.-Y. – Le vieillissement cutané environnemental. – Actualités pharmaceutiques, 2003, 421, p.20-22
- [17] BUXERAUD J. – Le rayonnement lumineux. – Actualités pharmaceutiques, 2003, 419, p. 18-21
- [18] BUXERAUD J. – La photoprotection externe. – Actualités pharmaceutiques, 2003, 419, p. 22-26
- [19] CATANZANO J. – Le vieillissement cutané : processus, prévention et correction. Thèse de doctorat en pharmacie. – Montpellier : Université de Montpellier I, 2001. – 140 p.

- [20] DUBOIS J. – La peau : de la santé à la beauté. Notions de dermatologie et de dermocosmétologie. – Ed. Privat, 2001. – 204 p.
- [21] DUBUS P., VERGIER B. – L'histologie cutanée : quelques rappels. – Actualités pharmaceutiques, 2003, 421, p. 10-14
- [22] DRENO B., SMADJA C. – Compléments alimentaires en cosmétologie. – Encycl. Méd. Chir., Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-230-A-10, 2000, 7 p.
- [23] Elastoïdose nodulaire à kystes et comédons. [en ligne]. Disponible sur : <http://dermatologie.free.fr/cas160re.htm>. (Page consultée le 6 septembre 2003)
- [24] EVENOU P. – Prise en charge globale du vieillissement cutané : indications respectives de la cosmétologie et des différentes techniques. – Encycl. Méd. Chir., Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-490-A-10, 2000, 5 p.
- [25] FEDERATION DES MEDECINS DE FRANCE. – Comprendre les crème solaires... [en ligne]. Disponible sur : http://fmf.affinitesante.com/affiche_fmc.asp?articleID=684&CID=39 (Page consultée le 6 septembre 2003)
- [26] GALL Y. – La santé de la peau – Ed. Privat, 1999. – 149 p. – (Les classiques santé).
- [27] GOUGEROT-SCHWARTZ A. – Alpha-hydroxyacides et vieillissement cutané. – Encycl. Méd. Chir., Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-160-C-12, 2000, 7 p.
- [28] GUERLOU V. – Contribution des radicaux libres au vieillissement cutané : les solutions apportées par les antiradicalaires en dermocosmétologie. – Thèse de doctorat en pharmacie. – Limoges : Université de Limoges, 1997. – p.
- [29] JEANMOUGIN M. – Peau et soleil. – Encycl. Méd. Chir., Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-060-A-10, 2000, 8 p.

- [30] JEANMOUGIN M. – Le capital soleil, un permis à points à économiser. – *Cosmétologie*, 1997, 4, p. 35
- [31] KLIGMAN A.-M., GROVE G.-L., LEYDEN J.-J., et al. – Topical tretinoin for photoaged skin. – *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1986, 15, p. 836-859
- [32] KLIGMAN L.-H. – The ultraviolet-irradiated hairless mouse : a model for photoaging. – *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989, 21, p. 623-631
- [33] KLIGMAN L.-H., KLIGMAN A.-M. – The nature of photoaging : its prevention and its repair. – *Photodermatol.*, 1986, 3, p. 215-227
- [34] LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES AVENE. – Photovieillissement Ysthéal⁺. – Document de présentation commerciale
- [35] LABORATOIRES ROC SA. – Tretinoïne emollient cream : a new therapy for photodamaged skin. – Abstract from : *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 26, p. 215-224.
- [36] LABORATOIRES ROC SA. – Retinova trétinoïne. – Document destiné à l'usage des visiteurs médicaux.
- [37] LACHAPELLE J.-M., FRIMAT P., TENNSTED T. – *Dermatologie professionnelle et de l'environnement*. – Paris, Masson, 1992. – 371 p.
- [38] LA RUCHE G., CESARINI J.-P. – *Photodermatoses et photoprotection de l'enfant*. – Paris, Solal, 1993. – 92 p.
- [39] LAVKER R., KAIDBEY K. – The spectral dependence for UVA-induced cumulative damage in human skin. – *J. Invest. Dermatol.*, 1997, 108, p. 17-21
- [40] LECCIA M.-T. – Vieillissement cutané photo-induit. – *Encycl. Méd. Chir., Cosmétologie et Dermatologie esthétique*, 50-050-B-10, 2000, 6 p.

- [41] LEYDEN J.-J., GROVE G.-L., GROVE M.-J., et al.- Treatment of photodamaged facial skin with topical tretinoin. – J. Am. Acad. Dermatol., 1989, 21, p 638-644
- [42] Les métalloprotéases matricielles. – In : Médecine/sciences n°5, vol 18, p. 565-569, 2002. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.medecinesciences.org/archive/ms/2002/5/565_DeClerk.pdf
(Page consultée le 15 octobre 2003)
- [43] Les résultats de l'étude SUVIMAX (SUPplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants). [en ligne]. Disponible sur :
http://esculape.com/textes/suvimax_2003.html
(Page consultée le 19 novembre 2003)
- [44] LOWE N., MARKS R. – Photodamage. In : Retinoïdes : a clinician's guide. - United Kingdom : Martin Dunitz, 1998, p. 113-127.
- [45] MATRAY-BRESSAND M.-D. – Peau Programme Jeunesse. – Ed Alpen, 2002. – 79 p
- [46] MEHL R. – Le soleil et la peau. In : Site de la Fédération des Médecins de France. [en ligne]. Disponible sur :
http://fmf.affinitesante.com/affiche_fmc.asp?articleID=685&CID=39
(Page consultée le 6 septembre 2003)
- [47] MELISSOPOULOS A., LEVACHER C. – La peau : structure et physiologie. – Technique et documentation, 1998. – 152 p.
- [48] MEUNIER L., MICHEL B., DUNTZE F., et al. – Vieillesse cutané. – Sauramps médical Diffusion Vigot, 1990. – 154 p.
- [49] MEYNADIER J., MEUNIER L. – Peau et soleil. – Ed. Privat, 1999. – 157 p. – (Les classiques santé)

- [50] OFFICE FEDERAL DE LA SANTE PUBLIQUE. – Brochure « solarium » de l'OFSP. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.bag.admin.ch/strahlen/nonionisant/uv/solarium/f/introduction.php> (Page consultée le 9 septembre 2003)
- [51] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. – Protéger les enfants du rayonnement ultraviolet. In : WHO Information, Aide-mémoire 261. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/inf-fs/fr/am261.html>. (Page consultée le 9 septembre 2003)
- [52] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. – Indice du rayonnement uv total. In : WHO Information, Aide-mémoire 271. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/who271/fr/print.html> (Page consultée le 9 septembre 2003)
- [53] ORTONNE J.-P. – The effects of ultraviolet exposure on skin melanin pigmentation. – J. Int. Med. Res., 18 Suppl 3:8C-17C, 1990.
- [54] ORTONNE J.-P., MARKS R. – The treatment of skin photoaging. In : Photodamaged skin : clinical signs, causes and management. – United Kingdom : Martin Dunitz, 1999, p. 121-142.
- [55] Premature aging of the skin. In : Site des laboratoires ROC. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.roc.com/us-version/my-skin/sun.htm> (Page consultée le 13 septembre 2003)
- [56] ROSSANT L. – Vieillissement cutané provoqué par le soleil. [en ligne]. Disponible sur : http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_885_vielli_cuta_sol.htm. (Page consultée le 27 juillet 2002)
- [57] ROUGIER A., SCHAEFER H. – Are UVA rays dangerous ? In : Protection of the skin against ultraviolet radiations. – Paris : John Libbey Eurotext, 1998, p. 1-9.

- [58] ROUGIER A., SCHAEFER H. – UVA and oxidative stress. In : Protection of the skin against ultraviolet radiations. – Paris : John Libbey Eurotext, 1998, p. 29-31.
- [59] SCHMITT D. – Biologie de la peau humaine. – Paris : INSERM, 1997, 326 p. – (Séminaire d'enseignement INSERM).
- [60] THOMAS P., AMBLARD P. – Photodermatologie et photothérapie. – Paris : Masson, 1988 – 133 p.
- [61] THOMAS P., BONNEVALLE A. – Evaluation des filtres et écrans solaires. – Encycl. Méd. Chir., Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-200-A-10, 2001, 7 p.
- [62] THOMAS P., SEGARD DROUARD M. – Indications des antisolaire. – Encycl. Méd. Chir., Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-200-B-10, 2001, 5 p.
- [63] VIDAL 2003 : le dictionnaire. 79^e éd. Paris : Ed. du Vidal, 2003, 2175 et 278 p.
- [64] VILLARD A. – Le vieillissement cutané : causes et traitements cosmétologiques. Thèse de doctorat en pharmacie. – Marseille : Université de la Méditerranée Aix-Marseille II, 2001.- 126 p.
- [65] VILLETTE B., BARAN R. – Définition du cosmétique : frontières entre cosmétiques et médicaments. – Encycl. Méd. Chir., Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-080-A-10, 2000, 3 p.
- [66] Vitamine E ou tocophérol. In : Site Pharmacorama, connaissance des médicaments. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitamines5.php> (Page consultée le 29 novembre 2003)
- [67] VHURET P., POITEAU. G. – Isotrétinoïne : Roaccutane[®]. [en ligne]. Disponible sur : <http://pharmacie.univ-lille2.fr/heberges/afirt/lille2/Isotretinoine%20roaccutane/Isotretinoine%20roaccutane.ppt> (Page consultée le 2 avril 2004)

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : LA PEAU

CHAPITRE 1 : STRUCTURE DU REVETEMENT CUTANE

- 1-1 L'EPIDERME
- 1-2 LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE
- 1-3 LE DERME
- 1-4 L'HYPODERME
- 1-5 LES ANNEXES CUTANEEES
- 1-6 L'INNERVATION
- 1-7 LA VASCULARISATION

CHAPITRE 2 : ROLE DE LA PEAU

- 2-1 FONCTION DE PROTECTION
 - 2-1-1 Protection mécanique
 - 2-1-2 Protection chimique
 - 2-1-3 Protection contre les agressions microbiennes
 - 2-1-4 Photoprotection naturelle

- 2-2 FONCTION D'ECHANGE
 - 2-2-1 Thermorégulation
 - 2-2-2 Absorption cutanée
 - 2-2-4 Hydratation de la peau

- 2-3 FONCTION SENSORIELLE

- 2-4 FONCTION METABOLIQUE
 - 2-4-1 Synthèse de la vitamine D
 - 2-4-2 Fonction de réserve
- 2-5 FONCTION D'AUTOREPARATION

CHAPITRE 3 : LE VIEILLISSEMENT DE LA PEAU

- 3-1 ORIGINE DU VIEILLISSEMENT
- 3-2 LE VIEILLISSEMENT CUTANE : UN PROCESSUS MULTIFACTORIEL
 - 3-2-1 Vieillissement intrinsèque
 - 3-2-2 Vieillissement extrinsèque

DEUXIEME PARTIE : LE VIEILLISSEMENT CUTANE ACTINIQUE

CHAPITRE 1 : LE RAYONNEMENT LUMINEUX

- 1-1 LE RAYONNEMENT LUMINEUX NATUREL
 - 1-1-1 Le soleil
 - 1-1-2 Le spectre solaire
 - 1-1-1 Propriétés optiques du rayonnement
 - 1-1-2 Facteurs de risque photoclimatiques
 - 1-1-3 Echelle de risque global
- 1-2 LE RAYONNEMENT LUMINEUX ARTIFICIEL
 - 1-2-1 Fonctionnement d'une lampe UV
 - 1-2-2 Types de lampes utilisées et rayonnement produit
 - 1-2-3 Nécessité d'une réglementation
- 1-3 LES EFFETS DU RAYONNEMENT LUMINEUX SUR LA PEAU
 - 1-3-1 Phénomènes précoces
 - 1-3-2 Phénomènes retardés
 - 1-3-3 Effets à long terme
 - 1-3-4 Bilan

CHAPITRE 2 : PHOTOBIOLOGIE ET PATHOGENIE

2-1 REACTIONS PHOTOCHEMIQUES

2-1-1 Réaction primaire

2-1-2 Réaction secondaire

➤ Réactions photochimiques directes

➤ Réactions photosensibilisées

2-3-3 Conséquences

2-2 LES ESPECES REACTIVES DE L'OXYGENE (ERO)

2-1-1 Formation des ERO : réactions en chaîne

2-1-2 Systèmes de défense antiradicalaires

2-1-3 Cibles principales des ERO

2-3 ROLE PATHOGENIQUE DU RAYONNEMENT UV DANS LE PHOTOVIEILLISSEMENT

2-3-1 Rayonnement UVB

2-3-2 Rayonnement UVA

2-3-3 Conclusion

CHAPITRE 3 : MANIFESTATIONS HISTOLOGIQUES ET CLINIQUES

3-1 ASPECT HISTOLOGIQUE

3-1-1 Etudes animales

3-1-2 Altération du derme

3-1-3 Altération de l'épiderme

3-1-4 Comparaison histologique avec le vieillissement chronologique

3-2 MANIFESTATIONS CLINIQUES

3-2-1 Description des lésions

3-2-2 Classification de Glogau

3-2-3 Comparaison clinique avec le vieillissement chronologique

3-2-4 Conclusion

TROISIEME PARTIE : PREVENTION, TRAITEMENT, ET CONSEILS A L'OFFICINE

CHAPITRE 1 : LA PREVENTION

1-1 LA PHOTOPROTECTION PHYSIQUE

- 1-1-1 L'éviction
- 1-1-2 La mise a l'ombre
- 1-1-3 La protection vestimentaire
- 1-1-4 Les vitres

1-2 LES TOPIQUES ANTI-SOLAIRES

- 1-2-1 Composition
- 1-2-2 Evaluation de la protection des anti-solaires
- 1-2-3 Critères de choix et conseils d'utilisation
- 1-2-5 L'incorporation de filtres anti-UV dans les produits cosmétiques

1-3 LES MOLECULES ANTI-OXYDANTES

- 1-3-1 Absorption par voie orale
- 1-3-2 Application de topiques
- 1-3-3 Conclusion

CHAPITRE 2 : LA CORRECTION DES SIGNES CLINIQUES DE L'HELIODERMIE

2-1 LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE REFERENCE : LA TRETINOÏNE TOPIQUE

- 2-1-1 Présentation et synthèse chimique des rétinoïdes
- 2-1-2 Etude de la trétinoïne
- 2-1-2 Spécialités à base de trétinoïne

2-2 LES ACTIFS TOPIQUES UTILISES EN COSMETOLOGIE

2-2-1 Les autres rétinoïdes

2-2-2 Les alpha-hydroxyacides (AHA)

2-2-3 L'acide salicylique

2-3 LES MOYENS DERMATOLOGIQUES OU CHIRURGICAUX

CHAPITRE 3 : CONSEILS A L'OFFICINE

3-1 CONSEILS DE PREVENTION

3-1-1 Photoprotection

3-1-2 Arrêt du tabac

3-1-3 Régime alimentaire

3-2 CONSEILS COSMETIQUES

3-2-1 La toilette et le démaquillage du visage

3-2-2 Crème hydratante le matin

3-2-3 Crème à visée réparatrice le soir

CONCLUSION

TABLE DES ILLUSTRATIONS

BIBLIOGRAPHIE

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 311

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La peau est une enveloppe complexe qui, comme tous les organes, vieillit. Toutefois, au vieillissement cutané chronologique inéluctable, se superpose un vieillissement extrinsèque lié aux facteurs de l'environnement, au premier rang desquels se situe le soleil.

L'héliodermie, ou vieillissement cutané photo-induit, regroupe les manifestations cutanées bénignes imputables à l'exposition solaire chronique.

Les rayons ultraviolets (UV) naturels ou artificiels, et particulièrement les UVA qui sont mis en cause, jouent un rôle spécifique dans le processus de sénescence cutanée.

Les mécanismes impliqués dans la constitution des dégâts actiniques font essentiellement intervenir les métalloprotéases matricielles et le stress oxydatif généré par l'irradiation UV.

Les manifestations cliniques d'héliodermie peuvent être prévenues par des mesures de photoprotection simples. Néanmoins, lorsque les lésions sont déjà constituées, elles nécessitent une prise en charge adaptée. On dispose pour cela de différents moyens cosmétiques et médicamenteux, essentiellement représentés par les rétinoïdes de synthèse.

TITLE : SKIN PHOTOAGEING : Synthetic retinoids and repair of the clinical signs of cutaneous ageing caused by photochemical exposure.

SUMMARY

Skin is a complex envelope which ages as the other organs.

Cutaneous ageing is a biological phenomenon consisting of two components : chronological ageing and extrinsic ageing caused by environmental factors, primarily sun exposure.

Skin photoageing shows the benign cutaneous symptoms caused by chronic excessive sun exposure.

Ultraviolet rays (UV), from natural sun or sun beds, and essentially the UVA rays, have a specific action in the process of skin ageing.

The mechanism involves matrix metalloproteinase and oxidative stress created by UV irradiation.

There are simple strategies to prevent these manifestations of photoageing, and when lesions appear, synthetic retinoids are the choice treatment.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS CLES

Héliodermie - Peau - Vieillissement cutané actinique - Ultraviolets - Solaire - Radicaux libres - Réactions photochimiques - Photoprotection - Rétinoïdes de synthèse.

U.F.R de Pharmacie

2 rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES Cedex