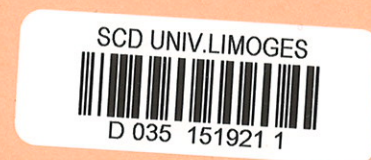


FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE : 2006



THESE N° 335 / 1

**LES CERAMIDES : METABOLISME, SIGNALISATION
CELLULAIRE ET IMPLICATIONS DANS LES
PATHOLOGIES CUTANEEES**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le mercredi 24 octobre 2006

par

Younès KHIYATI

Né le 18 décembre 1980 à AGADIR (MAROC)

JURY

Madame Christiane DELAGE, Professeur, UFR Pharmacie, Limoges

Madame Hayat LOTFI, Maître de conférences, UFR Pharmacie, Limoges

Monsieur Alain SIMON, Maître de conférences, UFR Pharmacie, Limoges

Madame Danielle BOUTHIER, Diplômée d'Etat en pharmacie

Président de thèse

Directeur de thèse

Examinateur

Examinateur

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

ASSESSEURS

Madame le Professeur CHULIA Dominique

Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE-CRYPTOGAMIE

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

GESTHEM Axel

BOTANIQUE-CRYPTOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

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
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE-CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI HAYAT	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

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

ATER

COURTIOUX Bertrand	See M. le Professeur DREYFUSS
DUMETRE Aurélien	See MM. les Professeurs DREYFUSS et MOESCH
FAURE Sébastien	See Mme. le Professeur OUDART
YAHIAOUI Samir	See M. le Professeur. BUXERAUD

Je dédie ce travail à mes grands-pères

Remerciements

Madame Christiane DELAGE, Professeur de Chimie Générale et Chimie Minérale à la Faculté de Pharmacie de Limoges, je vous remercie du grand honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. Vous m'avez aidé, tout au long de mon travail, de vos précieux conseils. Nous avons pu apprécier, au cours de nos études, vos qualités humaines et professionnelles qui nous inspirent un profond respect et une grande admiration.

En hommage respectueux.

Madame Hayat LOTFI, Maître de conférences de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Limoges, je vous remercie du grand honneur que m'avez fait en me confiant le sujet de cette thèse. Tout au long de ce travail vous n'avez cessé de me guider par vos précieux conseils. Qu'il me soit permis de vous formuler mon admiration et mes remerciements.

Monsieur Alain SIMON, Maître de conférences de Chimie Physique et Chimie Minérale à la Faculté de Pharmacie de Limoges. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de mon travail, ainsi que pour la pertinence de vos remarques et de vos conseils. Vous m'avez transmis avec gentillesse, patience et disponibilité votre passion et vos connaissances. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

Madame Danielle BOUTHIER, Pharmacienne titulaire de la Pharmacie du Pont Saint Martial à Limoges. Vous me faites l'honneur d'accepter d'être membre du jury pour ma thèse d'exercice, je ne vous serais jamais assez reconnaissant pour la confiance et la patience que vous avez manifesté à mon égard. Je tiens à vous exprimer ma gratitude, mon estime et mon profond respect.

A Monsieur Jamal FATIMI et Madame Fatima FATIMI, les remerciements exprimés ici ne seront jamais à la hauteur de l'aide que vous m'avez apporté. Je souhaite sincèrement vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre aide, votre soutien moral et votre affection. Soyez assurés de ma gratitude et de ma plus haute estime, vous êtes ma deuxième famille.

A mes parents, je vous remercie pour votre Amour, votre aide, votre soutien, vos sacrifices, votre abnégation, pour vos encouragements, vos nombreux conseils avisés, votre éternelle disponibilité et surtout votre éducation. Ce que vous m'avez inculqué, donné, apporté et offert ont

fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je ne vous serai jamais assez reconnaissant de ce que vous avez fait pour moi. Je souhaite pour cela vous exprimer tout mon Amour et mon éternelle affection.

A ma sœur, Nora, je tiens à te remercier pour cette affection d'ainée, cette attention féminine et ce regard fraternel que tu as toujours eu pour moi. Saches que ton exemplarité est un atout majeur dans ma vie et sois assurée de tout mon Amour, mon profond respect et de mon admiration.

A mon frère, Mehdi, ton soutien, tes encouragements, ta force, ta gentillesse et surtout ton Amour m'ont permis de ne jamais baisser les bras, de me ressourcer et de m'apporter ce qui me manquait le plus dans ces moments-là : la patience, la sagesse et la sérénité. Je t'exprime ici mon plus grand respect, ma gratitude et tout mon Amour.

A mes grands-mères, pour l'affection que vous avez toujours manifesté à mon égard et pour tous vos sacrifices, soyez assurées de tout mon Amour et de mon éternelle affection.

A mes amis de Fac, Armand, Matthieu, Nico, Toine, Galou, Gégé, Faust, Céline, Virginaz, Ricou...A tous les moments passés ensemble.

Une pensée spéciale pour Anne-Laure et Claire : « *La connerie, c'est la décontraction de l'intelligence* », Serge Gainsbourg.

« Soit A un succès dans la vie. Alors $A = x + y + z$, où $x = travailler$, $y = s'amuser$, $z = se taire$ », Albert Einstein

Sommaire

Introduction	11
Partie I : Structure et biosynthèse	13
1. Structure et nomenclature des céramides	14
2. Biosynthèse et métabolisme des céramides	16
Partie II : Céramides et signalisation cellulaire	20
1. Régulation de la prolifération cellulaire	21
1.1. Sphingosine et croissance cellulaire	22
1.2. Métabolites des sphingolipides	22
2. Modulation des voies de signalisation par la sphingosine et la SPP	23
3. Facteurs influençant les taux de sphingosine et de SPP	25
4. Les mécanismes de l'apoptose	26
5. Apoptose et pathologies	30
6. Les voies enzymatiques de la formation des céramides dans l'apoptose	32
7. Les sites subcellulaires de la production de céramides pro-apoptotiques	33
8. Les mécanismes de régulation des voies de synthèse des céramides dans le processus apoptotique	34
8.1. La voie de biosynthèse <i>de novo</i>	34
8.2. La voie des sphingomyélinases	34
9. Les cascades de signalisation activées par les céramides et leurs conséquences sur l'apoptose	35
9.1. Les céramides et la voie des C-JUN-terminal kinases (JNKs)	35
9.2. Les céramides et la mitochondrie	36
10. La régulation des niveaux endogènes de céramides: l'équilibre survie/mort cellulaire	37
10.1. La voie de la sphingosine-1-phosphate	38
10.2. La sphingomyéline synthase	39
10.3. La glucosylcéramide synthase	39
Partie III : Les céramides dans la peau	41
1. Anatomie et physiologie de la peau	42
1.1. L'épiderme	43
1.1.1. La couche basale ou <i>stratum germinatum</i>	44
1.1.2. Le <i>stratum spinosum</i> ou couche de Malpighi	45
1.1.3. La couche granuleuse ou <i>stratum granulosum</i>	46
1.1.4. La couche cornée ou <i>stratum corneum</i>	46
1.1.5. Le film hydrolipidique	47
1.2. La jonction dermo-épidermique	47
1.3. Le derme	48
1.4. L'hypoderme	49
2. Les fonctions de la peau	50
2.1. Fonction de protection	51
2.2. Fonction de sensibilité	51
2.3. Fonction de sécrétion	51
2.4. Fonction barrière	51
2.5. Métabolisme vitaminique	51

2.6. Fonction de cicatrisation	52
2.7. Fonction de perspiration et de respiration	52
2.8. Fonction immunitaire	52
3. Différenciation épidermique	53
3.1. Maturation du kératinocyte	53
3.2. Formation des filaments de kératine	55
3.3. Formation de l'enveloppe cornée	56
4. Les lipides de l'épiderme	57
4.1. Composition lipidique	57
4.2. Elaboration du domaine lipidique intercornéocytaire	60
5. Les céramides dans la peau humaine	62
5.1. Fonctions des céramides	62
5.1.1. Organisation lamellaire des lipides épidermiques	62
5.1.2. Propriété barrière de l'épiderme	63
5.2. Rôle des céramides dans la protection cutanée	63
Partie IV : Implication des céramides dans différentes pathologies cutanées	67
1. Définition d'une peau sèche	68
2. Caractéristiques d'une peau sèche	69
3. Céramides et peaux sèches	70
3.1. Xérose vulgaire ou temporaire	70
3.2. Xérose sénile	70
4. Céramides et peaux sèches pathologiques	71
4.1. Déficience en acides gras essentiels	71
4.2. Dermite atopique	71
5. Céramides et troubles de la kératinisation	73
5.1. Psoriasis	73
5.2. Céramides et acné	75
6. Relation entre signalisation cellulaire et pathologie	76
7. Intérêt cosmétologique des céramides	77
8. Les céramides font leurs preuves	79
8.1. Etudes pharmacologiques	79
8.2. Etudes cliniques	80
Conclusion	83
Références bibliographiques	85
Abréviations	93

Index des figures

Figure 1 : Exemple de céramide avec, comme acide gras, l'acide nervonique_____	14
Figure 2 : Les différentes classes de céramides selon la classification de Motta_____	15
Figure 3 : Schéma de la biosynthèse des céramides <i>in vivo</i> _____	17
Figure 4 : Schéma de la sphingomyéline_____	18
Figure 5 : Cycle métabolique des céramides_____	19
Figure 6 : Implication des sphingolipides dans la signalisation intracellulaire_____	21
Figure 7 : Relation entre les voies de signalisation des sphingolipides et des glycolipides_____	24
Figure 8 : Relations possibles entre le métabolisme des sphingolipides et la prolifération cellulaire_____	25
Figure 9 : Représentation schématique des principales voies apoptotiques_____	29
Figure 10 : Voies apoptotiques impliquant les céramides_____	37
Figure 11 : Action des céramides dans l'équilibre prolifération/apoptose cellulaire_____	38
Figure 12 : Différentes voies métaboliques régulant le niveau endogène des céramides_____	40
Figure 13 : Les différentes couches de la peau_____	43
Figure 14 : Structure de l'épiderme_____	44
Figure 15 : Lésions de dermite atopique chez l'enfant_____	72
Figure 16 : Lésions psoriasiques (coude, visage, paume de main et jambe)_____	74
Figure 17 : Lésions acnéiques_____	75

Index des tableaux

Tableau I : Pathologies associées à un dérèglement du processus apoptotique	<u>31</u>
Tableau II : Composition lipidique [% (m/m)] du stratum corneum humain	<u>58</u>

Introduction

La peau est un organe complexe, aux multiples fonctions, dont le rôle consiste à protéger l'organisme de la déshydratation et des agressions extérieures, qu'elles soient de nature chimique, mécanique ou infectieuse. Elle reflète notre état de santé et contribue à notre apparence.

La couche cornée ou *stratum corneum*, constitue la partie la plus superficielle de l'épiderme. Elle est formée de plusieurs assises cellulaires dont les cornéocytes baignant dans le ciment lipidique. L'organisation des cornéocytes et la composition lipidique jouent un rôle majeur dans la fonction barrière de la peau et confèrent à l'épiderme ses propriétés de perméabilité permettant de maintenir un taux d'hydratation cutanée naturelle.

Parmi les différentes classes de lipides épidermiques, les céramides méritent une place de choix, en raison de leur importance quantitative, de leur organisation particulière et de leurs propriétés fondamentales. Ils représentent environ 50 % de la totalité des lipides intercellulaires et jouent un rôle primordial dans le maintien des propriétés barrières de l'épiderme.

Mentionnés pour la première fois par Nicolaidis en 1965, c'est seulement en 1978 que Gary et White les isolent dans l'épiderme de porc et commencent à les identifier. Depuis, leurs propriétés sont mises en évidence, pas à pas, améliorant nos connaissances dans le domaine de la physiopathologie cutanée et le processus complexe de la kératinisation.

De nombreuses études ont montré que certaines pathologies cutanées seraient dues à des modifications dans la composition du ciment lipidique, et notamment des céramides.

L'objet de ce travail est tout d'abord de présenter la structure chimique des céramides, de les situer au sein du métabolisme cellulaire afin de comprendre les processus de biosynthèse dont ils font partie.

Par ailleurs, il est nécessaire de s'intéresser aux mécanismes de signalisation cellulaire auxquels participent les céramides, ces interactions biochimiques aboutissant à une action sur la prolifération cellulaire et/ou la mort cellulaire, ainsi qu'à tous les processus régulant ces phénomènes.

Il est aussi utile de préciser, après un rappel de physiologie cutanée, la place des céramides dans la peau par rapport à d'autres lipides épidermiques, afin de mieux exposer leur rôle physiologique au niveau de l'épiderme.

Enfin, nous abordons dans la dernière partie de ce travail la relation existante entre une perturbation du capital céramidique de la peau et les pathologies cutanées qui en résultent, notamment celles entraînant une sécheresse cutanée intense, avec en ligne de mire la perspective d'une implication décisive des céramides dans l'arsenal du traitement dermatologique.

PARTIE I

Les céramides : structure et biosynthèse

1. Structure et nomenclature des céramides

Les céramides sont des lipides polaires qui appartiennent à la famille des sphingolipides, groupe de lipides parmi lesquels on peut distinguer entre autres la sphingomyéline et les cérébrosides.

Les sphingolipides sont des molécules localisées au sein des membranes des cellules de tous les organismes vivants et qui ont un rôle de protection contre les agressions de la peau. Ces lipides favorisent également l'équilibre cellulaire et ralentissent le vieillissement des cellules, comme celles de la peau, du cerveau ou de l'intestin.

Un céramide est constitué d'une base à longue chaîne appelée sphingosine (*1,3-dihydroxy-2-amino-octadéca-4-ène*) et d'un acide gras.

La sphingosine est un dérivé d'acide gras sur lequel les carbones 1 et 3 sont porteurs de fonction alcool, alors que le carbone 2 porte une fonction amide.

L'acide gras est lié à la sphingosine par une liaison amide à l'azote de la base (Figure 1).

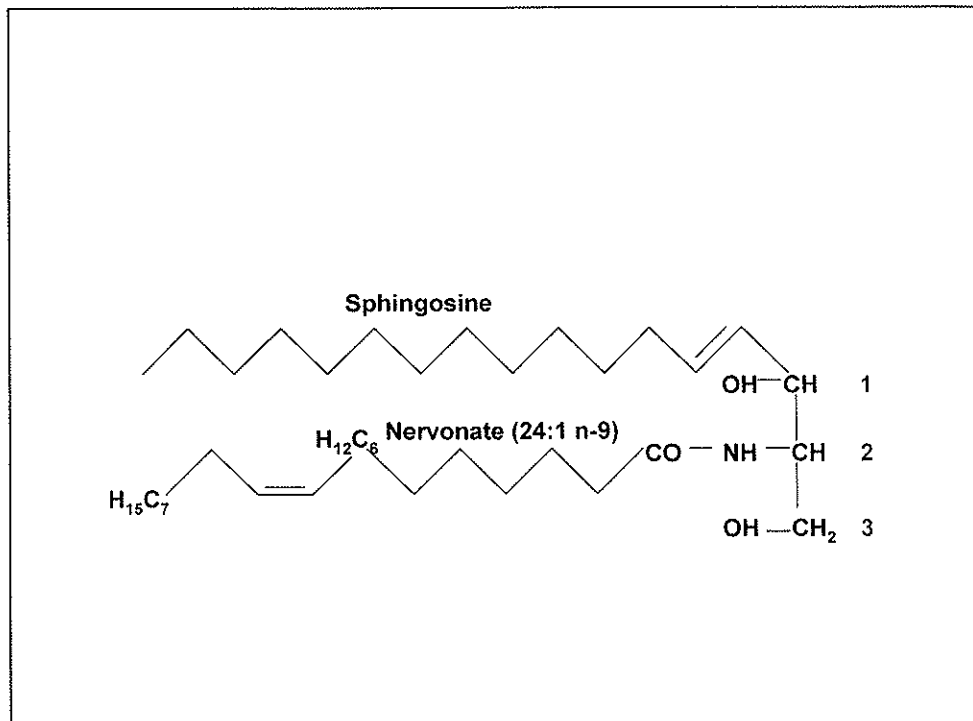


Figure 1 : Exemple de céramide avec, comme acide gras, l'acide nervonique

Les acides gras qui entrent dans la composition des céramides présentent des caractéristiques bien précises, ces derniers sont généralement saturés ou monoinsaturés, alpha ou oméga hydroxylés et présentent un nombre pair de carbones (de 16 à 24 en général).

Les céramides constituent une famille de composés structurellement hétérogène. L'utilisation de la chromatographie sur couche mince a permis de les séparer selon leur polarité et ainsi d'obtenir sept fractions (céramide I, céramide II, ..., céramide VII) (Figure 2). L'analyse de ces différentes fractions a conduit à établir une nomenclature basée sur des similitudes structurales (Motta et al., 1993). Ainsi, l'amine peut être une sphingosine, une phytosphingosine (sphingosine dont la double liaison en C4-C5 est hydratée) ou une dihydrosphingosine (sphingosine dont la chaîne carbonée est saturée). En ce qui concerne l'acide gras, celui-ci peut être non hydroxylé, hydroxylé en position alpha, ou estérifié en position oméga. Cela a permis de distinguer cinq grandes classes de céramides.

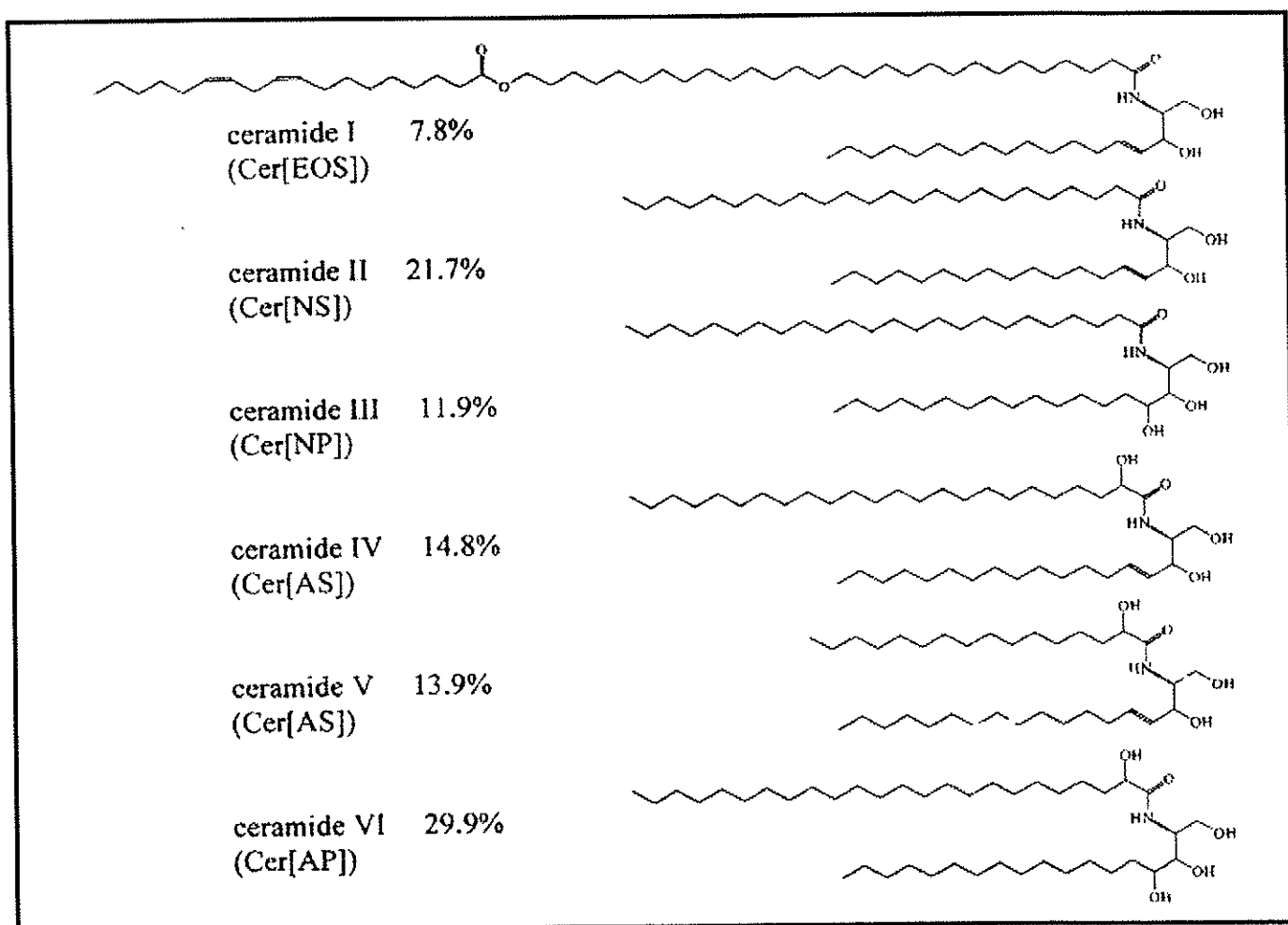


Figure 2 : Les différentes classes de céramides selon la classification de Motta (1993)

Ainsi, les céramides sont groupés en cinq grandes classes qui sont :

- ❖ Cer[EOS], ester d'un acide gras oméga hydroxylé, avec un résidu sphingosine.
- ❖ Cer[NS], composés d'acides gras non hydroxylés et de résidus sphingosines.
- ❖ Cer[NP], contenant des acides gras non hydroxylés et des résidus phytosphingosines.
- ❖ Cer[AS], contenant des acides gras alpha hydroxylés et des résidus sphingosines.
- ❖ Cer[AP], contenant des acides gras alpha hydroxylés et des résidus phytosphingosines.

Avec :

- ❖ EO : acides gras estérifiés en position oméga.
- ❖ A : acides gras alpha hydroxylés.
- ❖ N : acides gras non hydroxylés.
- ❖ S : sphingosine.
- ❖ P : phytosphingosine.

2. Biosynthèse et métabolisme des céramides

La biosynthèse des céramides *in vivo* débute par la condensation d'une sérine et de la palmitoyl-Coenzyme A pour former la 3-kéto-sphinganine ; cette molécule est ensuite réduite en dihydrosphingosine. Par la suite, l'acide gras est ajouté à la dihydrosphingosine via une liaison amide, donnant le dihydrocéramide (Rother et al. ,1992) (Figure 3).

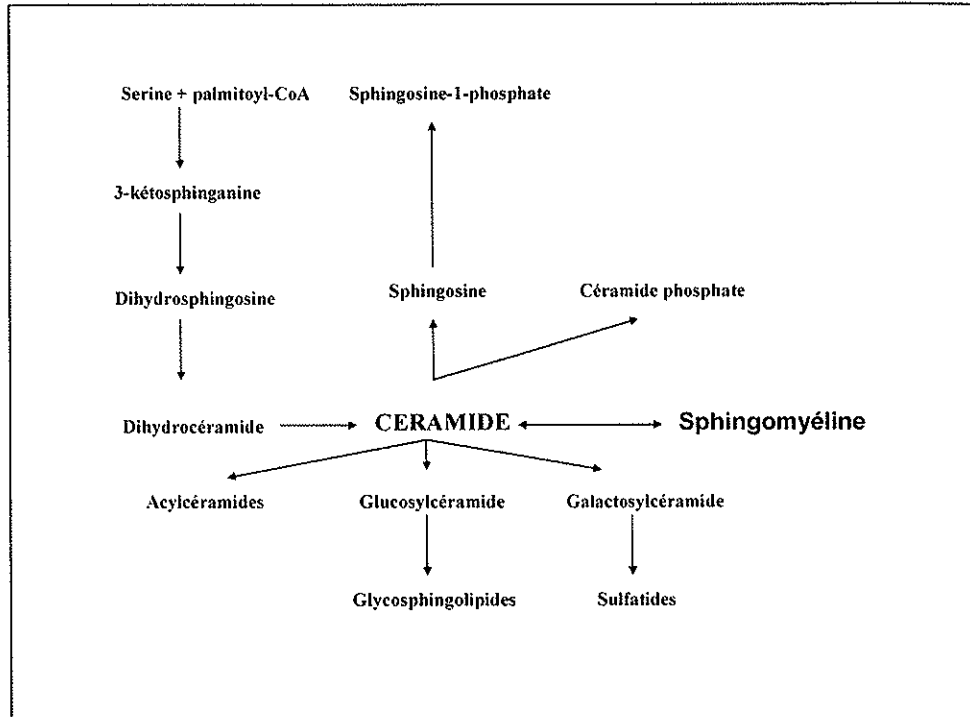


Figure 3 : Schéma de la biosynthèse des céramides *in vivo*

Il apparaît que les céramides sont impliqués dans le métabolisme des sphingolipides. En effet ils servent de précurseurs aux cérébrosides, gangliosides, acylcéramides, et aux sphingophospholipides tels que la sphingomyéline.

Cette dernière est obtenue par le transfert sur le céramide d'un résidu phosphorylcholine obtenu à partir d'une phosphatidylcholine (Hampton et al., 1989)(Figure 4). Ainsi, la biosynthèse de la phosphatidylcholine est directement impliquée dans la régulation de la biosynthèse de la sphingomyéline.

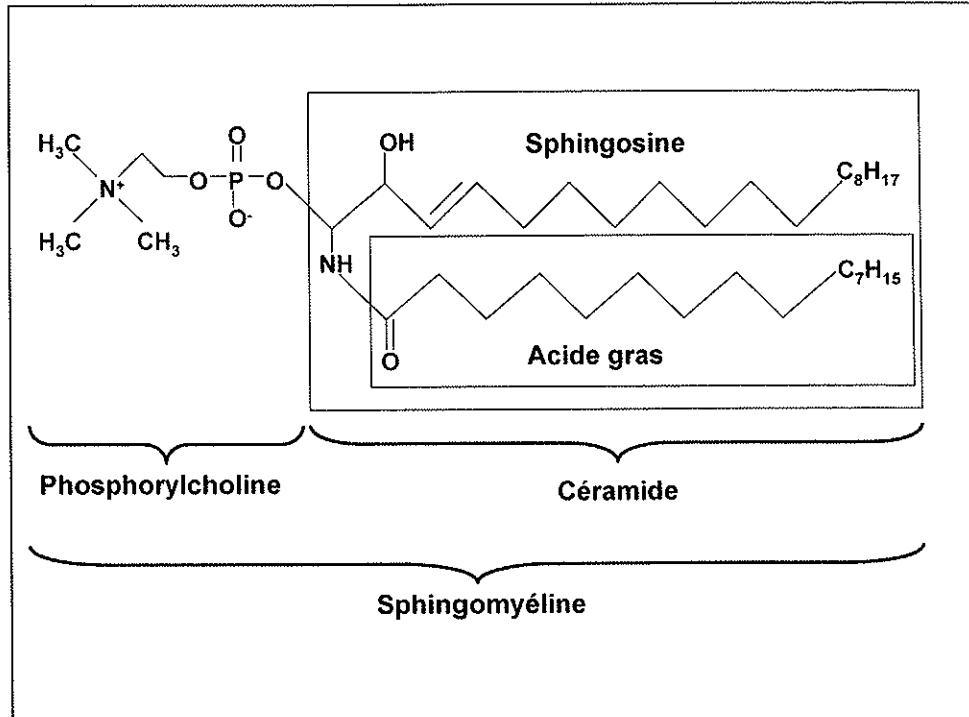


Figure 4 : Structure de la sphingomyéline

Par ailleurs, il a été démontré que le catabolisme de la sphingomyéline, induit par l'action d'une sphingomyélinase, aboutit à la séparation du céramide et de la phosphorylcholine. Trois isoenzymes ont ainsi été décrites chez les mammifères :

- ❖ Une sphingomyélinase lysosomiale (Schütze et al. ,1994).
- ❖ Une sphingomyélinase Mg^{2+} -dépendante liée à la membrane plasmique (Kim et al. ,1994).
- ❖ Une sphingomyélinase non Mg^{2+} -dépendante (Okazaki et al. ,1994).

Les céramides deviennent alors les produits de l'hydrolyse de la sphingomyéline et peuvent exercer leur action au niveau intracellulaire.

La rupture de la liaison amide entre l'acide gras et la sphingosine est réalisée par l'intermédiaire des céramidases.

Plus récemment, des études ont montré que l'hydrolyse de la sphingomyéline et l'obtention des céramides intracellulaires ont été décrites initialement dans la lignée cellulaire leucémique HL-60 (Okazaki et al. ,1989). L'incubation des cellules HL-60 en présence de $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D3 induit une hydrolyse réversible de la sphingomyéline en céramide, et ceci grâce à l'activation d'une sphingomyélinase. Cette hydrolyse entraîne l'augmentation du taux intracellulaire des céramides.

PARTIE II
Céramides et
signalisation
cellulaire

Outre leurs fonctions de protection au niveau de l'épiderme (Cf. Partie III), les céramides sont impliqués dans la régulation de diverses réponses cellulaires, comme la prolifération, la différenciation et l'apoptose.

1. Régulation de la prolifération cellulaire

La liaison des facteurs de croissance aux récepteurs de la membrane cellulaire initie une cascade de signaux intracellulaires qui aboutit à la synthèse d'ADN et à la division cellulaire (Ullrich et al., 1990). Certains de ces réseaux de signalisation ont été étudiés, tels que ceux utilisant le diacylglycérol, l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃) ou d'autres métabolites glycolipidiques (Berridge et al., 1991). Cependant, l'importance d'une autre classe de lipides de membrane, les sphingolipides, a commencé à être appréciée à la suite de la mise en évidence de l'implication de leurs métabolites dans des voies de signalisation intracellulaires (Figure 6).

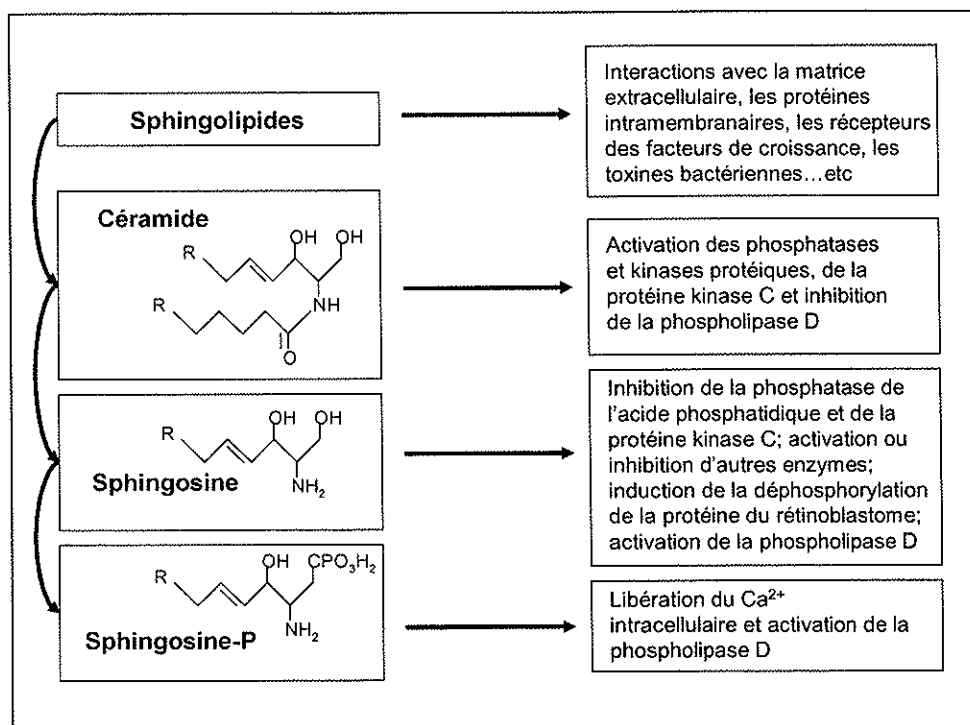


Figure 6 : Implications des sphingolipides dans la signalisation intracellulaire

1.1. Sphingosine et croissance cellulaire

Les bases sphingoïdes à longues chaînes carbonées sont connues pour être cytotoxiques et inhibitrices de la croissance cellulaire (Merrill et al., 1995). Néanmoins, Zhang et al. (1990) ont découvert que la sphingosine pouvait stimuler la prolifération des fibroblastes murins Swiss 3T3. Cette prolifération, en présence de sphingosine, est potentialisée par des facteurs de croissance. Ces observations indiquent donc que les bases sphingoïdes jouent un rôle important en étant des modulateurs de la croissance et de la prolifération cellulaires. Il a été démontré que la sphingosine stimulait la croissance cellulaire dans plusieurs systèmes, incluant les cellules Swiss 3T3 (Zhang et al., 1990), les cellules CHO (cellules ovariennes de hamster chinois) (Stevens et al., 1990) et les fibroblastes de rats (Martin et al., 1994).

Des stéréoisomères de bases sphingoïdes ont été utilisés afin d'explorer les mécanismes possibles de leurs effets sur la croissance cellulaire. La stimulation de la prolifération des fibroblastes Swiss 3T3 est spécifique du D-(+)-erythro-stéréoisomère (Olivers et al., 1994 ; Hauser et al., 1994) et ne peut être imitée par de simples amines aliphatiques (Zhang et al., 1990). L'inhibition de la protéine kinase C par ces bases à longues chaînes carbonées est moins stéréosélective. Donc la stimulation de la croissance cellulaire par la sphingosine n'implique pas la protéine kinase C (Zhang et al., 1990).

Par ailleurs, l'inhibition des cellules CHO par les bases sphingoïdes n'est pas stéréospécifique, et il apparaît qu'elle est liée à l'inhibition de la protéine kinase C (Stevens et al., 1990). La sphingosine bloque la division des cellules lymphoblastiques en phase G0/G1 du cycle cellulaire, ce phénomène étant associé à la déphosphorylation du produit du gène du rétinoblastome (Rb) (Chao et al., 1995), et ceci de manière stéréosélective. Ainsi, la stéréosélectivité peut être un moyen de différencier l'inhibition de la croissance cellulaire due à l'inhibition de la protéine kinase C, de celle due à l'inhibition de la déphosphorylation du Rb.

1.2. Métabolites des sphingolipides et croissance cellulaire

Les bases sphingoïdes ont au moins deux voies métaboliques différentes dans les cellules : une acylation aboutissant à un céramide ou une phosphorylation aboutissant à une sphingosine-1-phosphate (SPP). De nombreuses preuves laissent à penser que les effets mitotiques induits par la sphingosine sont médiés, au moins en partie, par la SPP (Zhang et al., 1991) :

❖ Quand la sphingosine est ajoutée à des cellules Swiss 3T3 quiescentes afin d'induire la synthèse d'ADN et la division cellulaire, il a été observé que la SPP est synthétisée rapidement.

❖ La SPP stimule la synthèse d'ADN à un degré plus important que la sphingosine, il apparaît également que des concentrations en SPP moindres entraînent une réponse et un effet plus importants.

❖ Il n'y a pas d'additivité ou de synergie des effets entre la sphingosine et la SPP.

❖ L'inhibition de la production de SPP par la DL-thréo-sphinganine, un inhibiteur compétitif de la sphingosine kinase, réduit la synthèse d'ADN après stimulation initiale par la sphingosine.

Comme la sphingosine, la SPP produit différents effets sur les cellules. Par exemple, de très faibles concentrations de SPP inhibent la motilité chimiotactique et le caractère invasif de nombreuses lignées cellulaires, telles que des mélanomes ou des ostéosarcomes humains (Sadahira et al., 1994).

De plus, le traitement des cellules par des analogues aux céramides ou par la sphingomyélinase peut stimuler la synthèse d'ADN (Olivers et al., 1994), causer des changements morphologiques (Hauser et al., 1994) ou induire une apoptose (Merrill et al., 1995). Ces traitements peuvent également s'opposer à la stimulation de la croissance cellulaire par d'autres sphingolipides (Waggoner et al., 1995).

Ces résultats montrent que la sphingosine et les céramides ont des effets bimodaux et probablement antagonistes sur la croissance cellulaire.

2. Modulation des voies de signalisation par la sphingosine et la SPP

Les actions des facteurs de croissance sur les cellules sont souvent complexes et impliquent l'activation simultanée de voies de signalisations multiples et également la production de plusieurs messagers secondaires. Par exemple, de nombreux facteurs de croissance augmentent l'activité de la phospholipase C, libérant ainsi des diacylglycérols qui activent la protéine kinase C (Nishizuka et al., 1992). L'activation de l'inositol triphosphate (IP₃) entraîne quant à elle la libération du calcium intracellulaire.

La figure 7 résume les effets des bases sphingoïdes exogènes sur la plupart des voies de signalisation supposées jouer un rôle dans la régulation de la croissance cellulaire (Spiegel et al., 1996).

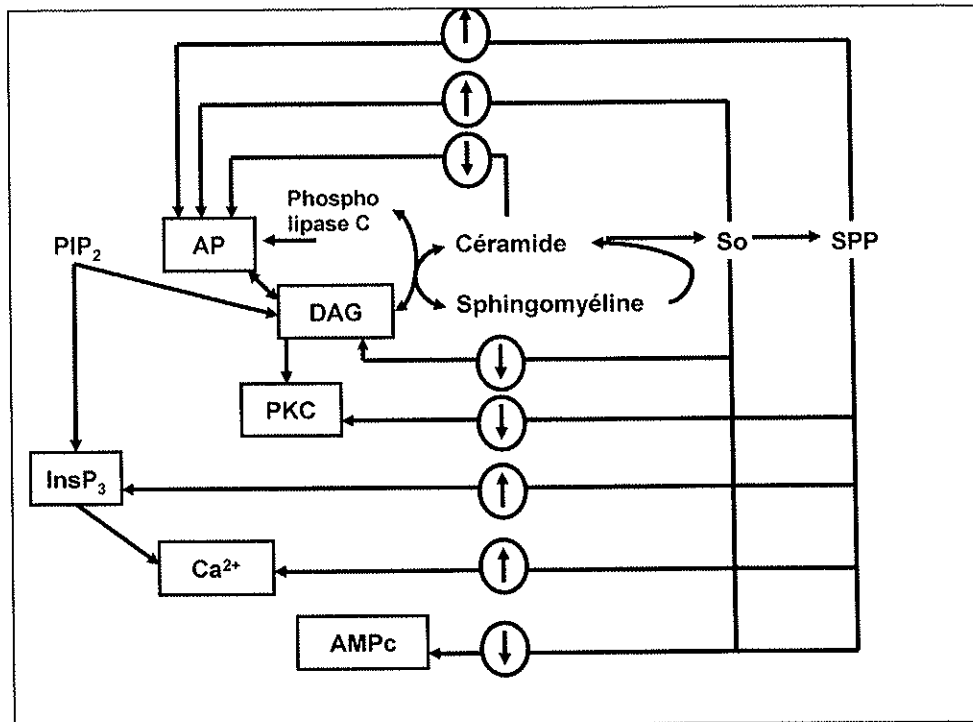


Figure 7 : Relations entre les voies de signalisation des sphingolipides et des glycolipides

Ce diagramme indique les relations possibles entre ces voies de signalisation, basées sur l'activation (↑) ou l'inhibition (↓) consécutives à l'addition de la sphingosine (So) ou de la sphingosine-1-phosphate (SPP). Ainsi, on observe les effets suivants :

- ❖ Elévation de l'acide phosphatidique via la stimulation de la phospholipase C.
- ❖ Inhibition directe de la protéine kinase C (PKC) mais également via la réduction des taux de diacylglycérols (DAG).
- ❖ Libération du calcium intracellulaire par action directe et par augmentation de l'inositol triphosphate (InsP₃).
- ❖ Réduction des taux d'AMP cyclique (AMPc).

Ces voies de signalisation débouchent sur une action au niveau cellulaire dont les mécanismes possibles sont les suivants (Figure 8) :

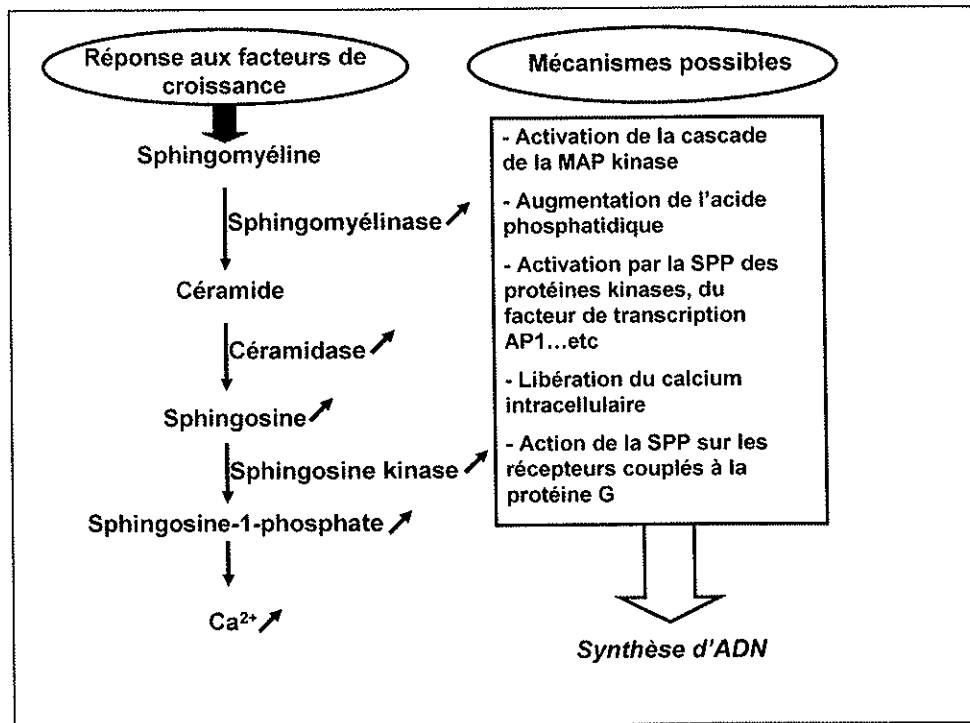


Figure 8 : Relations possibles entre le métabolisme des sphingolipides et la prolifération cellulaire

3. Facteurs influençant les taux de sphingosine et de SPP

Les taux intracellulaires de sphingosine sont déterminés par un équilibre entre sa formation par hydrolyse des céramides via les céramidases et sa phosphorylation par la sphingosine kinase et/ou son acylation par la sphingosine N-acyltransférase (céramide synthase).

La régulation de ces différentes étapes n'est pas documentée dans la littérature scientifique, mais si l'on considère que le principal rôle de la sphingosine et de la SPP réside dans leur fonction de messagers secondaires, il est envisageable que leurs taux intracellulaires respectifs soient relativement bas et régulés en fonction de stimuli externes (Yatomi et al., 1995).

Ainsi, des méthodes quantitatives ont été élaborées afin d'analyser la sphingosine (Olivers et al., 1994) et la sphingosine-1-phosphate (Yatomi et al., 1995). Les taux de sphingosine libre intracellulaire sont de l'ordre de 10 à 100 pmol/10⁶ cellules (Merrill et al., 1990). Ces taux peuvent

être régulés par différents agonistes (Miccheli et al., 1991) : dexaméthasone, sérum, plasma, insuline, lipoprotéines sériques et facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF).

Les taux de SPP sont comparables à ceux de sphingosine libre (Van Veldhoven et al., 1994).

4. Les mécanismes de l'apoptose

Il est nécessaire de mieux exposer les mécanismes qui régissent l'apoptose afin de mieux situer le rôle des céramides dans ce processus cellulaire.

L'apoptose est une mort cellulaire physiologique, qui a successivement reçu les noms de « mort cellulaire programmée », de « suicide cellulaire » puis d'« apoptose ». La notion d'apoptose a été introduite par Kerr, Wyllie et Currie en 1972, pour décrire une forme de mort cellulaire différente de la nécrose, seule forme connue à cette époque. Le terme "apoptose" a pour origine un mot grec ancien (« apo- ou achèvement et «-ptose » ou chute) qui évoque la chute des feuilles caduques en automne et sous-entend ainsi un rôle homéostatique.

L'apoptose est un processus actif d'autodestruction déclenché à la suite de signaux intra ou extra-cellulaires déclencheurs de mort. L'apoptose peut être également induite en l'absence de signaux de survie dans l'environnement de la cellule (stimuli physiologiques). L'apoptose peut être aussi observée dans des situations pathologiques, correspondant à une réaction de défense de l'organisme. Il se produit alors de profonds remaniements morphologiques et fonctionnels. Ce processus joue un rôle déterminant dans le développement et le fonctionnement du système nerveux et du système immunitaire, dans l'homéostasie cellulaire et la morphogenèse tissulaire, équilibrant ainsi le nombre de cellules d'un tissu normal. L'apoptose joue aussi un rôle considérable dans des pathologies telles que les maladies neurodégénératives, les infections virales et les cancers.

L'apoptose est un phénomène hautement régulé au cours duquel les enzymes cataboliques dégradent des molécules essentielles à la vie cellulaire, aboutissant aux caractéristiques biochimiques et métaboliques typiques de la mort cellulaire programmée. L'apoptose résulte d'un ensemble régulé d'activations enzymatiques et d'expression de gènes pro- et anti-apoptotiques. Ces activations et ces gènes vont induire l'autodestruction de la cellule, sans léser les cellules environnantes, préservant ainsi l'intégrité tissulaire, voire celle de l'organisme (Raff et al., 1993). Ainsi, au cours de l'apoptose, à partir du milieu intracellulaire, il n'y a pas de libération de substances toxiques pour les cellules environnantes. Ces dernières ne sont donc pas affectées : il

n'y a pas de réaction inflammatoire (Afford & Randhawa, 2000). L'apoptose s'inscrit ainsi dans la vie de la cellule au même titre que la différenciation ou la division cellulaire.

La réponse apoptotique peut être induite par des signaux très différents ; ainsi la privation en facteur de croissance, les radiations ionisantes ou les drogues anti-cancéreuses peuvent induire l'apoptose dans de très nombreux types cellulaires.

En dépit de la diversité de ces multiples signaux inducteurs, toutes les cellules engagées dans le processus apoptotique montrent des modifications morphologiques et biochimiques similaires.

In vitro, la phase descriptive des caractères morphologiques de la cellule apoptotique se traduit par :

- ❖ une modification de la membrane plasmique
- ❖ une réduction du volume cellulaire
- ❖ une perte des contacts intercellulaires normaux
- ❖ une condensation de la chromatine et fragmentation de l'ADN
- ❖ l'apparition de corps apoptotiques contenant des organites, des fragments de noyau.

Les mécanismes du processus apoptotique se caractérisent par des cascades de signaux moléculaires. Ils peuvent être initiés par une variété de signaux intra- ou extra cellulaires. L'activation de la voie de transduction du signal pro-apoptotique dépend du type cellulaire et d'éléments sub-cellulaires de chaque stress. Mais quelles que soient les voies de transduction en amont, celles-ci convergent toujours en définitive à l'activation irréversible d'un tronc commun, constitué par des protéases à cystéine appelées caspases (caspases initiatrices et caspases effectrices).

L'apoptose peut être classiquement décrite en trois phases:

La phase d'induction : de nombreux signaux très différents, physiologiques comme pathologiques, intra- comme extra-cellulaires ont été identifiés comme pouvant déclencher l'apoptose. Ainsi l'apoptose peut être induite par la carence en facteurs de croissance (NGF, Il-2), par certains récepteurs membranaires (Fas, TNF-R) lorsqu'ils sont stimulés et liés à leurs ligands, par des dommages intracellulaires causés par radiations ionisantes, des agents cytotoxiques, chocs osmotiques... Au cours de cette phase d'initiation, il existe deux voies de transduction du signal apoptotique, appelées voie extrinsèque et voie intrinsèque :

⇒ La première voie est initiée à la surface de la cellule par des récepteurs membranaires qui reçoivent des signaux extracellulaires. Cette voie est appelée voie extrinsèque ou voie des récepteurs de mort.

⇒ La deuxième voie est induite par des signaux internes comme le stress cellulaire ou la perturbation métabolique, et met en jeu la mitochondrie qui occupe une place centrale dans la cellule. Cette voie est appelée voie intrinsèque ou voie mitochondriale.

La phase de régulation : les différents signaux de mort sont alors intégrés par la cellule qui, en fonction de son phénotype et de son état physiologique, va orienter sa réponse vers la mort ou la prolifération. Cette intégration fait appel à un certain nombre de médiateurs intracellulaires anti- ou pro-apoptotiques tels que les caspases, les protéines de la famille de Bcl-2, les céramides...Le contrôle de cette régulation est effectué, entre autre, par les mitochondries et les gènes pro- ou anti-apoptotiques.

La phase d'exécution : en dépit de la diversité de ces signaux de mort, toutes les cellules engagées dans le processus apoptotique montrent des modifications morphologiques et biochimiques similaires suggérant l'existence d'une phase effectrice commune à tous les types cellulaires. Les deux voies convergent en effet vers une caspase effectrice commune (caspase-3), entraînant la dégradation de l'ADN.

Il existe d'autres mécanismes régulant l'apoptose :

- ❖ la voie caspase-indépendante mettant en jeu une protéine mitochondriale AIF (Apoptosis Inducing Factor) ;
- ❖ le réticulum endoplasmique (RE), un compartiment cellulaire pouvant aussi déclencher l'apoptose en cas de stress ;
- ❖ le suppresseur de tumeur p53, impliqué dans le maintien de l'intégrité du génome, jouant un rôle important dans le processus apoptotique.

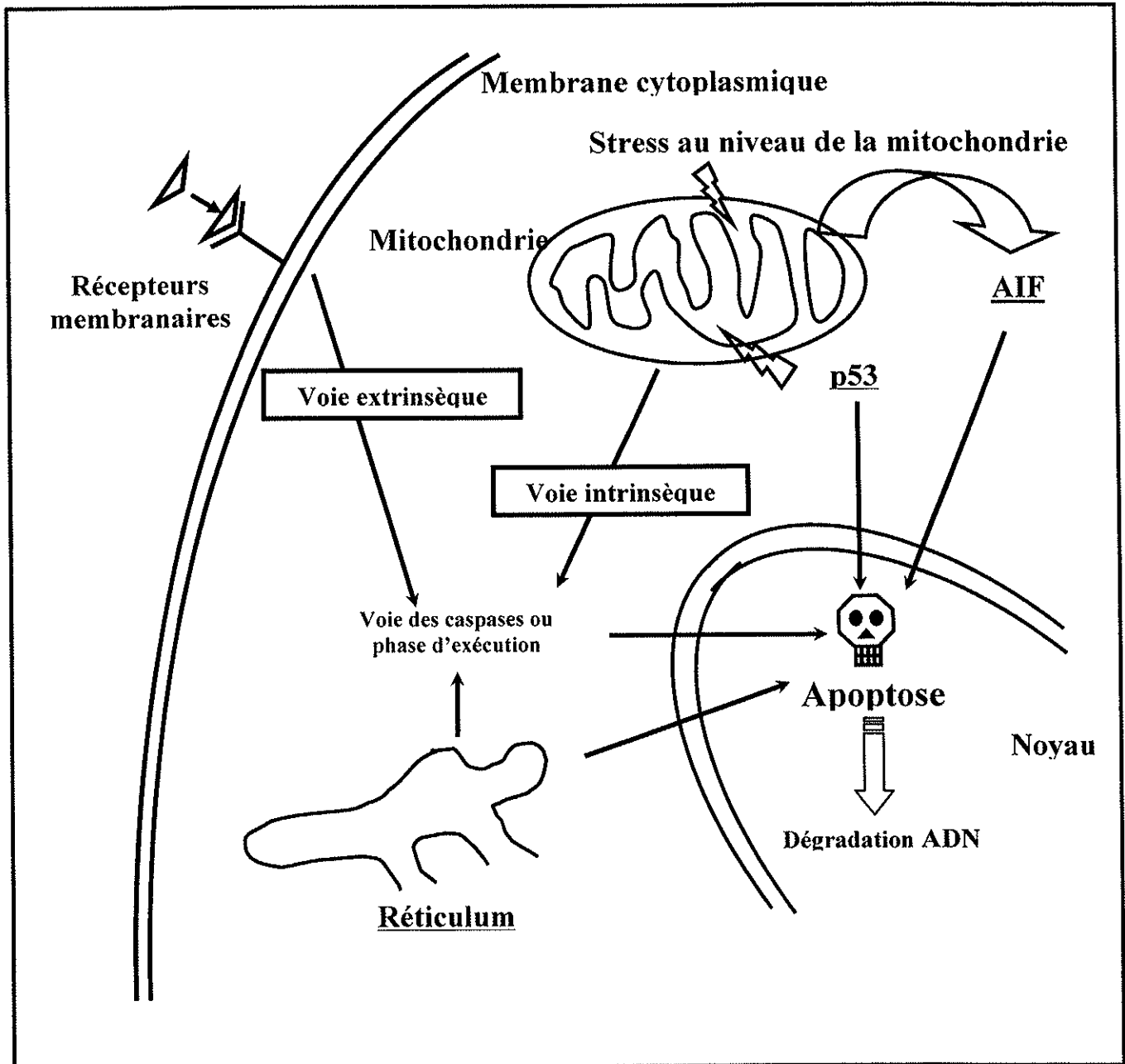


Figure 9 : Représentation schématique des principales voies apoptotiques

L'apoptose est une des fonctions normales de l'organisme qui a pour but d'éliminer les développements inutiles et/ou potentiellement dangereux. Elle joue un rôle physiologique, mais elle est aussi impliquée dans des situations pathologiques.

5. Apoptose et pathologies

Les dérèglements des mécanismes contrôlant l'apoptose peuvent être responsables du déclenchement et de la progression de nombreuses pathologies. Ces dernières peuvent être caractérisées soit par un déficit d'apoptose (cancer, infections virales...), soit par un excès d'apoptose (maladies neurodégénératives, infarctus du myocarde...) (Tableau I).

Le déficit de l'apoptose est souvent associé au développement de maladies auto-immunes et lymphoprolifératives (Neurath et al., 2001 ; Rich et al., 1999), mais aussi aux phénomènes de carcinogenèse (Agnantis & Goussia, 1999).

Au cours des infections virales, les virus mettent en place des systèmes d'inhibition d'apoptose afin d'envahir l'hôte, comme notamment le virus de l'hépatite C (VHC) et l'Herpès simplex virus-1 (HSV-1) (Saikumar et al., 1999). En empêchant la mort cellulaire, les virus permettent non seulement la survie de la cellule qu'ils infectent, mais aussi leur propre survie, ce qui favorise l'apparition de cancers comme c'est le cas pour le virus Epstein Barr (EBV).

Une augmentation anormale du nombre de certaines cellules, due au déficit de l'apoptose, est aussi observée dans les cancers. Le blocage anormal de l'apoptose est impliqué dans le développement des métastases, permettant à des cellules cancéreuses de migrer dans l'organisme sans s'autodétruire et de survivre dans un organe qui n'est pas le leur (Thompson, 1995 ; Evan & Littlewood, 1998).

L'excès d'apoptose intervient dans le développement de nombreuses pathologies : anomalies congénitales du développement, certaines maladies neurodégénératives chroniques comme l'amyotrophie spinale, la sclérose latérale amyotrophique, la chorée de Huntington, la maladie d'Alzheimer (Barinaga, 1998), la maladie de Parkinson et les rétinopathies dégénératives. Cet excès est observé dans les accidents vasculaires cérébraux, les ischémies-reperfusion, les hépatites fulminantes ou alcooliques, les lésions causées par des méningites (Thompson, 1995). Le déclenchement anormal ou excessif de l'apoptose intervient aussi lors de certaines infections virales, comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Selliah & Finkel, 2001 ; Muthumani et al., 2003) et le virus de la grippe (Hay & Kannourakis, 2002).

Il existerait aussi un lien entre la sénescence et le processus apoptotique. Le vieillissement se caractérise en effet par une altération progressive des capacités fonctionnelles de notre corps et par l'apparition de trois catégories de maladies graves : les maladies cardio-vasculaires, les maladies neurodégénératives et les cancers, toutes liées comme nous l'avons vu à un excès ou un déficit d'apoptose (Johnson et al., 1999).

DEFICIT DE L'APOPTOSE	EXCES D'APOPTOSE
<p>Cancers :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cancer mammaire - Cancer de la prostate - Cancer ovarien - Lymphome folliculaire - Leucémies - Mélanome - Syndrome lymphoprolifératif <p>Infections virales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herpes Virus (Virus d'Epstein Barr - EBV) - Poxvirus (Variole) - VIH - Hépatite C (VHC) <p>Maladies auto-immunes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lupus érythémateux disséminé <p>Divers :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ostéoporose - Syndrome d'hyper-éosinophilie 	<p>Maladies neurodégénératives :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alzheimer - Huntington - Parkinson - Sclérose latérale amyotrophique - Syndrome myélodysplasique <p>Infections virales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herpes simplex virus-1 (HSV-1) - Influenza virus (grippe) - VIH - Hépatite B (VHB) <p>Divers :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopécie - Anémies aplasiques - Athérosclérose - Colite ulcération - Infarctus du myocarde - Ischémies - Troubles hépatiques - Vieillissement

Tableau I : Pathologies associées à un dérèglement du processus apoptotique

6. Les voies enzymatiques de la formation des céramides dans l'apoptose

La formation des céramides au cours du processus apoptotique peut résulter de l'activation de la biosynthèse *de novo* ou de l'hydrolyse de sphingomyélines (SM) par diverses sphingomyélinases (SMases). L'activation de ces voies enzymatiques peut être modulée par des stimuli physiologiques ou environnementaux.

L'induction de la synthèse *de novo* au cours du processus apoptotique a été observée en réponse à des stimuli de stress, comme des drogues cytotoxiques, la daunorubicine, dans des lymphocytes (Boland et al., 1997) ou les radiations ionisantes dans des cellules de la peau (Farrell et al., 1998). Les acides gras libres, comme le palmitate, précurseurs métaboliques, sont également capables d'induire l'apoptose de cellules hématopoïétiques (Paumen et al., 1997) ou des cellules β du pancréas (Shimabukuro et al., 1998). Normalement dirigés dans la mitochondrie pour entrer dans le cycle de la β -oxydation, les acides gras libres en excès sont en effet orientés vers la voie de biosynthèse *de novo* des céramides, processus impliqué notamment dans la lipotoxicité de la cellule β observée au cours du diabète (Unger et Orci, 2001).

Diverses études ont montré la participation de la voie des SMases (A-SMase membranaire et N-SMases membranaires et nucléaires, avec A pour alcaline et N pour neutre) dans la voie des céramides au cours du processus apoptotique. L'implication de l'A-SMase dans la transduction du message apoptotique semble dépendre du type cellulaire.

L'implication de la N-SMase (forme membranaire notamment) dans l'apoptose semble plus généralement reconnue. Elle a été décrite dans l'apoptose de divers modèles cellulaires, en réponse à des stimuli aussi variés que des cytokines comme le TNF- α , Fas, l'interleukine-1, une déplétion en facteurs de croissance ou encore des drogues cytotoxiques (Bezombes et al., 2003).

7. Les sites subcellulaires de la production de céramides pro-apoptotiques

Alors que les céramides synthétisés *de novo* s'accumulent sur la face cytosolique du réticulum endoplasmique (Michel et al., 1997), la voie des sphingomyélinases peut mener à la formation de céramides dans différents compartiments subcellulaires.

La membrane plasmique

La membrane plasmique contient des microdomaines membranaires ; ces derniers sont enrichis en sphingolipides comme les sphingomyélines et les gangliosides, en cholestérol et en différents constituants protéiques comme des récepteurs membranaires. Des études suggèrent que ces structures sont impliquées dans la transduction du message apoptotique (Zundel et al., 2000). Des activités sphingomyélinases ont été décrites au niveau de ces microdomaines et sont associées à une production de céramides (Veldman et al., 2001).

La formation des céramides sur le feuillet interne ou externe de la membrane semble dépendre de la SMase impliquée. Dans ces microdomaines, la N-SMase est fonctionnelle au niveau de la membrane plasmique et orientée du côté cytosolique, elle induit l'accumulation de céramides sur le feuillet interne. Bien que la localisation membranaire de l'A-SMase et son activation restent mal définies, son activation pourrait mener à l'accumulation de céramides sur le feuillet externe de la membrane plasmique. Les céramides formés sous l'action d'une A-SMase extracellulaire peuvent également s'accumuler et se compartimenter sur la surface externe de la membrane formant ainsi des radeaux lipidiques, permettant l'agrégation de récepteurs membranaires et leur activation (Grassmé et al., 2001).

Le noyau

Le noyau, riche en sphingomyélines et pourvu d'une activité N-SMase, semble constituer un nouveau site de formation de céramides dans des cellules apoptotiques. Par exemple, l'hypoxie dans des hépatocytes de rat induit l'activation de cet enzyme, la production de céramides nucléaires et l'apoptose (Tsugane et al., 1999). Mais les mécanismes de ces céramides nucléaires ne sont pas élucidés à ce jour.

La mitochondrie

Des études récentes montrent que la mitochondrie pourrait être un site d'accumulation de céramides pro-apoptotiques (Birbes et al. 2001). Ces observations ont été confirmées par des données montrant que la mitochondrie contient bien de la sphingomyéline et des enzymes du métabolisme des sphingolipides, tels que des activités SMase et sphingomyéline synthase ainsi qu'une céramidase (El Bawab et al., 2001).

8. Les mécanismes de régulation des voies de synthèse des céramides dans le processus apoptotique

8.1. La voie de biosynthèse *de novo*

La formation des céramides, issus de la voie de biosynthèse *de novo* est associée à une augmentation soit de l'activité de la sérine-palmitoyl transférase (SPT) (catalysant la première étape de synthèse) (Farrell et al., 1998), soit celle de la céramide synthase (catalysant l'avant dernière étape) (Boland et al., 1997).

8.2. La voie des sphingomyélinases

La régulation de l'activation des N-SMase et A-SMase, majoritairement observée lors de la stimulation d'un récepteur de mort par son ligand, est sous le contrôle de facteurs variés.

La régulation par des protéines adaptatrices

L'activation de la A-SMase dépend d'une région C-terminale, nommée DD (death domain) (Wiegmann et al., 1999). L'activation de la A-SMase dépend de la formation d'un complexe protéique constitué des protéines adaptatrices FADD et TRADD (Wiegmann et al., 1999), recrutée au niveau du domaine DD, et de caspases initiateuses.

L'activation de la N-SMase dépend d'une région peptidique nommée NSD (Neutral Sphingomyelinase activation Domain).

La régulation par des lipides

Le diacylglycérol (DAG) a été le premier lipide décrit dans la régulation de la production de céramides induite par des récepteurs de mort. Ce médiateur lipidique, résultant de l'hydrolyse de

phosphatidylcholine (PC) par une phospholipase C spécifique (PC-PLC) est en effet capable d'activer la A-SMase (Liu et Anderson, 1995).

La régulation par les protéines kinase C

Dans certains modèles cellulaires, les PKC semblent réguler négativement la N-SMase (Mansat et al., 1997), modulant ainsi la réponse apoptotique.

9. Les cascades de signalisation activées par les céramides et leurs conséquences sur l'apoptose

D'une manière générale, les céramides peuvent induire l'apoptose selon deux grands mécanismes indépendants. Ils peuvent propager un signal de mort en régulant la transcription de produits de gènes ou par un mécanisme qui met en jeu la mitochondrie. Ces voies de signalisation peuvent être gouvernées par l'activation de cibles enzymatiques directes des céramides, comme la CAPK (Ceramide Activated Protein Kinase) (Mathias et al., 1991) ou les CAPP (Ceramide Activated Protein Phosphatase 2A). Mais les céramides semblent également pouvoir induire l'apoptose en étant métabolisés en sphingosine (SP) par une céramidase. Ce sphingolipide est en effet capable d'orienter la cellule vers l'apoptose en activant, par exemple, la voie des JNKs (c-JUN-Terminal Kinases) nommée aussi SAPKs (Stress-Activated Protein Kinases) ou en inhibant la voie mitogénique des MAPK (Mitogen Activated-Protein Kinase) (Pyne, 2000).

9.1. Les céramides et la voie des C-JUN-terminal kinases (JNKs)

Des études ont montré que l'apoptose céramide-dépendante peut être médiée par la voie des kinases JNKs (Verheij et al., 1996). L'implication de cette voie conduit à l'activation de certains facteurs de transcription, tels que C-jun. Par exemple, dans les cellules T (thymocytes), C-jun, activé en réponse à la génération intracellulaire de céramides, induit la réponse apoptotique par une régulation transcriptionnelle de l'ARN messager. Les céramides générés par le TNF- α ou par le ligand de Fas sont alors adressés à la membrane plasmique et interagissent avec leur récepteur, ce qui amplifie la réponse apoptotique.

9.2. Les céramides et la mitochondrie

Au cours du processus apoptotique, l'accumulation intracellulaire de céramides est souvent associée à une altération mitochondriale, caractérisée par une transition de perméabilité membranaire (MPT), la génération de ROS et la diffusion libre de facteurs apoptotiques (caspases, cytochrome c, Apoptosis Initiating Factor ou AIF...). En effet, divers travaux rapportent que Bcl-2, acteur anti-apoptotique mitochondrial, est un inhibiteur efficace de l'apoptose induite par les céramides, en prévenant la MPT, la libération du cytochrome c et l'activation de caspases effectrices (Dbaibo et al., 1997).

Les céramides accumulés dans un compartiment subcellulaire distinct de la mitochondrie semblent induire l'apoptose en activant des facteurs intermédiaires cytoplasmiques. Un des intermédiaires identifié est la protéine pro-apoptotique Bad. Des travaux ont montré que les céramides peuvent activer indirectement la protéine Bad, en inactivant la kinase Akt (Zundel et al., 2000) sous l'action de la phosphatase CAPP (Salinas et al., 2000). La protéine Bad déphosphorylée migre vers la mitochondrie.

Des études montrent que les céramides peuvent avoir également une action directe sur les mitochondries. En effet, une accumulation de céramides mitochondriaux a été observée dans les hépatocytes traités avec le TNF- α (Garcia-Ruiz et al., 1997). Par ailleurs, les céramides, issus de sphingomyélines de la membrane mitochondriale, peuvent induire le relargage du cytochrome c (Birbes et al., 2001). Les céramides mitochondriaux pourraient initier le signal de mort en régulant l'activité des protéines de la famille des Bcl-2. En effet, les céramides inhibent l'effet anti-apoptotique de Bcl-2 en activant une phosphatase mitochondriale et en inhibant parallèlement la phosphorylation de Bcl-2 par la PKC. Mais l'accumulation de céramides dans la mitochondrie pourrait également induire un découplage de la chaîne respiratoire menant à la formation de ROS.

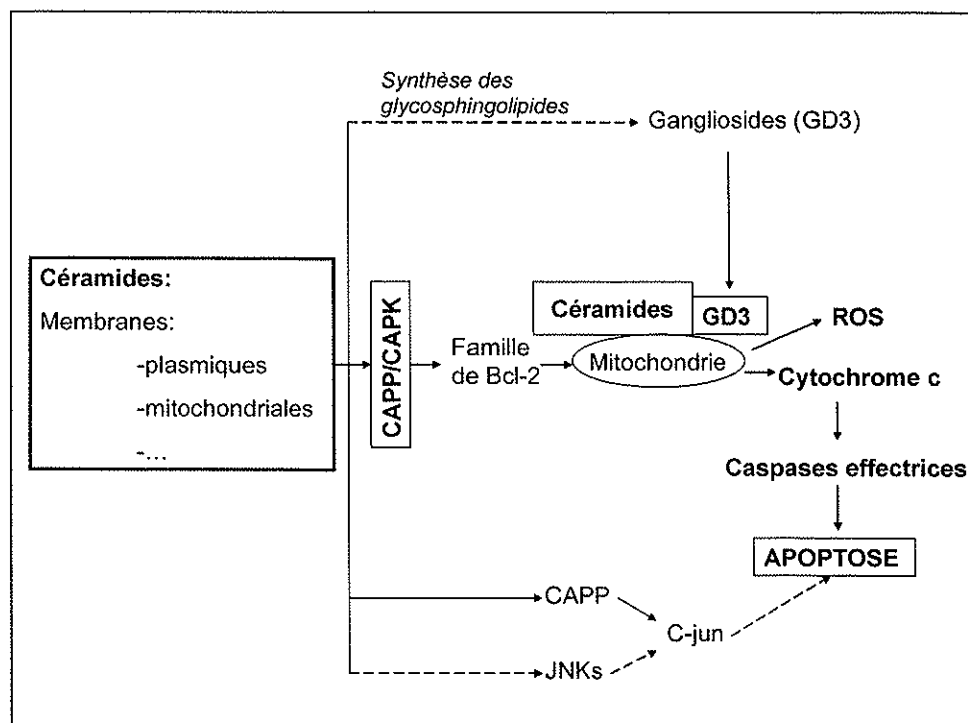


Figure 10 : Voies apoptotiques impliquant les céramides

Indépendamment d'un effet direct sur les mitochondries, les céramides, précurseurs de la synthèse de glycosphingolipides, peuvent également mener à l'accumulation rapide d'un ganglioside ayant un rôle pro-apoptotique, le GD3 (Rippo et al., 2000) (Figure 10). En effet, le GD3 est capable de s'accumuler dans la mitochondrie et induit, comme les céramides, la surproduction de ROS, la MPT, le relargage du cytochrome c et l'activation de caspases effectrices (Garcia-Ruiz et al., 2000).

10. La régulation des niveaux endogènes de céramides : l'équilibre survie/mort cellulaire

Les niveaux intracellulaires de céramides résultent d'un équilibre dynamique entre leur formation et leur métabolisme par diverses enzymes : les céramidases couplées à la sphingosine kinase, la glucosylcéramide synthase et la SM synthase. La régulation de ces enzymes a pour conséquence directe de moduler les niveaux intracellulaires de céramides, mais également de générer des lipides mitogéniques (Figure 11).

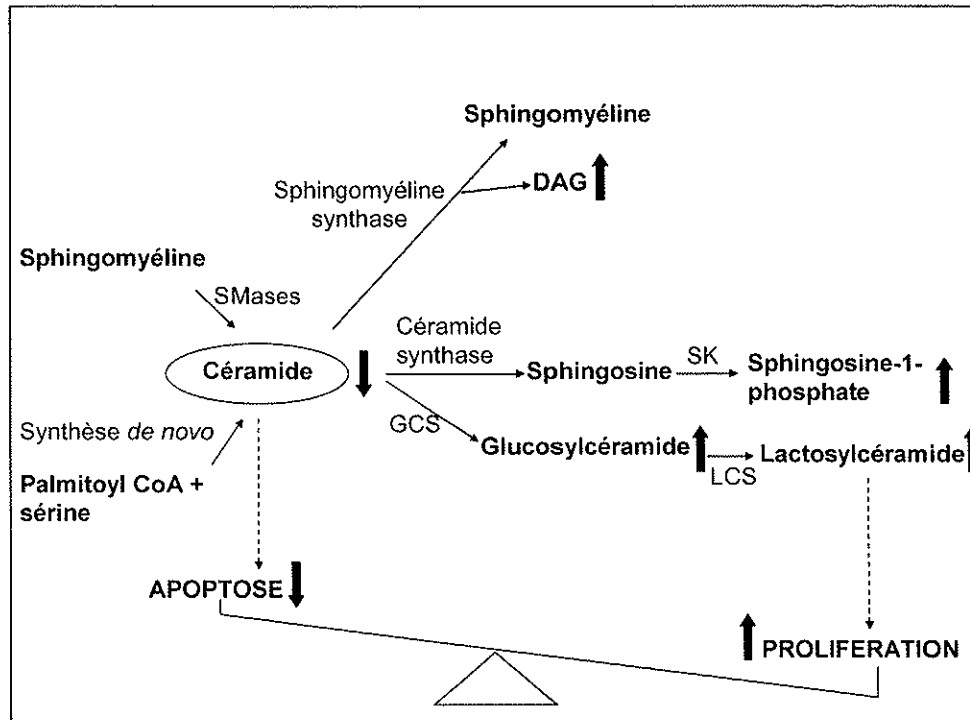


Figure 11 : Action des céramides dans l'équilibre apoptose/prolifération cellulaire

DAG : Diacylglycérol

GCS : Glucosylcéramide synthase

LCS : Lactosylcéramide synthase

SK : Sphingosine kinase

SMases : Sphingomyélinases

10.1. La voie de la sphingosine-1-phosphate

Les céramides peuvent être catabolisés en sphingosine par une céramidase, puis en sphingosine-1-phosphate par une sphingosine kinase. L'équilibre entre les taux intracellulaires de céramides et de sphingosine-1-phosphate joue un rôle de régulateur dans la détermination du devenir cellulaire. En effet, la voie de la sphingosine-1-phosphate représente un modulateur puissant des effets délétères des céramides, en convertissant les céramides (médiateur apoptotique) en sphingosine-1-phosphate (médiateur mitogénique) (Xia et al., 1999). La sphingosine-1-phosphate exerce un effet mitogénique en agissant soit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires, nommés GPCR (G protein coupled receptor) selon un mode autocrine, soit au niveau intracellulaire en activant notamment la voie de signalisation des MAPK (Augé et al., 1999). Mais la sphingosine-1-phosphate contre également l'effet apoptogène des céramides en

inhibant la libération mitochondriale de cytochrome c et l'activation consécutive des caspases effectrices (Cuvillier et al., 2001).

L'activation de cette voie métabolique a été observée en réponse à des facteurs de croissance, comme le PDGF, aux LDL oxydées ou encore à des cytokines, telles que IL-1 ou le TNF- α (Franzen et al., 2001). L'activation séquentielle de céramidases et de sphingosine kinase est généralement associée à celle de SMases (Franzen et al., 2001) afin de fournir le substrat céramides. Le couplage de ces différentes activités enzymatiques suggère par ailleurs la localisation des enzymes dans un même compartiment cellulaire (Romiti et al., 2001).

10.2. La sphingomyéline synthase

Les céramides peuvent également être reconvertis en sphingomyélines sous l'action d'une sphingomyéline synthase. Cette réaction s'accompagne de la formation de DAG, un puissant agent mitogénique. La sphingomyéline synthase possède la caractéristique unique de réguler directement les niveaux intracellulaires de deux messagers lipidiques, les céramides et les DAG, dont les effets sont antagonistes sur le devenir de la cellule (Luberto et Hannun, 1998).

10.3. La glucosylcéramide synthase

Les céramides peuvent être glycosylés dans l'appareil de Golgi pour former séquentiellement les glucosylcéramides (GlcCer) sous l'action de la glucosylcéramide synthase puis les lactosylcéramides (LacCer) sous l'action de la lactosylcéramide synthase. Des études récentes ont montré que la voie de conversion des céramides en GlcCer peut être impliquée dans le contrôle de la réponse cellulaire. En effet, la régulation de la glucosylcéramide synthase joue un rôle déterminant dans la modulation des niveaux endogènes de céramides et l'orientation de la cellule vers l'apoptose ou la prolifération. Par exemple, au cours du processus apoptotique, certaines études ont montré que l'accumulation des céramides est potentialisée par une baisse parallèle de l'activité de la glucosylcéramide synthase (Tepper et al., 2000), freinant ainsi sa conversion en GlcCer. Inversement, l'activation de la glucosylcéramide synthase a été impliquée dans certains mécanismes de protection contre l'apoptose, notamment dans la résistance aux drogues cytotoxiques. En effet, cette réponse a été associée à une augmentation de l'activité de la glucosylcéramide synthase (Lucci et al., 1999) induisant la fuite du céramide pro-apoptotique en GlcCer.

Outre la régulation directe du niveau endogène des céramides (Figure 12), cette voie métabolique mène à la formation des GlcCer, lipides mitogéniques. Le rôle mitogénique des GlcCer a été montré par l'utilisation d'activateurs pharmacologiques de la glucosylcéramide synthase, menant à l'accumulation de GlcCer, ce qui a permis de montrer que ce glycolipide induit l'activation conséquente de PKC membranaires et cytosoliques (Shayman et al., 1991). Il a été montré par ailleurs que le GlcCer, synthétisé en réponse à des facteurs de croissance, induit la prolifération cellulaire en activant des protéines kinases (Rani et al., 1995).

Cependant, des études ont montré que certains glycosphingolipides, comme le GD3, peuvent être impliqués dans le processus apoptotique (De Maria et al., 1997), ce qui montre la complexité de la régulation de la réponse apoptotique par la voie des glycosphingolipides.

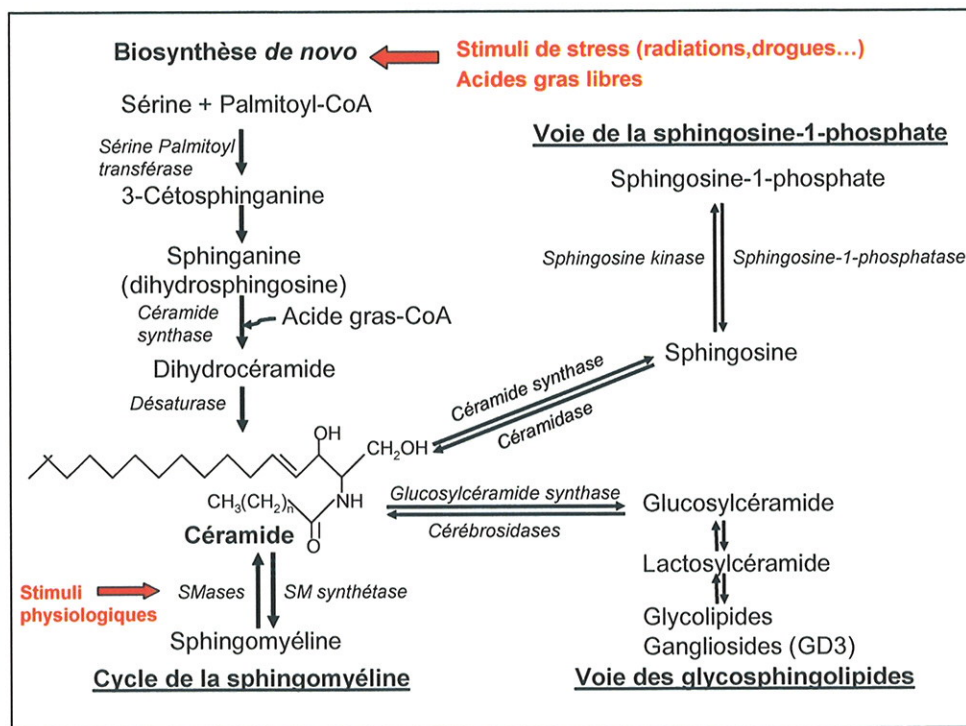


Figure 12 : Différentes voies métaboliques régulant le niveau endogène des céramides

PARTIE III

Les céramides dans la peau

1. Anatomie et physiologie de la peau

La peau est un organe vivant développant une surface comprise entre 1,5 et 2 m², avec un poids de 4 kg environ pour un individu de 70 kg.

La peau est le seul organe qui soit en contact à la fois avec le milieu intérieur (contact et influence des tissus sous-jacents) et avec l'environnement extérieur (agression climatique, chimique, microbienne). Ce revêtement continu, souple, et résistant participe à de nombreuses fonctions :

- ❖ Protection mécanique
- ❖ Régulation thermique
- ❖ Réception sensorielle
- ❖ Production de sébum
- ❖ Production de vitamine D.

La peau est structurée sur trois niveaux (Figure 13) :

L'épiderme : qui est la couche la plus superficielle.

Le derme : couche moyenne, jouant le rôle de tissu de soutien ; il est traversé par de nombreux vaisseaux et nerfs. Dans ce derme sont implantées les annexes cutanées (glandes sudoripares, poils, glandes sébacées, ongles).

L'hypoderme : couche profonde constituant un coussin adipeux ; il relie la peau aux organes sous-jacents.

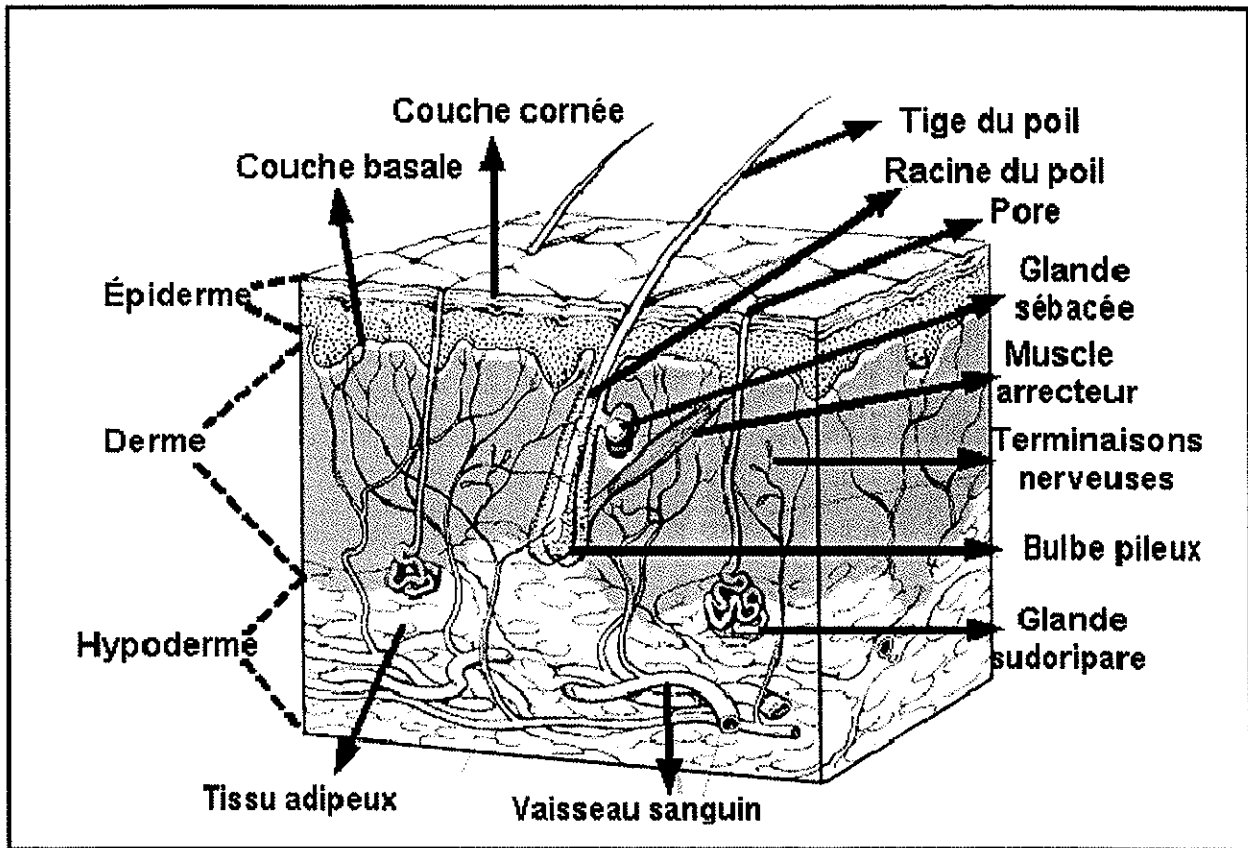


Figure 13 : Les différentes couches de la peau

1.1. L'épiderme

L'épiderme est un épithélium de revêtement malpighien, stratifié, kératinisé. Il constitue la couche la plus superficielle de la peau, et est en perpétuel renouvellement.

Sa principale fonction est la protection de l'organisme contre les agressions de l'environnement extérieur.

L'épiderme est un épithélium pavimenteux, non vascularisé, composé de quatre couches successives :

- ❖ La couche basale ou *stratum germinatum*.
- ❖ Le corps muqueux de Malpighi ou *stratum spinosum*.
- ❖ La couche granuleuse ou *stratum granulosum*.
- ❖ La couche cornée ou *stratum corneum*.

Les cellules composant l'épiderme sont les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Merkel, les cellules de Langerhans (Figure 14).

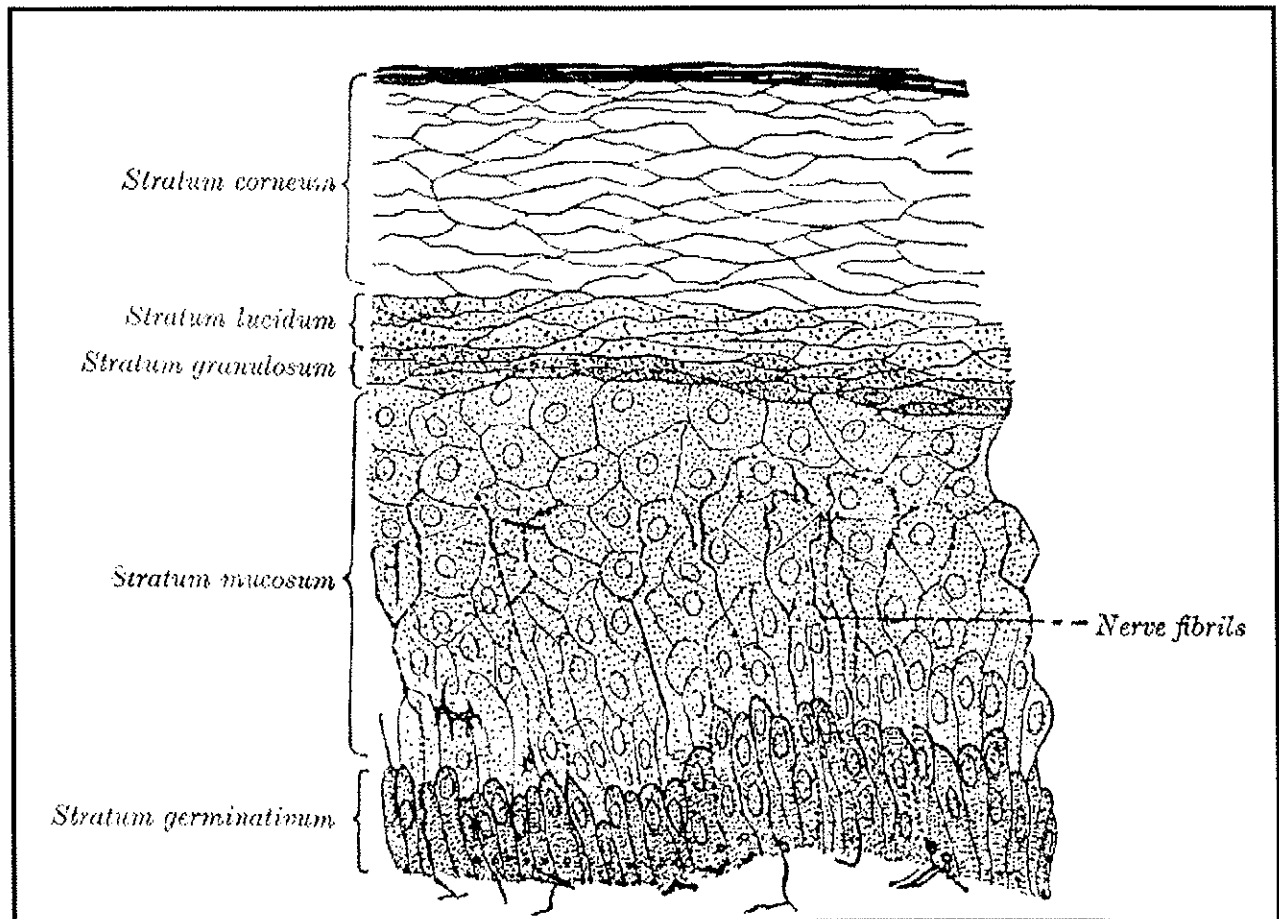


Figure 14 : Structure de l'épiderme

1.1.1. La couche basale ou *Stratum germinatum*

La couche basale est située au niveau de la jonction dermo-épidermique. Ses cellules sont cylindriques, hautes et serrées les unes contre les autres en palissade. Elles sont reliées par des desmosomes sur lesquels s'attachent tonofilaments et tonofibrilles ; les cellules basales synthétisent les tonofibrilles qui se regroupent pour former des tonofilaments. Les cellules composant ces cellules basales sont :

Les **kératinocytes**, doués d'une grande faculté de multiplication, sont les plus nombreux (80%). Ils donnent par mitoses successives des cellules filles qui resteront dans la couche basale pour se diviser à leur tour, ou migreront dans les couches supérieures pour se

différencier, et fabriquer de la kératine. Il faut 21 jours pour que les cellules parviennent au niveau de la couche cornée où elles seront éliminées sous forme de lamelle cornée par le phénomène de desquamation.

Ce processus de maturation des kératinocytes est appelé **kératinisation** ; il est accéléré ou ralenti par divers facteurs : âge, dermatoses, mais il est continu jusqu'à la mort.

Les mélanocytes, cellules pigmentaires disséminées parmi les cellules basales, contiennent un pigment, la **mélanine**, responsable de la coloration de la peau et des cheveux. Ce pigment est contenu dans des vésicules nommées mélanosomes.

Les mélanocytes représentent 13% de la population cellulaire totale. Ils reposent sur la membrane basale, et projettent des dendrites qui s'insinuent entre les cellules voisines. Le mélanocyte est fixe ; il reste au niveau de la couche basale et il ne se divise pas. Ce sont les kératinocytes voisins qui vont véhiculer le pigment, en phagocytant les mélanosomes qui s'autolysent au fur et à mesure de la transformation épidermique, pour disparaître au niveau de la couche cornée.

Le nombre de mélanocytes actifs diminue progressivement avec l'âge, d'environ 10% tous les 10 ans.

Les cellules de Merkel, caractérisées par la présence de granulations spécifiques et par le fait qu'elles sont en contact avec les terminaisons nerveuses, et jouent ainsi le rôle de récepteurs sensoriels.

1.1.2. Le *Stratum spinosum* ou couche de Malpighi

La couche épineuse est formée de 4 à 8 couches de kératinocytes polyédriques, qui s'aplatissent au fur et à mesure de leur migration en surface, et perdent en majorité leur pouvoir de division.

On note la présence de nombreux tonofilaments et desmosomes, jouant un rôle important dans le maintien de la cohésion cellulaire. Ils relient les cellules entre elles, permettant ainsi la circulation des éléments nutritifs ; c'est le lieu d'importantes synthèses cellulaires.

La kératinisation commence à ce niveau, et c'est dans la partie haute de cette couche que se trouvent les cellules de Langerhans.

Les cellules de Langerhans représentent 3 à 4% de la population cellulaire épidermique. Ces cellules sont mobiles. Elles sont capables de phagocyter des particules étrangères, de par leur

position stratégique au contact de l'environnement, jouant ainsi un rôle de protection très important. Capables de capter les petites molécules et les allergènes, elles pourront alors les présenter aux lymphocytes et induire la réponse immunitaire. Elles jouent un rôle majeur dans l'allergie de contact.

1.1.3. La couche granuleuse ou *Stratum granulosum*

Elle se compose de 2 à 4 assises de kératinocytes aplatis, leur noyau qui commence à dégénérer, est plus clair ; le ciment intercellulaire se raréfie et la cohésion des cellules entre elles est moins grande.

Les cellules granuleuses synthétisent des **grains de kératophyaline**, qui contiennent une protéine, **la fillagrine**, riche en cystine et histidine. Cette protéine sert de colle physiologique et permet ainsi l'agglomération des fibres de kératine synthétisées à partir des tonofilaments.

De plus, dans un milieu pauvre en eau, elles se décomposent en acides aminés qui entrent dans la composition du **N.M.F** (Natural Moisturizing Factor), le facteur d'hydratation naturel ; il joue un rôle de réservoir d'eau, il agit comme une « éponge » en retenant l'eau dans les couches superficielles de l'épiderme.

1.1.4. La couche cornée ou *Stratum corneum*

Elle est constituée par la superposition de cellules aplaties, kératinisées et anuclées, les cornéocytes. Leur cytoplasme contient les fibres de kératine, responsables de la résistance de l'épiderme et de son inertie.

La couche cornée est pauvre en eau, mais riche en lipides, notamment des céramides, qui lui confèrent sa souplesse, permettent le maintien de l'eau, contrôlent la pénétration de diverses substances. Cette couche cornée, ainsi que ses constituants lipidiques ou ciment intercellulaire ont un rôle de barrière protectrice en s'interposant entre les milieux interne et externe, mais cette barrière n'est pas absolue : le degré de perméabilité dépend de l'état physiologique cutané et des propriétés physico-chimiques des produits appliqués.

Au microscope optique, on peut distinguer :

- ❖ La couche cornée compacte, dont les cellules kératinisées sont étroitement liées par le ciment intercellulaire.

- ❖ La couche cornée disjointe, beaucoup plus lâche. C'est à ce niveau que se fait la desquamation physiologique des cornéocytes. On y trouve les cellules desquamantes, en voie d'élimination, qui sont composées de kératine et qui participent à l'élimination des microbes et des déchets. C'est l'aboutissement du cycle cellulaire permettant le renouvellement de la peau. Les cellules desquamantes sont progressivement remplacées par les cellules des couches inférieures.

1.1.5. Le film hydrolipidique

Il se forme à la surface de la peau, principalement au niveau de la partie médiane du visage, une émulsion composée :

- ❖ D'une phase aqueuse constituée de sueur résultant de la transpiration et de la perspiration (perte insensible en eau).

- ❖ D'une phase lipidique composée de sébum (cire, triglycérides, squalène) sécrété par les glandes sébacées et des lipides épidermiques dont **les céramides**, et le cholestérol.

Avec son pH compris entre 4,5 et 6,5, le film hydrolipidique possède un pouvoir tampon qui lui permet de lutter contre les excès d'alcalinité ou d'acidité, et de ramener la peau à son pH physiologique.

Son pH acide lui confère un pouvoir antimicrobien, mais permet le développement de la flore saprophyte cutanée. Cette flore limite la croissance des germes pathogènes.

De plus, le film hydrolipidique joue un rôle dans le maintien du taux d'hydratation (en limitant l'évaporation) et dans la régulation de la température.

La présence d'acide urocanique lui permet d'avoir un léger rôle protecteur vis-à-vis des radiations solaires.

1.2. La jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique est la membrane basale sur laquelle les cellules germinatives sont amarrées. Elle apparaît sous la forme d'une ligne assez régulièrement ondulée, dessinant des crêtes épidermiques et des papilles dermiques dans lesquelles se trouvent des

artérioles, veinules, capillaires lymphatiques, terminaisons nerveuses et fibres élastiques. Ce sont des éléments de nutrition et de soutien de l'épiderme.

Elle occupe une position stratégique entre l'épiderme (tissu épithélial) et le derme (tissu conjonctif). Cette position lui confère d'importantes fonctions tant physiologiques (zones d'échanges nutritifs) que physiopathologiques (siège de processus pathologiques dans de nombreuses dermatoses).

La jonction dermo-épidermique est donc le support élastique de l'épiderme et un filtre sélectif ou barrière de diffusion.

1.3. Le derme

C'est la partie fondamentale de la peau. Son épaisseur varie de 1 à 4 mm. Il est à la fois :

- ❖ Le tissu de soutien de la peau par sa charpente fibreuse conjonctive.
- ❖ Le lieu d'épanouissement de réseaux vasculaires et nerveux.
- ❖ Le sol dans lequel les annexes pilo-sébacées et sudorales de l'épiderme se développent et prennent leurs matériaux nutritifs.

Le derme est, en outre, le réservoir d'eau de la peau puisqu'il en contient entre 60 et 70 %. Le derme est un tissu conjonctivo-fibreux. Les cellules du derme, les fibroblastes, sont de véritables unités de fabrication du tissu conjonctif. Elles vont synthétiser les fibres conjonctives et celles de la substance fondamentale :

- ❖ Collagène.
- ❖ Elastine.
- ❖ Protéoglycanes.
- ❖ Glycoprotéines de structure.

Ces deux dernières substances forment la substance fondamentale et remplissent les interstices entre fibres de collagène et élastine.

La qualité, la quantité et la proportion de ces macromolécules varient d'une couche à l'autre dans le derme et aussi en fonction de l'âge.

Le derme est constitué de deux parties :

❖ Le derme réticulaire profond ou **chorion**, qui représente les quatre cinquièmes de l'épaisseur du derme. C'est un tissu dense où les fibres de collagène sont nombreuses et entrecroisées en tout sens, mêlées aux fibres élastiques et réunies par la substance fondamentale. Les cellules y sont nombreuses.

❖ Le derme papillaire superficiel, qui jouxte la membrane basale sous l'épiderme. Les fibres de collagène et d'élastine y sont orientées verticalement dans une trame assez lâche. La substance fondamentale y est abondante. Il contient de multiples vaisseaux, des terminaisons nerveuses et de nombreuses cellules.

1.4. L'hypoderme

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche, constituant un matelas adipeux sous cutané ; il relie le derme aux organes profonds, leur assurant ainsi une certaine mobilité. Il est composé de fibres, de vaisseaux, de nerfs, et de cellules graisseuses.

Ces cellules graisseuses ou **adipocytes** rassemblés en amas graisseux constituent des lobules graisseux, qui sont séparés par des cloisons de collagène et d'élastine, servant de passage aux vaisseaux et aux nerfs destinés au derme.

Les adipocytes ont deux grandes fonctions :

❖ La mise en réserve des lipides sous forme de triglycérides.
❖ La libération d'acides gras par lipolyse en cas de demande énergétique. On considère que 85% des besoins énergétiques de notre organisme sont couverts par des prélèvements constants sur nos réserves adipeuses.

Le tissu adipeux représente en moyenne 15% du corps d'un mammifère normalement nourri. Sa répartition est diffuse, autour des organes et sous les téguments. Il possède plusieurs rôles :

❖ C'est une réserve d'énergie et de nutriments. Il existe un perpétuel mouvement entre le stockage des triglycérides et la libération d'acides gras et de glycérol.

❖ Il modèle la silhouette en fonction de l'âge, du sexe et de l'état nutritionnel.

Il assure une protection mécanique, puisque les organes sont comme « emballés » dans le tissu adipeux, la graisse assurant un effet « pare-chocs ».

Le panicule adipeux est particulièrement abondant au niveau des fesses, des cuisses, de la partie basse de l'abdomen et peu présent au niveau du dos, des mains, des pieds, des paupières, et du pavillon de l'oreille.

De par toutes ses propriétés, l'hypoderme apparaît comme une réserve lipidique non négligeable, conférant à la peau sa souplesse. De part son épaisseur, il amortit les chocs et traumatismes légers. Il assure une isolation thermique efficace.

2. Les fonctions de la peau

De par sa structure, la peau joue un rôle très important à plusieurs niveaux.

2.1. Fonction de protection

Protection physique

Sa surface lisse, son épaisseur, son épiderme kératinisé, la structure élastique et fibreuse du derme, la composition du tissu adipeux lui permettent d'amortir les chocs, assurant ainsi une protection physique des muscles et des organes.

Protection antibactérienne

Le film hydrolipidique qui recouvre la peau maintient le pH acide et la protège ainsi d'éventuelles agressions bactériennes. De plus, la structure kératinisée de l'épiderme joue un rôle mécanique en empêchant la pénétration directe de micro-organismes à l'intérieur du tissu cutané.

2.2. Fonction de sensibilité

La peau est l'un des cinq organes des sens avec le toucher. Elle permet la perception des sensations tactiles, de pression, thermiques, douloureuses.

Dans l'hypothalamus, se trouve le centre de la régulation thermique, qui réagit selon les informations reçues par les thermorécepteurs nerveux profonds de la peau en excitant les fibres nerveuses jouant ainsi un rôle protecteur contre l'élévation thermique et contre le froid.

2.3. Fonction de sécrétion

La fonction de sécrétion est assurée par deux types de glandes, les glandes sébacées sécrétant le sébum et les glandes sudoripares sécrétant la sueur. Les flores bactériennes modifient par leurs métabolismes la composition de la sueur et du sébum en particulier, où elles modifient le contenu lipidique.

2.4. Fonction barrière

La pénétration des molécules étrangères au travers de la peau et leur absorption ultérieure par les capillaires sanguins sont limitées par la couche cornée. Cependant une fraction non négligeable des xénobiotiques peut passer par absorption percutanée au niveau des origines pilo-sébacées.

L'absorption cutanée est influencée par :

- ❖ L'intégrité de l'épiderme, son altération augmente l'absorption.
- ❖ L'épaisseur de l'épiderme, plus il est fin, plus l'absorption est facile.
- ❖ L'hydratation du *Stratum corneum* : plus il est hydraté, moins la résorption est facile.
- ❖ La vasodilatation, par augmentation des échanges entre le milieu extérieur, et le milieu intérieur favorise l'absorption.
- ❖ La liposolubilité du xénobiotique.

2.5. Métabolisme vitaminique

Sous l'influence des rayons UV, le métabolisme hépatique du cholestérol est complété au niveau de la peau pour aboutir aux dérivés actifs de la vitamine D : la 1α -25-dihydroxyvitamine D₃.

Par ailleurs, l'épiderme assure un métabolisme local de la vitamine A circulante en acide rétinoïque.

2.6. Fonction de cicatrisation

Au niveau du derme et de l'épiderme, la peau possède un grand pouvoir de régénération, qui dépend de la vascularisation du derme. Ce processus peut se faire en première ou seconde intention.

La régénération en première intention, a lieu après une incision franche sans perte de substance et ayant obtenu l'accolement des berges de la plaie. Au niveau de l'épiderme, une prolifération se produit. Au contact du derme, l'épithélium prolifère en s'invaginant le long des berges de la plaie. La dépression épidermique ainsi formée, se comble rapidement. Les mitoses épithéliales sont nombreuses. L'épiderme se kératinise et s'épaissit. La régénération des cellules de Langerhans et des mélanocytes est légèrement décalée dans le temps par rapport à celle des kératinocytes.

La régénération en seconde intention se produit lorsqu'il y a eu perte de substance et que les bords de la plaie restent écartés. A une certaine distance de la lésion, au niveau de l'épiderme, des mitoses ont lieu dans le *Stratum germinatum* et aussi dans les gaines des poils.

2.7. Fonction de perspiration et de respiration

Au niveau de la couche cornée, un passage d'eau se produit en permanence vers l'extérieur. L'origine de ce phénomène est double :

- ❖ Emission continue de vapeur au niveau des pores sudoraux.
- ❖ Perte d'eau transépidermique par les membranes cellulaires ; ce phénomène n'est pas perçu par l'individu : c'est la **perspiration insensible épidermique (P.I.E.)**. Elle joue un rôle dans la thermorégulation et dans l'élaboration du film hydro-lipidique cutané, assurant la souplesse de la peau.

2.8. Fonction immunitaire

Les cellules de Langerhans jouent un rôle contre l'envahissement des virus, des microbes et des champignons. Elles recueillent les informations grâce à leurs projections dendritiques et les communiquent au système lymphoïde central.

Au niveau du derme, se déroule la réponse inflammatoire qui a lieu en quatre étapes : protéolyse, vasodilatation, augmentation de la perméabilité des capillaires, arrivée des polynucléaires, lymphocytes, monocytes, macrophages.

3. Différenciation épidermique

Les cellules épidermiques se multiplient au niveau de la membrane basale, puis migrent vers les couches supérieures. Lors de cette migration, elles subissent la différenciation épidermique, qui a pour but final l'élaboration du *Stratum corneum*.

Cette différenciation épidermique regroupe l'ensemble des processus biochimiques, morphologiques qui interviennent au cours de la migration des kératinocytes vers les couches superficielles de la peau. En dernier lieu les cellules rentrent dans un processus apoptotique et sont éliminées par phénomène de desquamation.

Longtemps considéré comme un empilement de cellules mortes, kératinisées, cornifiées, l'épiderme est en fait une structure dynamique, siège de nombreuses réactions chimiques et biochimiques.

Cette différenciation épidermique comprend trois phénomènes majeurs :

- ❖ La formation des filaments de kératine.
- ❖ La cornification des kératinocytes.
- ❖ La formation du ciment lipidique intercellulaire.

3.1. Maturation du kératinocyte

L'épiderme, tissu dont l'épaisseur reste constante, est en perpétuel renouvellement cellulaire. Il se crée un équilibre entre la production cellulaire et le phénomène de desquamation. L'épiderme se divise en deux compartiments :

- ❖ Le compartiment germinatif où s'accomplit la division cellulaire.
- ❖ Le compartiment différencié, lieu de la maturation cellulaire.

Lorsque le kératinocyte commence sa migration, sa forme qui était cubique au niveau de la membrane basale devient polyédrique ou épineuse, et le système de jonction intercellulaire ou **desmosome** apparaît.

En effet, les kératinocytes basaux synthétisent des tonofibrilles groupées ensuite en tonofilaments qui s'associent en faisceaux, entourant le noyau de la cellule. Ces tonofilaments

acquièrent leur orientation en s'insérant sur les desmosomes, qui unissent fortement les membranes cellulaires entre elles. Desmosomes et tonofilaments représentent donc un système de tension et de cohésion intra et intercellulaire. Ils sont compris dans toute l'épaisseur de l'épiderme, y compris le *stratum corneum*.

Au niveau du *stratum spinosum*, a lieu la synthèse des grosses kératines.

Au niveau du *stratum granulosum*, les kératinocytes s'aplatissent, augmentent en taille et sécrètent des inclusions spécifiques, **les grains de kératophyaline**, formations basophiles ayant pour rôle de stabiliser les tonofilaments au niveau de la membrane.

De nouvelles structures apparaissent, **les corps d'Odland** ou **kératinosomes**, petites formations lamellaires réparties à la périphérie du cytoplasme. Déversées dans les espaces intercellulaires, elles contribuent à élaborer le ciment intercellulaire observé entre les lamelles cornées.

Simultanément, les organites intracellulaires tels que le noyau, les mitochondries et les membranes plasmiques sont détruits et remplacés par une matrice compacte formée de l'agrégation de filaments de kératine.

En fin de différenciation, des protéines précurseurs sont synthétisées afin de permettre l'élaboration de l'enveloppe cornée, hautement spécialisée, caractéristique des cornéocytes. Les corps d'Odland, eux, déversent dans les espaces intercornéocytaires, leur contenu lipidique qui s'organise en bicouches lamellaires pour former le ciment intercellulaire.

Au niveau du *stratum corneum*, les cornéocytes kératinisés et anucléés, sont éliminés par le phénomène physiologique de **desquamation**. Ce mécanisme, incomplètement connu, serait dû à la dégradation enzymatique du ciment protéolipidique indispensable au maintien des cornéocytes entre eux.

Le turn-over des différentes couches est variable ; physiologiquement il se situe dans les fourchettes suivantes :

- ❖ 12 à 19 jours pour le renouvellement du compartiment germinatif.
- ❖ 26 à 42 jours pour le transit du kératinocyte dans les couches épineuses et granuleuses.
- ❖ 14 jours pour le renouvellement du *stratum corneum*.

Le temps de renouvellement épidermique est donc défini comme étant la somme des deux dernières étapes, c'est-à-dire 40 à 56 jours.

Une peau saine compense par mitose le nombre exact des cellules perdues par desquamation. Les différents facteurs de croissance en sont les régulateurs. Parmi eux on peut citer l'Epidermal Growth Factor (EGF), les cytokines, l'AMP cyclique, les prostaglandines, les androgènes.

3.2. Formation des filaments de kératine

La **kératinisation** a pour but de synthétiser et d'organiser les filaments intermédiaires de kératine, formant ainsi le cytosquelette des cellules épidermiques. Les interactions qui existent entre ces filaments sont fortes et stables, de façon à ce que la structure résultante résiste aux différentes étapes de la différenciation.

Parmi les nombreuses protéines constitutives des kératinocytes, les kératines représentent 30% des protéines dans la couche germinative et 80% au niveau du *stratum corneum*. Il s'agit de protéines filamenteuses insolubles dans l'eau, constituées de chaînes polypeptidiques organisées en hélice. Il existe une vingtaine de sous unités différentes, classées en deux catégories selon la valeur de leur point isoélectrique :

Les kératines de type I : kératines basiques, dont la masse moléculaire varie de 5 à 70 kDa. Leur point isoélectrique est à 7-7,5. Elles sont numérotées de K1 à K8.

Les kératines de type II : kératines acides, dont la masse moléculaire varie de 40 à 56,6 kDa et dont le point isoélectrique est à 5,5. Elles sont numérotées de K9 à K19.

Dans la peau saine : au niveau de la membrane basale, sont exprimées les kératines spécifiques de la prolifération, K5 et K14. Tandis qu'au niveau des couches suprabasales la synthèse de ces dernières est interrompue, alors qu'il y a induction de l'expression de nouvelles kératines K1 à K10.

Ces quatre kératines représentent à elles seules 50% des protéines des kératinocytes. Elles résultent de la protéolyse de K1 à la base du *stratum corneum* et sont spécifiques de l'épiderme kératinisé.

Le rôle de la filaggrine est ici à souligner. Principal constituant des grains de kératophyaline, elle est synthétisée sous forme d'un précurseur phosphorylé (la profilaggrine).

Après déphosphorylation, elle se localise dans le *stratum corneum*, où elle catalyse l'association des filaments de kératine en macrofilament au sein de la matrice cornéocytaire par formation de ponts disulfures.

Par ailleurs, au cours de la desquamation, cette protéine riche en histidine est dégradée par protéolyse en acides aminés, constitutifs du NMF, participant à l'hydrolyse cutanée.

3.3. Formation de l'enveloppe cornée

Au niveau de la différenciation terminale, après formation du cytosquelette cellulaire par agrégation des filaments de kératine, disparition des éléments intracellulaires et des membranes plasmiques, il y a formation de l'enveloppe cornée. Ceci est une étape fondamentale de la maturation du kératinocyte.

L'enveloppe cornée est formée de plusieurs protéines précurseurs qui sont essentiellement :

- ❖ L'involucrine.
- ❖ La loricine.
- ❖ La kératoline.

Elles sont reliées par des liaisons covalentes sous l'action d'une enzyme épidermique spécifique : la transglutaminase.

L'acide rétinoïque inhibe l'expression des transglutaminases, (diminuant ainsi la synthèse de l'involucrine), et réduit la glycosylation des protéines membranaires. Il en résulte des modifications de structure de l'épiderme, responsables des effets secondaires observés : épaissement du corps muqueux, dépôt d'une substance mucoïde intercellulaire, réduction du nombre de tonofilaments et du *stratum corneum*, d'où une fragilité épidermique, la xérose et la desquamation (Kurlandsky et al., 1994).

Il a été démontré que l'enveloppe cornée comprenait également des lipides spécifiques attachés de manière covalente. Les hydroxycéramides, composants majoritaires de ces lipides, sont liés par un groupe hydroxyle à un site glutamate des protéines de l'enveloppe cornée. Les protéines impliquées dans ces liaisons semblent être l'involucrine, l'envoplakine et la desmoplakine.

Céramides et acides gras forment ainsi des interdigitations qui rivent les membranes les unes aux autres, et créent un réseau dans lequel les cornéocytes sont sertis. Cette structure lipido-protéique assure la rigidité de la couche cornée.

4. Les lipides de l'épiderme

La différenciation s'accompagne d'un changement majeur dans l'organisation et la composition des lipides épidermiques. Ces derniers, constituant le ciment des cornéocytes, ont un rôle bien déterminé. En dehors des cornéocytes, les lipides épidermiques sont un élément central de la fonction barrière de la peau. Ils constituent le ciment des cellules de la couche cornée, qui s'insinue entre les « briques » (cornéocytes épidermiques).

La conception que l'on a de la structure et du rôle du *stratum corneum* est passée de celle d'un film dur constitué de cellules vaguement adhérentes à celle d'un système compartimenté composé de cellules enrichies en protéines, encastrées dans les lipides intercellulaires. Selon la représentation proposée par Elias, le *stratum corneum* peut être schématisé par un mur dont les cornéocytes constitueraient les briques et les lipides intercellulaires, le ciment.

Après la différenciation, l'espace et le volume du tissu intercellulaire augmentent. Dans le *stratum granulosum* l'espace intercellulaire représente 1% de l'espace total alors que dans le *stratum corneum* il représente 5 à 10%. Lors de la différenciation qui aboutit à la formation du *stratum corneum*, des changements caractéristiques se produisent dans la composition des lipides au niveau des couches successives de l'épiderme. Les phospholipides et les glycolipides diminuent progressivement et sont remplacés par des céramides, du cholestérol, des acides gras et d'autres espèces polaires en faible quantité comme les sulfates de cholestérol ou espèces non polaires (hydrocarbures, esters de cholestérol, triglycérides, squalène).

4.1. Composition lipidique

Connaître la composition lipidique de l'épiderme permet d'établir une corrélation entre la structure de l'épiderme et ses différentes fonctions, ce qui conduit à mieux comprendre les différents processus physiologiques et pathologiques mis en jeu (Tableau II).

Classe lipidique	Lampe et al. 1983	Elias, 1992	Wertz, 1990
Acides gras libres	19,3	25,0	10,0-15,0
Cholestérol	14,0	20,0	25,0
Triglycérides	25,2	Traces	Traces
Stérolesters	5,4	10,0	5,0
Céramides	18,1	35,0	50,0
Autres	18,0	10,0	---

Tableau II : Composition lipidique [% (m/m)] du stratum corneum humain

Les acides gras libres

Ils sont présents dans la peau, et proviennent de sources variées. La composition de l'épiderme en acides gras libres (AGL) varie au cours de la différenciation cellulaire de 8% au niveau des couches basales à 20% au niveau du *stratum corneum*. Ce changement résulte principalement de l'hydrolyse des phospholipides et des triglycérides, mais également de la contribution des AGL contenus dans le sébum. La longueur des chaînes aliphatiques des AGL varie de 12 à 24 atomes de carbone avec une prédominance des AGL de 16 à 18 atomes de carbone.

L'organisme humain comme celui de la plupart des animaux est incapable de synthétiser certains de ces acides gras libres nécessaires à sa survie. Ces acides gras libres dits essentiels (AGLE) possèdent des doubles liaisons en $\omega 3$, comme l'acide linoléique (C18 : 3n3), ou $\omega 6$, comme l'acide linoléique (C18 : 2n6). Ces structures peuvent être synthétisées par les plantes et les poissons, et sont donc apportées à l'organisme humain par l'alimentation.

Les AGLE jouent un rôle majeur dans le maintien de la structure lamellaire des lipides du *stratum corneum*, et leur absence entraîne l'apparition de troubles importants au niveau cutané.

Au niveau cellulaire, ils font partie intégrante de la membrane des cellules, où associés aux phospholipides ils sont responsables de la fluidité membranaire et de plusieurs processus physiologiques tels que le fonctionnement des récepteurs et de l'activité enzymatique.

Les phospholipides

Ce sont des lipides non spécifiques de la peau. Essentiels dans la formation des membranes cellulaires, leur taux passe de 45% dans les couches basales de l'épiderme à 5% au niveau du *stratum corneum*. Seules la phosphatidyléthanolamine et la phosphatidylsérine sont retrouvées dans les couches supérieures de l'épiderme.

Au niveau de l'épiderme vivant, les phospholipides jouent un rôle important dans la médiation de signaux extra-cellulaires et la formation de chaînes aliphatiques libres utilisées pour la production d'énergie. Par ailleurs, les phospholipides constituent le réservoir des acides gras libres nécessaires à la formation des sphingolipides au cours de la différenciation.

Les stérols épidermiques

Ils sont constitués principalement de **cholestérol**, et sont synthétisés à 80% dans le derme et 20% au niveau de la couche basale et du *stratum spinosum*. Le cholestérol représente 14% des lipides totaux du stratum corneum. Sa synthèse est modulée par une enzyme, la 3-hydroxyméthylglutaryl Coenzyme A (HmG-CoA), elle-même modulée par différents facteurs tels que l'état de la barrière et de l'hydratation cutanée.

Le sulfate de cholestérol

Il est présent en quantité importante dans les tissus kératinisés. Il est présent dans toutes les couches de l'épiderme (2 à 3% des lipides totaux) avec une concentration plus importante dans le *stratum granulosum*. La **sulfotransférase** qui transforme le cholestérol en sulfate de cholestérol est surtout localisée dans cette couche. Le sulfate de cholestérol se comporte comme un ciment intercellulaire. Dans la couche cornée compacte et adhérente, il semble que la désulfatation du cholestérol soit au centre des processus de desquamation. Des études sembleraient montrer qu'il n'y a pas de relation entre la quantité épidermique de sulfate de cholestérol et la cohésion du *stratum corneum* (Serizawa et al., 1992).

Les squalènes

Ce sont des hydrocarbures triterpéniques présents en faible quantité à la surface de la peau. Chez l'Homme, ils sont synthétisés essentiellement par les glandes sébacées et jouent un rôle important dans la biosynthèse des stérols.

Les alcanes

Ce sont des hydrocarbures saturés. D'origine essentiellement exogène, ils représentent 5 à 10% des lipides du *stratum corneum* humain.

Les céramides ou sphingolipides

Ils constituent la plus grande classe de lipides polaires de l'épiderme. En fin de différenciation, la moitié des lipides présents dans le *stratum corneum* sont des céramides. Le paragraphe 5 leur sera consacré.

4.2. Elaboration du domaine lipidique intercornéocytaire

Au cours du processus de différenciation des cellules épidermiques, la composition lipidique de l'épiderme se modifie. Les lipides dont la fonction principale au niveau de l'épiderme vivant consiste à élaborer une membrane cellulaire fluide et perméable, se transforment avec la cornification des kératinocytes pour former un ciment intercellulaire compacte et plus hydrophobe au niveau du *stratum corneum*.

Dans les couches supérieures du *stratum spinosum* et dans le *stratum granulosum*, les lipides organisés en un empilement de petits disques, sont stockés dans des vésicules, les **kératinosomes**. Ces corpuscules lamellaires, encore appelés **corps d'Odland**, dérivent du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Ce sont de petits organites de forme ovoïdale et d'environ 0,3 microns, riches en phospholipides, stérols, polysaccharides, glucosylcéramides, lipases et autres enzymes hydrolytiques nécessaires à la dégradation du matériel intercellulaire.

Au cours de la maturation des kératinocytes, les corps d'Odland migrent vers la partie apicale des cellules de la couche granuleuse pour déverser leur contenu lipidique et enzymatique à l'interface du *stratum granulosum* et du *stratum corneum*.

Dans les espaces intercellulaires du *stratum corneum*, les phospholipides et les glycolipides sont dégradés par les enzymes qui sont respectivement des phospholipases et des glucosidases, tandis que le cholestérol, les céramides et les acides gras libres s'accumulent.

L'observation en microscopie électronique des kératinosomes montre qu'après sécrétion, les structures lipidiques discoïdales fusionnent pour constituer d'amples lamelles qui se superposent parallèlement à la surface des kératinosomes et forment une sorte de ciment lipidique entre les cellules du *stratum corneum*.

Le développement de techniques d'investigation telles que la diffraction aux rayons X et la microscopie électronique a permis de mettre en évidence la présence d'un empilement de couches lipidiques au niveau des espaces intercornéocytaires.

Différents modèles ont été proposés pour expliquer l'organisation lamellaire des lipides épidermiques ; d'après Wertz (1983), les bicouches lipidiques résultent de l'organisation complexe des céramides majoritaires au niveau du *stratum corneum*, avec le cholestérol et les acides gras libres.

Cette ultrastructure sera développée dans le chapitre consacré à l'étude des céramides, ceux-ci jouant un rôle essentiel dans l'organisation lamellaire du ciment intercornéocyttaire.

5. Les céramides dans la peau humaine

Les lipides jouent un rôle fondamental dans la structure de l'épiderme et dans ses fonctions, notamment dans son rôle de fonction barrière, dans la cohésion cornéocytaire et le maintien de l'hydratation.

Leur structure a été rappelée au chapitre I.

5.1. Fonctions des céramides

De nombreux auteurs parmi lesquels Elias (1992), Imokawa (1991), ont montré l'importance des céramides dans le maintien de la structure multilamellaire des lipides intercornéocytaires, dans la cohésion du *stratum corneum* et au niveau des échanges d'eau et des propriétés barrières de l'épiderme.

5.1.1. Organisation lamellaire des lipides épidermiques

La présence des céramides, matériel amphiphile, est nécessaire à la constitution des bicouches lipidiques entre les cellules du *stratum corneum* en l'absence de phospholipides.

Il semble que la formation des bicouches, qui sont à l'origine de l'imperméabilité de l'épiderme, provienne de l'organisation complexe des chaînes hydrophobes de certains céramides en présence de cholestérol et d'acides gras libres. Le caractère amphiphile de cette molécule lui permet de se lier à d'autres lipides par sa chaîne hydrophobe, tandis que la partie hydrophile se lie à des molécules d'eau.

Il en résulte la formation d'une structure où alternent lamelles lipidiques et eau. Cette organisation peut aussi conduire à des structures plus ou moins gélifiées. La liquéfaction des structures lipidiques varie selon le caractère d'insaturation des chaînes hydrophobes. Plus celles-ci sont insaturées, plus la structure lipidique est fluide.

Bien que le **céramide I** ne constitue qu'un pourcentage mineur de la quantité totale des sphingolipides, il joue, en raison de sa structure, un rôle majeur au niveau de l'organisation lamellaire en bicouche des lipides épidermiques. Ce céramide est estérifié en grande partie par l'acide linoléique. Des études ont montré que le linoléate estérifié au groupe ω -hydroxylé pouvait servir de rivet entre deux couches adjacentes de lipides.

5.1.2. Propriété barrière de l'épiderme

Le *stratum corneum*, par sa composition et sa structure, constitue la principale barrière contre la pénétration de substances au travers de la peau. L'état de cette barrière cutanée est directement lié à l'organisation et à la composition en lipides de l'épiderme.

Des études ont montré qu'une délipidation d'échantillons de peau saine provoquait une modification importante de l'organisation spécifique du *stratum corneum*, entraînant une diminution de l'hydratation cutanée et une augmentation des échanges d'eau au travers de la peau (Lebwohl et al., 2005).

Il apparaît donc que la barrière constituée par les lipides épidermiques gouverne non seulement la diffusion des substances au travers de la peau mais aussi les échanges et le contenu hydrique de la couche cornée.

Différents travaux réalisés ces dernières années mettent en avant le rôle de certains lipides dans l'élaboration, le maintien et la répartition de la barrière épidermique (Zur Muhlen et al., 2004). Ainsi, ces études utilisant l'inhibition de la synthèse de fractions lipidiques spécifiques ont permis de mettre en évidence l'importance des sphingolipides de même que celle du cholestérol et des acides gras libres.

Dans le cadre de l'étude des sphingolipides, l'utilisation topique d'un inhibiteur de la sérine palmitoyl transférase (SPT), la β -cholaramine, a montré l'importance des céramides dans le processus de réparation de la barrière cutanée. Lorsque la barrière cutanée est altérée par un traitement à l'acétone, l'inhibition de la SPT, enzyme clé de la synthèse des sphingolipides, entraîne une diminution du contenu en sphingolipides du *stratum corneum* et un ralentissement du retour à la normale des propriétés barrière de l'épiderme.

Cohésion cellulaire

Les céramides et glucosylcéramides confèrent des propriétés remarquables à la couche cornée tant au niveau de l'imperméabilité que de la cohésion cellulaire de par les liaisons covalentes établies avec les structures protéiques cornéocytaires. En effet, il semble que l'un des facteurs clé de la cohésion soit l'accrochage des acylcéramides liés aux protéines des enveloppes cornées. Il existe à la surface de chaque cornéocyte, une couche lipidique faisant corps avec l'enveloppe protéique du cornéocyte : ces lipides sont liés de façon covalente par leurs terminaisons hydroxylées avec les terminaisons acides des protéines de l'enveloppe cornée. La terminaison polaire des acylcéramides sort de l'espace intercornéocyttaire. Elle ne serait pas

directement connectée avec la partie polaire des céramides du cornéocyte voisin ; une zone intermédiaire hydrophobe sépare les deux terminaisons polaires. Cette espace est rempli d'acides gras libres liés aux parties polaires des céramides cornéocytaires.

Perméabilité et régulation hydrique

Le *stratum corneum* a un rôle essentiel de barrière qui s'exerce aussi bien vis-à-vis des molécules exogènes que vis-à-vis des équilibres internes. La régulation du flux hydrique au travers de la peau est conditionnée par la structure particulière de la couche cornée.

La régulation hydrique est un phénomène complexe, d'origines diverses, résultant de la combinaison de plusieurs types de substances intra et intercellulaires.

Les cornéocytes sont dotés de constituants, les NMF (Natural Moisturizing Factors), mélange de substances hygroscopiques et d'acides aminés, dont la fonction est de capter et de retenir une certaine quantité d'eau épidermique en leur sein.

Les lipides épidermiques apportent une vue plus « dynamique » de cette régulation puisqu'ils contrôlent le « flux transépidermique » de l'eau en provenance du derme.

Les lipides épidermiques semblent donc avoir un rôle de première importance dans la régulation du flux hydrique et simplement un rôle secondaire sur la rétention d'eau.

Elias (1992) a étudié le rôle des lipides épidermiques sur les propriétés de rétention d'eau au niveau du *stratum corneum*. La réalisation d'un état de sécheresse cutanée après traitement de la peau par des solvants ou tensioactifs montre une diminution de la capacité de rétention d'eau du *stratum corneum* accompagnée d'une perte de lipides épidermiques.

L'application topique de différentes fractions lipidiques épidermiques sur un *stratum corneum* délipidé, présentant des altérations, montre un rétablissement des propriétés de rétention d'eau, plus importante avec la fraction céramidique. Les lipides isolés ne possèdent pas par eux-mêmes cette capacité de rétention. La rétention d'eau résulte de l'organisation des lipides en bicouches multilamellaires. Ce sont les céramides peu ramifiés, et possédant une chaîne alkyle saturée qui ont été principalement impliqués dans la capacité du *stratum corneum* à retenir l'eau (Elias et al., 1992).

Le flux transépidermique, nécessaire aux fonctions cutanées d'échanges, résulte de deux paramètres : la vitesse de transport transépidermique et l'évaporation de surface, perte insensible de l'eau (P.I.E). Tous deux dépendent de la présence des lipides épidermiques. C'est de la structure même du ciment intercellulaire que résulte le contrôle de la P.I.E. En effet, l'organisation des

céramides en bicouches lamellaires complexes permet, en faisant alterner pôles hydrophiles et lipophiles, de constituer un véritable treillis qui freine et régule le transit des molécules d'eau.

Perméabilité cutanée et cohésion cellulaire sont donc intimement liées pour déterminer l'état d'hydratation de l'épiderme, sa plasticité, son degré de kératinisation.

5.2. Rôle des céramides dans la protection cutanée

Au cours du paragraphe précédent, nous avons vu comment les céramides protègent la cohérence de la couche cornée par l'établissement d'un réseau semi-cristallin étanche qui enserre dans ses mailles d'imposants cornéocytes. L'architecture cornée qui en résulte, à la fois souple et compacte, prend part à la protection mécanique, solaire et chimique ; elle forme une barrière qui limite la pénétration des molécules exogènes.

Enfin, le réseau de céramides prévient la peau du dessèchement, car il participe à la rétention de l'eau extracellulaire et à la création de la fonction barrière de perméabilité qui freine les pertes hydriques excessives.

La structure chimique des céramides leur confère donc un rôle structural et protecteur d'importance prêt à répondre à toutes les situations d'agression cutanée, qu'elles soient climatiques, chimiques ou métaboliques. Nous allons envisager le devenir et les possibilités des céramides face à de telles situations, souvent bénignes, parfois pathologiques.

Par ailleurs, il a été montré que les céramides jouent un rôle actif dans la protection cutanée contre l'agression solaire.

La couche cornée est le premier écran protecteur de notre organisme face aux rayons solaires ; elle stoppe 70% des UV B, grâce à la cohésion étroite des cornéocytes.

Pour une exposition solaire normale, les dommages occasionnés au ciment intercellulaire sont minimes, car les céramides et les acides gras libres aux chaînes alkyles pleinement saturées confèrent au ciment une grande résistance aux écarts de température (rayons InfraRouges) et à l'oxydation (rayons UV, radicaux libres).

Les travaux de Lehman et al. (1991) montrent que des zones cutanées de volontaires sains, après irradiation à des doses subérythémales d'UV A et B, sont plus résistantes à l'action de produits irritants que la peau non traitée par irradiation.

L'exposition aux UV améliore donc la fonction barrière épidermique ; parallèlement, ces travaux constatent l'augmentation significative du nombre d'assises cellulaires (hyperkératinisation actinique), et surtout l'accroissement important du taux de céramides au niveau des zones irradiées.

Cette élévation du taux de céramides a fait l'objet d'une étude approfondie qui révèle que deux fractions supplémentaires, inexistantes sur peau normale, apparaissent après irradiation.

En revanche, Lamaud et al. (1984) enregistrent, lors d'une étude à hautes doses d'irradiations UV, une augmentation sensible des pertes d'eau trans-épidermiques, qu'ils imputent à une destruction ou une insuffisance de production des céramides.

La fonction de protection de la couche cornée vis-à-vis des rayons ultraviolets est donc étroitement liée à sa teneur en céramides.

Partie IV
Implication des
céramides dans
différentes
pathologies
cutanées

Peau sèche, très sèche ou à tendance atopique, une large proportion de la population souffre de sécheresse cutanée. Différents types et degrés de sécheresse cutanée peuvent être observés. La sécheresse cutanée peut être causée par des facteurs extérieurs (facteurs exogènes) ou encore par des facteurs propres à l'individu (facteurs endogènes). Le plus important dans l'hygiène et le soin des peaux sèches est de réhydrater et de régénérer suffisamment la barrière lipidique perturbée. La peau sèche touche particulièrement les enfants âgés de moins de 10 ans et les personnes de plus de 60 ans. 15 à 20% de la population ont des problèmes de peau sèche (xéroses) dus à une prédisposition atopique. Entre 10 et 60 ans, beaucoup plus de femmes que d'hommes sont concernées par un problème de peau sèche.

En générale on distingue peau sèche et très sèche. Dans les deux cas une des causes essentielles est une déficience des facteurs d'hydratation naturelle (NMF), et tout spécialement de l'urée. Une peau sèche atopique est une forme spécifique de sécheresse cutanée provoquée par le dérèglement métabolique d'un acide gras.

1. Définition d'une peau sèche

En langage courant, une peau sèche est une peau terne, rêche, qui « tire » ou qui « brûle », le plus souvent au niveau du visage et des mains. Elle est sensible aux moindres agressions et sujette à un inconfort permanent.

Plus scientifiquement, une peau sèche, ou xérose, présente un *stratum corneum* fragile et desquamant, dont la teneur en eau est abaissée au dessous du seuil critique de 10%. Son synonyme est alors peau déshydratée.

Plusieurs types de peaux sèches peuvent être définis :

- ❖ Les peaux sèches temporaires : peaux normales ou grasses desséchées par des facteurs externes tels que le soleil, le froid sec, les produits ménagers, les savons trop détergents, le rasage, l'épilation..., ou des facteurs internes tels que le tabagisme ou les régimes alimentaires inadaptés.

- ❖ Les peaux sèches permanentes, ou **xérose vulgaire** : très fréquente chez les femmes à phototype clair, aggravée bien évidemment par les éléments énumérés ci-dessus.

- ❖ Les peaux sèches du sujet âgé, ou **xérose sénile** : accompagnant les autres altérations dues au vieillissement cutané.

❖ Les **peaux sèches pathologiques** : secondaires à des troubles d'origine génétique (ichtyose) ou métaboliques.

Le *stratum corneum* altéré, desquamant, des peaux sèches, présente à la fois des anomalies de cohésion cornéocytaire et de maintien de l'eau. Il ne peut plus jouer correctement son rôle de barrière et retenir le flux d'eau transépidermique, ce qui accroît la déshydratation ; ses défenses contre la pénétration de germes ou de produits chimiques s'affaiblissent.

2. Caractéristiques d'une peau sèche et d'une peau très sèche

La peau sèche se caractérise par :

- ❖ Des desquamations
- ❖ Une rugosité
- ❖ Une impression de « peau qui tire »
- ❖ Des possibles démangeaisons

La peau est le siège d'un dérèglement du processus de cornification. La concentration en facteurs naturels d'hydratation (dont font partie l'Urée et l'acide lactique) se trouve réduite. Il en résulte une altération de la capacité de la peau à retenir l'eau qu'elle contient. Les pertes en eau s'en trouvent augmentées, et les symptômes de peau sèche apparaissent. Parallèlement, la peau sèche présente un déficit en lipides naturels. Outre les céramides, ces lipides sont essentiellement des triglycérides, du cholestérol, et des acides gras libres. Ces lipides naturels jouent un rôle essentiel dans la fonction barrière de la peau et dans sa capacité de maintien de l'hydratation.

Dans une peau normale, il existe un équilibre entre les lipides épidermiques qui assurent la fonction barrière et la teneur en eau des cellules fixées sur les facteurs naturels d'hydratation. Une perturbation de cet équilibre provoque un affaiblissement de la fonction barrière de la peau, une augmentation des pertes en eau et une diminution considérable de la capacité de la peau à fixer l'eau. Pour ces raisons, la peau sèche, fragilisée, est particulièrement sujette aux réactions allergiques.

Un soin adapté aux peaux sèches doit pouvoir apporter les lipides et les facteurs naturels d'hydratation dont la peau a besoin.

La **peau très sèche** correspond à un état aggravé de la peau sèche, ses symptômes se caractérisent par :

- ❖ Des rugosités, des gerçures ou encore des fissures
- ❖ Une hyperkératose/desquamation

❖ Des démangeaisons

L'utilisation régulière d'un soin contenant des lipides est particulièrement indiquée dans l'entretien d'une peau très sèche. La peau du sujet âgé est tout particulièrement concernée par l'état de peau très sèche. Cela s'explique par une diminution de la présence des lipides et une réduction de la capacité de la peau à retenir l'eau (concentration en facteurs naturels d'hydratation diminuée).

3. Céramides et peaux sèches

Les céramides participent au maintien de l'eau liée et luttent simultanément contre une perspiration excessive : il est donc naturel de s'intéresser à leur devenir dans le cas du dessèchement cutané.

3.1. Xérose vulgaire ou temporaire

De nombreux travaux sur des xéroses temporaires artificiellement induites, montrent la disparition des céramides en même temps que la fonction barrière, lorsque la peau est irritée (Saint-Leger et al., 1989).

Cette situation est réversible, par augmentation naturelle de la synthèse lipidique, ou plus rapidement par l'application cutanée de céramides.

3.2. Xérose sénile

Cette xérose, souvent discrète, fait partie des bouleversements importants dus au vieillissement cutané.

Chez le sujet âgé, le taux de perspiration est élevé, comparativement à l'adulte ; par ailleurs le taux des sept fractions épidermiques de céramides chute sensiblement. Selon Imokawa (1991), cette diminution serait corrélée à un déficit d'activité de la sphingomyélinase épidermique.

La teneur insuffisante de céramides semble donc intervenir dans l'étiologie de la xérose sénile ; en livrant la peau aux agressions extérieures, elle accentue le vieillissement physiologique.

Les céramides sont également altérés, voire absents, dans certains états cutanés pathologiques.

4. Céramides et peaux sèches pathologiques

Ces dermatoses, d'origine génétique ou métabolique, sont nombreuses à présenter un métabolisme des lipides intercellulaires anormal ainsi qu'une barrière de perméabilité défailante.

4.1. Déficience en acides gras essentiels

Les déficits en acides gras essentiels de la série n-6, série de l'acide linoléique, se traduisent, au niveau cutané, par l'apparition de larges plaques squameuses et érythémateuses et d'une xérose généralisée.

Les pertes hydriques et l'absorption percutanée augmentent de façon critique, ce qui traduit la rupture de la fonction barrière ; les lamelles intercornéocytaires apparaissent complètement désorganisées en microscopie électronique.

4.2. Dermite atopique

La dermatite atopique, ou eczéma constitutionnel, est une affection assez fréquente, d'origine génétique (terrain allergique) et métabolique : le métabolisme des acides gras essentiels et des phospholipides épidermiques est perturbé chez le sujet atopique.

Sur un plan clinique, elles se traduisent par un dessèchement cutané diffus et constant, plus un prurit intense associé à l'apparition de plaques inflammatoires et parfois de lichénifications. La fonction barrière du *stratum corneum* est profondément altérée (Figure 15).



Figure 15 : Lésions de dermite atopique chez l'enfant

On connaît plusieurs facteurs susceptibles d'aggraver cet eczéma, voire de provoquer une poussée : parmi eux figurent en bonne place la surinfection cutanée par grattage des lésions, le froid, les frottements..., en fait toutes les agressions cutanées qui augmentent l'irritation ou la sécheresse de la peau.

Plusieurs travaux ont été réalisés sur la teneur en céramides de biopsies de peau saine ou inflammatoires de patients atopiques (Paige et al., 1994). Dans les deux cas, toutes les fractions céramidiques décroissent, le céramide I (acylcéramide) étant le plus touché.

Par ailleurs, la maturation et la structure des corps d'Odland semblent fortement endommagées : la carence en acide linoléique observée chez l'atopique pourrait donc perturber la synthèse et la libération des acylglucosylcéramides et de leurs dérivés (Ishibashi et al., 2003).

Le déficit global en céramides et/ou la structure altérée des acylcéramides pourraient figurer parmi les facteurs étiologiques de la dermite atopique (Holleman et al., 1991).

L'amélioration obtenue lors du traitement de l'eczéma atopique par PUVAthérapie peut être reliée à la stimulation de la synthèse des céramides au cours de l'irradiation UV. L'exposition aux UV A et B pallierait ainsi le déficit en céramides, rétablissant la fonction barrière et le taux d'hydratation de la peau atopique.

L'apport de céramides dans des cosmétiques adaptés à la peau atopique permet, en favorisant l'hydratation de la peau, de limiter les effets aggravants du dessèchement et des irritations cutanées.

Les céramides jouent donc un rôle important dans le traitement complémentaire de la xérose atopique, celui-ci se limite actuellement à un traitement local de confort.

5. Céramides et troubles de la kératinisation

Les céramides sont également mis en cause dans certaines maladies de peau qui relèvent de troubles de la différenciation cellulaire.

5.1. Psoriasis

Le psoriasis est une maladie chronique, évoluant sur un terrain génétiquement prédisposé, caractérisée par un renouvellement excessivement rapide de l'épiderme associé à des troubles de la différenciation des kératinocytes. Cette modification du turn-over ne se manifeste qu'à certains endroits souvent sujets aux frottements tels que pieds, mains, articulations, cuir chevelu, et sous l'influence de facteurs déclenchants vraisemblablement psychologiques ou infectieux.

Elle se traduit par l'apparition de plaques rouges et luisantes bien circonscrites, recouverts de squames sèches, abondantes et friables (Figure 16).



Figure 16 : Lésions psoriasiques (coude, visage, paume de main et jambe)

Les travaux de Wertz et al. (1989) sur les céramides de l'enveloppe cornéocytaire (qui jouent un grand rôle dans la cohésion des cellules cornées) montrent la disparition du céramide II, au profit d'acides gras libres insaturés et ω -hydroxylés. Il n'est pas certain, à l'heure actuelle, que cette modification soit une cause du psoriasis.

En revanche, Wertz (1990) et Bell (1993) montrent que les produits de dégradation des céramides expriment des capacités de régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire. La base sphingosine en particulier inhibe la protéine Kinase C. Or, l'activité cellulaire de cette protéine augmente au niveau des plaques de psoriasis.

Les céramides peuvent donc être employés afin d'augmenter l'apoptose et ainsi diminuer l'hyperprolifération des kératinocytes dans le cas du psoriasis.

5.2. Céramides et acné

La lésion initiale de l'acné est le micro-comédon formé quand survient une hyperkératinisation à la base du follicule pilosébacé : l'adhérence excessive des cornéocytes empêche l'expulsion naturelle du sébum. L'afflux du sébum provoquerait une carence locale en acide linoléique accélérant la comédogénèse (Figure 17).



Figure 17 : Lésions acnéiques

Le taux d'acide linoléique incorporé aux linoléyl-céramides extraits de comédons acnéiques est de 6% au lieu de 41% dans les céramides d'un épiderme non acnéique. Ceci confirme l'hypothèse d'une carence en acides gras, possible étiologie de l'acné.

Les travaux de Stewart (1986) et Perisho (1988) montrent que l'acide linoléique serait remplacé, dans la formation des acylcéramides, par un autre acide gras issu des triglycérides sébacés et que la composition des céramides serait modifiée avec le degré d'activité de la glande sébacée.

Il semble donc que l'acide linoléique ne fasse pas défaut à l'ensemble de la peau, mais qu'il soit détourné des céramides par un ou plusieurs acides gras sébacés, présents en excès chez l'acnéique.

Les céramides sont appelés à jouer un rôle dans bon nombre d'anomalies cutanées. Leur intervention dans l'étiologie de certaines pathologies, parfois encore incertaine, mérite d'être approfondie.

6. Relation entre signalisation cellulaire et pathologie

Les recherches qui font l'actualité scientifique s'intéressent de près aux mécanismes de signalisation cellulaire auxquels participent les céramides.

Par exemple, des travaux établissent que les céramides sont étroitement liés à des maladies de peau. Les investigateurs ont examiné l'activité des enzymes agissant sur la production et la dégradation de céramides au sein du *stratum corneum* (Choi et al., 2005). Les activités de la céramidase, de la glucosylcéramidase et des sphingomyélinases sont augmentées dans la dermatite atopique. Leurs résultats semblent indiquer que la diminution du taux épidermique des céramides est un facteur étiologique important dans les maladies cutanées. Par conséquent, la supplémentation topique en lipides peut être un moyen de contrôler et d'améliorer l'état de la peau.

Par ailleurs, nous savons que le blocage du processus apoptotique normal dans l'épiderme est l'un des facteurs impliqués dans la pathogénie du psoriasis. Le but de l'étude menée par Koçak et al. (2003) était de déterminer si des protéines de la famille bcl-2 sont impliquées dans la cascade anti-apoptotique hypothétique dans l'épiderme psoriasique. Vingt-six biopsies de lésions psoriasiques et cinq échantillons de peau saine ont été étudiés par une méthode immunohistochimique pour analyser la différence d'expression entre la protéine pro-apoptotique bax et les protéines anti-apoptotiques bcl-2 et bcl-x. Comparée à l'épiderme normal, l'expression de bcl-2 a été sensiblement réduite, tandis que le bax et le bcl-x étaient surexprimés de manière significative dans l'épiderme psoriasique.

Ces résultats indiquent une expression discordante entre bcl-2 et le couple bax/bcl-x dans l'épiderme psoriasique. L'expression accrue de bcl-x contribuerait à une réponse antiapoptotique dans les kératinocytes malades. Par ailleurs, l'expression importante de bax associée à une diminution de l'expression de bcl-2 suggère un défaut fonctionnel de la protéine bax, ou une résistance constitutionnelle et/ou acquise à l'apoptose bax-médiée dans les kératinocytes psoriasiques.

Il a également été montré par Bark-Lynn et al. (2005) que le taux de céramides était considérablement diminué dans les peaux psoriasiques, que cette diminution est associée à une inhibition des molécules pro-apoptotiques PKC α et JNK, et qu'il existe une corrélation significative entre le taux de céramides dans l'épiderme et la sévérité clinique du psoriasis. Ainsi, il

est suggéré que la diminution du taux de céramides n'induit pas seulement une perturbation de la propriété barrière de l'épiderme, mais a aussi pour conséquence une prolifération épidermique dans les cas de psoriasis.

7. Intérêt cosmétologique des céramides

Les chapitres précédents ont montré comment les céramides oeuvrent pour la protection de l'épiderme.

Grâce à leurs propriétés structurales, ils assurent la cohésion du ciment intercellulaire et des cornéocytes. Les céramides renforcent ainsi l'intégrité de la couche cornée, intégrité indispensable à une fonction de protection physique parfaite.

Les céramides agissent régulièrement contre le dessèchement cutané auquel est soumis quotidiennement le *stratum corneum*, première surface de contact avec l'extérieur. Ils piègent en effet une partie de l'eau extracellulaire dans le réseau semi cristallin qu'ils installent entre les cornéocytes. D'autre part les céramides sont disposés, par leur appartenance à la membrane lipidique cornéocytaire, à contrôler les mouvements d'eau entrant ou sortant du cornéocyte et pourraient régir ainsi la quantité d'eau liée aux N.M.F (Natural Moisturizing Factor).

Enfin, puisque toute l'eau du *stratum corneum* provient exclusivement par diffusion du derme, on conçoit l'importance de la régulation des pertes en eau dans cette zone cutanée extrêmement sujette au dessèchement.

Là encore, tous les céramides, dont le réseau contrôle la barrière de perméabilité et freine les pertes hydriques, interviennent pour préserver le taux d'hydratation des couches supérieures de l'épiderme. Lorsque l'équilibre hydrique est menacé, les céramides font face et veillent à rétablir au plus vite la fonction barrière, avant d'avoir à enregistrer une grave déshydratation ou la pénétration de substances étrangères qui pourraient faire empirer l'irritation et les dommages cutanés.

Nous avons pu voir dans la partie II de ce travail que les céramides, ainsi que leurs métabolites, possèdent des propriétés modulatrices de la prolifération cellulaire. Or, il a été montré que l'application d'acylcéramides permet notamment de stimuler la synthèse de kératine et l'activité enzymatique de cultures cellulaires de kératinocytes humains (Holleran, 1991).

D'autre part, les céramides contrôlent, par la forte viscosité des bicouches lipidiques, la biodisponibilité des enzymes hydrosolubles extracellulaires du *stratum corneum*, dont certaines catalysent la destruction des structures cornées qui précède la desquamation. L'influence des céramides s'étend donc au processus entier de la kératinisation (Bell et al., 1993).

L'élasticité, l'éclat et la protection de la peau reposent donc largement sur l'intégrité du réseau des céramides. A partir de ces observations, il est possible d'envisager l'intérêt d'un apport exogène en céramides dans les situations pathologiques où l'intégrité de la fonction barrière est menacée.

Lorsque la peau subit des conditions climatiques extrêmes qui l'irritent (vent, froid, soleil,...), l'application de céramides exogènes peut soutenir l'action de protection des céramides épidermiques et éviter le dessèchement cutané. Il est par exemple possible de pallier à la destruction de la fonction barrière lors d'expositions solaires intensives en incluant des céramides dans les produits cosmétiques photoprotecteurs (Siddappa, 2003).

Cet intérêt s'étend à tous les cas de xérose, dont le problème majeur est la perturbation de la barrière de perméabilité épidermique. Les céramides apportés par un produit cosmétique peuvent accélérer le rétablissement de la fonction barrière, protéger des irritations quotidiennes ces peaux fragilisées par le dessèchement, et enfin les aider à retrouver un taux d'hydratation parfait (Coderch et al., 2002).

Enfin, certaines formes sévères des pathologies évoquées dans les pages précédentes peuvent parfois engendrer des difficultés psychologiques ou relationnelles. Sans exclure les traitements médicamenteux prioritaires pour ces états pathologiques, il est indispensable, pour le confort du patient, d'améliorer l'aspect cutané par des cosmétiques adaptés. Parmi les principes actifs à la disposition des dermatologues, les céramides occupent une place importante, pour leurs capacités d'hydratation et leur action protectrice de la cohésion cellulaire.

Ainsi, l'intérêt cosmétologique des céramides est une évidence pour le soin des peaux sèches ou desséchées, des peaux agressées et pour l'amélioration de certaines peaux pathologiques.

8. Les céramides font leurs preuves

De nombreux travaux de recherche ont montré l'importance des sphingolipides épidermiques au niveau de l'intégrité de l'hydratation cutanée.

8.1. Etudes pharmacologiques

Effet des céramides sur la restructuration du ciment intercellulaire

(Surlève-Bazeille et al., 1993)

Cet effet est étudié par l'application d'une phase aqueuse gélifiée renfermant des liposomes composés de glucosylcéramides, sphingomyéline, cholestérol et lécithine sur des échantillons de peau humaine sains ainsi que sur d'autres échantillons délipidés. Les résultats obtenus montrent que le produit a été parfaitement intégré dans les espaces intercellulaires et que le ciment lipidique a été reconstitué.

Ainsi, l'enveloppe lipidique des cornéocytes et les propriétés structurales des céramides favorisent très probablement l'organisation et l'insertion des feuilletts lipidiques dans les espaces intercornéocytaires laissés vides par la délipidation.

Effet des céramides sur l'hydratation de la couche cornée (Holleran et al., 1991)

Cette étude réalisée sur des souris envisage les effets des céramides sur le rétablissement de la barrière de perméabilité cutanée, et donc d'une hydratation optimale, après une perturbation de l'équilibre lipidique épidermique.

L'épiderme des souris est soumis à une double agression : délipidé par l'acétone, la synthèse de sphingolipides est ensuite bloquée par un inhibiteur irréversible de la sérine palmitoyl transférase (Cf. Figure 12). On empêche ainsi la production de céramides *in situ*, qui fait partie intégrante du processus physiologique de réparation de la fonction barrière.

Les résultats montrent qu'il est possible d'inverser l'action inhibitrice par l'application simultanée de céramides. En rétablissant la fonction barrière dans un court délai, les céramides montrent leur capacité à remédier aux agressions cutanées les plus extrêmes. Les céramides sont capables de freiner les pertes hydriques engendrées par les perturbations de la composition lipidique et de

préservent le capital hydrique de l'épiderme. Ils régissent ainsi une grande partie de l'hydratation de la couche cornée.

8.2 Etudes cliniques

Effets des céramides après une agression cutanée (Wilhelm et al., 1991)

Cette étude teste les effets d'une préparation à base de céramides sur la perspiration cutanée, préalablement augmentée par application d'une solution de lauryl sulfate de sodium aux effets irritants et desséchants.

Il est observé que, les pertes hydriques, augmentées après une irritation provoquée, reviennent à la normale après plusieurs applications de céramides. Les céramides favorisent de manière incontestable le rétablissement d'une barrière cutanée fonctionnelle et participent ainsi à la lutte contre la déshydratation.

Effets des céramides sur l'hydratation des peaux sèches

(Surlève-Bazeille et al., 1993)

Ces travaux envisagent l'effet d'une émulsion contenant des liposomes de céramides sur l'hydratation des peaux sèches.

Après plusieurs jours d'utilisation, les céramides montrent une nette amélioration de l'hydratation et de l'apparence cutanée de la zone traitée, ce qui prouve le rôle bénéfique de ces actifs dans le soin cosmétique des peaux desséchées.

Même s'il n'existe pas de gamme complète de produits d'hygiène dédiée aux peaux psoriasiques, il est essentiel de privilégier les soins qui n'entraînent aucune irritation et d'opter préférentiellement pour des soins dermo-cosmétiques qui sont hypoallergéniques. Des produits potentiellement irritants risquent en effet d'induire des phénomènes de Koebner, à savoir l'éclosion de plaques de psoriasis à l'endroit des points d'irritation. Il existe par ailleurs des soins avec un fort pouvoir kératolytique : ils favorisent l'élimination des squames et permettent ainsi une meilleure pénétration des topiques (dermocorticoïdes, dérivés de la vitamine D...). Enfin, les émollients (hydratants) sont également à privilégier puisqu'ils améliorent la souplesse cutanée et diminuent la sensation de peau sèche et rugueuse caractéristique de la peau psoriasique. Les soins dermo-

cosmétiques à base d'eau thermale douce (aux propriétés adoucissantes et anti-inflammatoires) sont particulièrement adaptés à l'hygiène de ce type de peau.

Si les soins cosmétiques ne peuvent remplacer les traitements locaux de première intention, ils sont en revanche complémentaires. Ils entraînent un mieux-être en réduisant la sensation d'inconfort et en améliorant l'aspect esthétique de la peau. Dans ce sens, les soins cosmétiques participent à l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de xérose. Nous pouvons citer plusieurs produits cosmétiques à base de céramides utilisés en tant qu'adjuvants des traitements systémiques et locaux.

Plante system Xerotea : crème émolliente corporelle pour peaux très sèches. Laboratoire Plante System

Au complexe végétal P.E.S.® aux céramides et essentiellement formulée pour les peaux sèches et délipidées, cette crème associe aux céramides réparateurs la vitamine E et le complexe P.E.S.®. Sa phase lipidique élevée apporte à la peau une sensation de confort et calme la sensation de picotement et de desquamation.

Ingrédients :

- ❖ Céramides (Céramide 3) 0,003%
- ❖ Complexe végétal actif PES (Pure Extract System) 2% : Argousier, Thé vert, Olivier.
- ❖ Extrait de Calendula
- ❖ Vitamine E
- ❖ Excipients

Ceracuta : *Crèmes relipidantes spécifiques visage/spécifique corps*. Laboratoire Noviderm.

Crèmes à base de céramides, à action nourrissante, permettant de restructurer et de réhydrater les couches supérieures de l'épiderme, afin de restituer un confort cutané et de reconstituer la barrière protectrice cutanée. Soin compensateur et restructurant des peaux

desséchées et agressées par certains traitements dermatologiques, il permet de poursuivre plus confortablement les traitements dermatologiques en cours.

Ingrédients :

- ❖ Acide linoléique
- ❖ Céramide-1, céramide-3 et céramide-6-II
- ❖ Beurre de Karité
- ❖ Huile d'amande douce
- ❖ Huile de Jojoba
- ❖ Huile de palme hydrogénée
- ❖ Phytosphingosines
- ❖ Vitamine-E
- ❖ Excipients

Avène Trixera Crème émolliente

C'est un soin surgraisant et anti-irritant. Cette crème est à utiliser pour tous les états de sécheresse cutanée intense ou de peaux desséchées par un traitement médicamenteux. A utiliser sur le corps et le visage.

Conclusion

Parmi tous les composants lipidiques du *stratum corneum*, la Nature a choisi les céramides comme constituants principaux et comme vecteurs de la cohésion et de l'hydratation de cette couche épidermique.

En effet les céramides organisent, au cœur de l'épiderme, grâce à leur structure chimique spécifique, l'ensemble des lipides épidermiques en un réseau dont la structure est à la fois souple et très résistante.

Les mailles de ce réseau fixent étroitement les cornéocytes tandis que les céramides du réseau établissent de solides liaisons covalentes avec la membrane des cellules cornées ; ainsi les céramides assurent la cohésion des cellules mortes qui composent les couches superficielles de l'épiderme.

Par ailleurs, l'organisation et la forte viscosité du réseau céramidique lui confèrent la capacité de piéger l'eau extracellulaire, ainsi qu'un caractère très peu perméable à l'eau et aux solutés hydrophiles.

Les céramides freinent donc ainsi la diffusion de l'eau : ce sont incontestablement des composés clés dans la lutte contre les pertes hydriques et le maintien d'un taux d'hydratation parfait au sein de l'épiderme.

L'intégrité de l'ensemble des céramides est donc nécessaire à la vocation protectrice de la couche cornée. Malheureusement celle-ci est quotidiennement soumise à de multiples agressions mécaniques, chimiques ou climatiques, qui altèrent ou éliminent les céramides épidermiques et provoquent le dessèchement de la peau, parfois accompagné de desquamation excessive.

Nous avons pu voir le rôle potentiel des céramides dans la survenue de quelques pathologies cutanées ainsi que leur utilisation dans l'atténuation de ces troubles. Il est également apparu qu'à l'heure actuelle, les céramides sont cantonnés uniquement à un rôle de traitement de confort dans les pathologies cutanées précédemment citées. Les pistes de recherche qui font l'actualité s'intéressent de plus en plus à la signalisation cellulaire et au rôle apoptotique des céramides, comme dans le cancer du sein (Signorelli et al., 2005), dans le cancer du colon (Duan ,

2005), ou à leur rôle comme support de l'activité des molécules anticancéreuses (Furlong et al., 2006).

Il sera intéressant de se pencher sur une implication plus active des céramides dans la thérapeutique dermatologique ou anticancéreuse, afin que ces molécules passent d'un rôle adjuvant ou atténuant, support des thérapeutiques de première intention, à un rôle curatif plus actif, en agissant par exemple sur l'équilibre prolifération-mort cellulaire.

Références Bibliographiques

- Afford S., Randhawa S. – Apoptosis – Mo. Pathol., 2000; **53**:55-63
- Agnantis N.J., Goussia A.C. – Apoptose et cancer. – Bull. Acad. Natl. Med., 1999; **183**:277-287
- Augé N., Nikolova-Karakashian M., Carpentier S. et al. - Role of sphingosine 1-phosphate in the mitogenesis induced by oxidized low density lipoprotein in smooth muscle cells via activation of sphingomyelinase, ceramidase, and sphingosine kinase -. J. Biol. Chem., 1999; **274**(31):21533-21538
- Barinaga M. – Is apoptosis key in Alzheimer's disease? – Science, 1998; **281**:1303-1304
- Bark-Lynn L., Yunhi C., Mu-Hyoung L. - Effect of Serial Microdermabrasion on the Ceramide Level in the Stratum Corneum. – Dermatol. Surg., 2005; **32**: 376
- Bell R.M., Hannun Y.A. – Ceramide: a new second messenger? – Adv. Lipid. Res., 1993; **26**:13
- Berridge M.J. - Inositol triphosphates and calcium signalling -. Nature, 1991; **361**:315-325
- Bezombes C., Laurent G., Jaffrezou J.P. - Implication of raft microdomains in drug induced apoptosis -. Curr. Med. Chem. Anticancer. Agents, 2003; **3**:263-270
- Birbes H., El Bawab S., Hannun Y.A. et al. - Selective hydrolysis of a mitochondrial pool of sphingomyelin induces apoptosis. - FASEB J.,2001; **15**(14):2669-79
- Boland M.P., Foster S.J., O'Neill L.A. - Daunorubicin activates NFkappaB and induces kappaB-dependent gene expression in HL-60 promyelocytic and Jurkat T lymphoma cells -. J. Biol. Chem., 1997; **272**:12952-60.
- Chao R., Bielawska A., Merrill A.H. Jr. et al. - Stereoselectivity of induction of the retinoblastoma gene product (pRb) dephosphorylation by *D-erythro*-sphingosine supports a role for pRb in growth suppression by sphingosine -. Biochemistry, 1995; **34**:1885-1892
- Choi M.J, Maibach H.I. - Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin -. Am. J. Clin. Dermatol., 2005; **6**:215-223
- Coderch L., De Pera M., Fonollosa J. et al. - Efficacy of stratum corneum lipid supplementation on human skin -. Contact. Dermatitis., 2002; **47**:139-146
- Cuvillier O., Levade T. - Sphingosine 1-phosphate antagonizes apoptosis of human leukemia cells by inhibiting release of cytochrome c and Smac/DIABLO from mitochondria -. Blood., 2001; **98**(9):2828-2836
- De Maria R., Lenti L., Malisan F. et al. - Requirement for GD3 ganglioside in CD95- and ceramide-induced apoptosis. - Science, 1997; **277**(5332):1652-1655

Dbaibo G.S., Perry D.K., Gamard C.J. et al. - Cytokine response modifier A (CrmA) inhibits ceramide formation in response to tumor necrosis factor (TNF)-alpha: CrmA and Bcl-2 target distinct components in the apoptotic pathway. - *J. Exp. Med.*, 1997;**185**(3):481-490

Duan R.D. - Anticancer compounds and sphingolipid metabolism in the colon - *In vivo*, 2005; **19**(1):293-300

El Bawab S., Birbes H., Roddy P. et al. - Biochemical characterization of the reverse activity of rat brain ceramidase. A CoA-independent and fumonisin B1-insensitive ceramide synthase.- *J. Biol. Chem.*, 2001; **276**(20):16758-16766

Elias P.M., Feingold K.R. - Lipids and the epidermal water barrier: metabolism, regulation, and pathophysiology. - *Semin. Dermatol.*, 1992;**11**(2):176-182

Evan G., Littlewood T. - A matter of life and cell death. - *Science*. 1998; **281**(5381):1317-1322

Farrell P.J., Sinclair A.J.- Cell cycle arrest following exposure of EBV-immortalised B-cells to gamma irradiation correlates with inhibition of cdk2 activity -. *FEBS Lett.*, 1998; **439**:297-301

Franzen R., Pautz A., Brautigam L. et al. - Interleukin-1beta induces chronic activation and de novo synthesis of neutral ceramidase in renal mesangial cells -. *J. Biol. Chem.*, 2001; **276**(38):35382-35389

Furlong S.J., Mader J.S., Hoskin D.W. - Lactoferricin-induced apoptosis in estrogen-nonresponsive MDA-MB-435 breast cancer cells is enhanced by C6 ceramide or tamoxifen. - *Oncol. Rep.* 2006; **15**(5):1385-1390

Garcia-Ruiz C., Colell A., Mari M. et al. - Direct effect of ceramide on the mitochondrial electron transport chain leads to generation of reactive oxygen species. Role of mitochondrial glutathione. - *J. Biol. Chem.* 1997; **272**(17):11369-11377

Garcia-Ruiz C., Colell A., Paris R. et al. - Direct interaction of GD3 ganglioside with mitochondria generates reactive oxygen species followed by mitochondrial permeability transition, cytochrome c release, and caspase activation. - *FASEB J.*, 2000; **14**(7):847-858

Grassmé H., Jekle A., Riehle A. et al. - CD95 signaling via ceramide-rich membrane rafts. - *J. Biol. Chem.*, 2001; **276**(23):20589-20596

Hampton R.Y., Morand O.H. - Sphingomyelin synthetase and PKC activation -. *Science*, 1989; **246**:1050

Hauser J.M., Buehrer B.M., Bell R.M. - Role of ceramide in mitogenesis induced by exogenous sphingoid bases -. *J. Biol. Chem.*, 1994; **69**:6803-6809

Hay S., Kannourakis G. - A time to kill: viral manipulation of the cell death program. - *J. Gen. Virol.*, 2002; **83**:1547-1564

Holleman J., Melnik B.C., Lee M.S. et al. - [Stratum corneum and nail lipids in patients with atopic dermatitis. Decrease in ceramides--a pathogenetic factor in atopic xerosis?] - *Hautarzt.*, 1991; **42**(5):302-306

Holleran W.M. – Lipid modulators of epidermal proliferation and differentiation. - Adv. Lip. Res., 1991; **24**:119-140

Imokawa G., Abe A., Jin K. et al. - Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? - J. Invest. Dermatol., 1991; **96**(4):523-526

Ishibashi M., Arikawa J., Okamoto R. et al. - Abnormal expression of the novel epidermal enzyme, glucosylceramide deacylase, and the accumulation of its enzymatic reaction product, glucosylsphingosine, in the skin of patients with atopic dermatitis. - Lab. Invest., 2003; **83**(3):397-408

Johnson F.B., Sinclair D.A., Guarente L. – Molecular biology of aging. – Cell, 1999, **96**:291-302

Kim M.Y., Linardic C.M., Obeid L. et al. - Identification of sphingomyéline turnover as an effector mechanism for the action of tumor necrosis factor α and γ -interféron -. J. Biol. Chem. 1994; **266**:484-489

Koçak M., Bozdogan O., Erkek E. et al. - Examination of Bcl-2, Bcl-X and bax protein expression in psoriasis -. Int. J. Dermatol. 2003; **42**:789-793

Kurlandsky S.B., Xiao J.H., Duell E.A. et al. - Biological activity of all-trans retinol requires metabolic conversion to all-trans retinoic acid and is mediated through activation of nuclear retinoid receptors in human k eratinocytes -. J. Biol. Chem., 1994; **269**(52):32821-32827

Lamaud E., Schalla W. - Influence of irradiation on penetration of hydrocortisone. *In vivo* study in hairless rat skin. - Br. J. Dermatol., 1984; **111**:152–157

Lebwohl M., Herrmann L.G. - Impaired skin barrier function in dermatologic disease and repair with moisturization. - Cutis., 2005; **76**(6 Suppl):7-12

Lehmann P., Holzle E., Melnik B. et al. - Effects of ultraviolet A and B on the skin barrier: a functional, electron microscopic and lipid biochemical study. - Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 1991; **8**(3):129-134

Liu P., Anderson R.G. - Compartmentalized production of ceramide at the cell surface. - J. Biol. Chem., 1995; **270**(45):27179-27185

Luberto C., Hannun Y.A. - Sphingomyelin synthase, a potential regulator of intracellular levels of ceramide and diacylglycerol during SV40 transformation. Does sphingomyelin synthase account for the putative phosphatidylcholine-specific phospholipase C? - J. Biol. Chem., 1998; **273**(23):14550-14559

Lucci A., Giuliano A.E., Han T.Y. et al. - Ceramide toxicity and metabolism differ in wild-type and multidrug-resistant cancer cells. - Int. J. Oncol., 1999; **15**(3):535-540

Mansat V., Bettaieb A., Levade T. et al. - Serine protease inhibitors block neutral sphingomyelinase activation, ceramide generation, and apoptosis triggered by daunorubicin. - FASEB J., 1997; **11**(8):695-702

- Martin A., O'Brien L., Brindley D.N. et al. - Cell-permeable céramides inhibit the stimulation of DNA synthesis and phospholipase D activity by phosphatidate and lysophosphatidate in rat fibroblasts -. *J. Biol. Chem.*, 1994; **69**:8937-8943
- Mathias S., Dressler K.A., Kolesnick R.N. - Characterization of a ceramide-activated protein kinase: stimulation by tumor necrosis factor alpha. - *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 1991; **88**(22):10009-10013
- Merrill A.H., Jones D.D. - An update of the enzymology and regulation of sphingomyelin metabolism -. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1990; **1044**:1-12
- Merrill A.H. Jr., Liotta D.C., Riley R.E. - Bioactive properties of sphingosine and structurally related compounds - In *Handbook of Lipid Research* (Bell RM, ed), 1995; **8**:205-237
- Miccheli A., Ricciolini R., Lagana A. et al. - Modulation of the free sphingosine levels in Epstein Barr virus transformed human B lymphocytes by phorbol dibutyrate -. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1991; **1095**:90-92
- Michel C., Van Echten-Deckert G. - Conversion of dihydroceramide to ceramide occurs at the cytosolic face of the endoplasmic reticulum. - *FEBS Lett.*, 1997; **416**(2):153-155
- Motta S., Monti M., Sesana S. et al. - Ceramide composition of the psoriatic scale. - *Biochim. Biophys. Acta.*, 1993; **1182**(2):147-151
- Muthumani K., Choo A.Y., Hwang D.S. et al. - Mechanism of HIV-1 viral protein R-induced apoptosis. - *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; **304**:583-592
- Neurath M.F., Finotto S., Fuss L. et al. - Regulation of T-cell apoptosis in inflammatory bowel disease: to die or not to die, that is the mucosal question. - *Trends Immunol.*, 2001; **22**:21-26
- Nishizuka Y. - Intracellular signalling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C -. *Science*, 1992; **258**:607-614
- Okazaki T., Bell R.M., Hannun Y.A. - Sphingomyelin turnover induced by vitamin D3 in HL-60 cells -. *J. Biol. Chem.*, 1989; **264**:19076-19080
- Okazaki T., Bielawska A., Domae N. et al. - Characteristics and partial purification of a novel cytosolic, magnesium-independent, neutral sphingomyelinase activated in the early signal transduction of 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced HL-60 cell differentiation -. *J. Biol. Chem.*, 1994; **269**:4070-4077
- Olivers A., Zhang H., Carlson R.O. et al. - Stereospecificity of sphingosine-induced intracellular calcium mobilization and cellular proliferation -. *J Biol Chem.*, 1994; **89**:17924-17930
- Paige D.G., Morse-Fisher N., Harper J.I. - Quantification of stratum corneum ceramides and lipid envelope ceramides in the hereditary ichthyoses. - *Br. J. Dermatol.*, 1994; **131**(1):23-27
- Paumen M.B., Ishida Y., Muramatsu M. et al. - Inhibition of carnitine palmitoyltransferase I augments sphingolipid synthesis and palmitate-induced apoptosis -. *J. Biol. Chem.*, 1997; **272**:3324-3329

Perisho K., Wertz P.W., Madison K.C. et al. – Fatty acid and acylceramides from comedones and from the skin surface of acne patients and control subjects -. *J. Invest. Dermatol.*, 1988; **90**:350-353

Pyne S., Pyne N.J. - Sphingosine 1-phosphate signalling in mammalian cells. - *Biochem. J.*, 2000;**349**(Pt 2):385-402

Raff M.C., Barres B.A., Burne J.F. et al. – Programmed cell death and the control of cell survival : lessons from the nervous system. – *Science*, 1993; **262**: 695-700

Rani C.S., Abe A., Chang Y. et al. - Cell cycle arrest induced by an inhibitor of glucosylceramide synthase. Correlation with cyclin-dependent kinases. – *J. Biol. Chem.*, 1995; **270**(6):2859-2867

Rich T., Watson C.J., Wyllie A. - Apoptosis: the germs of death. - *Nat. Cell. Biol.* 1999;**1**(3):E69-71

Rippo M.R., Malisan F., Ravagnan L. et al. - GD3 ganglioside directly targets mitochondria in a bcl-2-controlled fashion. - *FASEB J.*, 2000;**14**(13):2047-2054

Romiti E., Meacci E., Tanzi G. et al. - Localization of neutral ceramidase in caveolin-enriched light membranes of murine endothelial cells -. *FEBS Lett.* 2001; **506**(2):163-168

Rother J., Van Echten G., Schwarzmann G. et al. - Biosynthesis of sphingolipids :dihydroceramide and not sphinganine is desaturated by cultured cells -. *Biophys. Biochem. Res. Commun.*, 1992; **189**:14-20

Sadahira Y., Zheng M., Ruan F. et al. - Sphingosine-1-phosphate inhibits extracellular matrix protein-induced haptotactic motility but not adhesion of B16 mouse melanoma cells -. *FEBS Lett.*, 1994; **340**(1-2):99-103

Saikumar P., Dong Z., Mikhailov V. et al. – Apoptosis: definition, mechanisms, and relevance to disease. – *Am. J. Med.*, 1999; **107**:489-506

Saint-Leger D., François A.M., Leveque J.L. et al. - Stratum corneum lipids in skin xerosis. – *Dermatologica*, 1989;**178**(3):151-155

Salinas M., Lopez-valdaliso M., Martin D. et al. - Inhibition of PKB/Akt1 by C2-ceramide involves activation of ceramide-activated protein phosphatase in PC12 cells. - *Mol. Cell. Neurosci.*, 2000;**15**(2):156-169

Schurere N.Y., Plewing G, Elias P.M. – Stratum corneum lipids function. – *Dermatol.*, 1991; **183**:77-94

Schütze S., Machleidt T., Krönke M. - The role of diacylglycerol and ceramide in tumor necrosis factor and interleukin-1 signal transduction -. *J. Leukoc. Biol.*, 1994; **56**:533-541

Selliah N., Finkel T.H. – Biochemical mechanisms of HIV-induced T-cell apoptosis. – *Cell Death Differ.*, 2001; **8**:127-136

Serizawa S., Osawa K., Togashi K. et al. - Relationship between cholesterol sulfate and intercellular cohesion of the stratum corneum: demonstration using a push-pull meter and an improved high-performance thin-layer chromatographic separation system of all major stratum corneum lipids -. *J. Invest. Dermatol.*, 1992; **99**(2):232-236

Shayman J.A., Deshmukh G.D., Mahdiyoun S. et al. - Modulation of renal epithelial cell growth by glucosylceramide. Association with protein kinase C, sphingosine, and diacylglycerol. - *J. Biol. Chem.*, 1991; **266**(34):22968-22974

Shimabukuro M., Zhou Y.T., Levi M. et al. - Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes -. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1998, **95**:2498-2502

Siddappa K. - Dry skin conditions, eczema and emollients in their management – *Ind. J. Dermatol. Vener. Lepr.*, 2003, **69**:69-75

Signorelli P., Ghidoni R. - Breast cancer and sphingolipid signalling. – *J. Dairy Res.*, 2005; **72** Spec No: 5-13

Spiegel S., Merrill A.H. Jr. - Sphingolipid metabolism and cell growth regulation -. *FASEB J*, 1996, **12**:1388-1397

Stevens V.L., Nimkar S., Jamison W.C. et al. - Characteristics of the growth inhibition and cytotoxicity of longchain (sphingoid) bases for Chinese hamster ovary cells: evidence for an involvement of protein kinase C -. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1990, **1051**:37-45

Stewart M.E., Grahek M.O., Cambier L.S. et al. – Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides -. *J. Invest. Dermatol.*, 1986, **87**, 733-736

Surlève-Bazeille J.E., Fructus A. et al. – Etude par cryofracture de l'organisation lamellaire de lipides intercellulaires dans le stratum corneum humain après application topique de céramides -. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 1993, **15**:101-112

Tepper A.D., Diks S.H., Van Blitterswijk W.J. et al. - Glucosylceramide synthase does not attenuate the ceramide pool accumulating during apoptosis induced by CD95 or anti-cancer regimens. - *J. Biol. Chem.*, 2000; **275**(44):34810-34817

Thompson C.B. – Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. – *Science*, 1995, **267**:1456-1462

Tsugane K., Tamiya-Koizumi K., Nagino M. et al. - A possible role of nuclear ceramide and sphingosine in hepatocyte apoptosis in rat liver. - *J. Hepatol.*, 1999; **31**(1):8-17

Ullrich R., Frago L.M., Alvarez L. et al. - Stimulation of DNA synthesis by natural ceramide 1-phosphate. - *Biochem. J.*, 1997; **325**(Pt 2): 435–440

Unger R.H., Orci L. - Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders -. *FASEB J.*, 2001; **15**:312-321

Van Veldhoven P.P., Mannaerts G.P.- Sphinganine 1-phosphate metabolism in cultured skin fibroblasts: Evidence for the existence of a sphingosine phosphatase -. *Biochem. J.*, 1994; **299**:597-601

Veldman R.J., Maestre N., Aduib O.M. et al. - A neutral sphingomyelinase resides in sphingolipid-enriched microdomains and is inhibited by the caveolin-scaffolding domain: potential implications in tumour necrosis factor signalling. – *Biochem. J.*, 2001; **355**(Pt 3):859-68

Verheij M., Bose R., Lin X.H. et al. - Requirement for ceramide-initiated SAPK/JNK signalling in stress-induced apoptosis. - *Nature*, 1996;**380**(6569):75-79

Waggoner D.W., O'Brien, Brindley D.N. et al. - Interaction of céramides, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate in regulating DNA synthesis and phospholipase D activity -. *J. Biol. Chem.*, 1995; **270**:26318-26325

Wertz P.W., Downing D.T. – Ceramides of pig epidermis: Structure determination. – *J. Lipid. Res.*, 1983; **84**:1135-1139

Wertz P.W., Downing D.T., Miethke M.C. et al. - The composition of the céramides from human stratum corneum and from comedones. – *J. Invest. Dermatol.*, 1985, **84**:410-412

Wertz P.W., Madison K.C., Downing D.T. - Covalently bound lipids of human stratum corneum -. *J. Invest. Dermatol.*, 1989, **92**:109-111

Wertz P.W., Downing D.T. – Free sphingosine in human epidermis. – *J. Invest. Dermatol.*, 1990, **94**:159-161

Wiegmann K., Schütze S., Kampen E. et al. - Human 55 kDa receptor for tumor necrosis factor coupled to signal transduction cascades -. *J. Biol. Chem.*, 1992, **267**:17997-18001

Wiegmann K., Schwandner R., Krut O. et al. - Requirement of FADD for tumor necrosis factor-induced activation of acid sphingomyelinase -. *J. Biol. Chem.*, 1999;**274**(9):5267-5270

Wilhelm K.P., Surber C., Maibach H.I. – Effect of sodium lauryl sulfate-induced skin irritation on in vitro percutaneous absorption of four drugs -. *J. Invest. Dermatol.*, 1991, **96**:963-967

Xia P., Wang L., Gamble J.R. et al. - Activation of sphingosine kinase by tumor necrosis factor-alpha inhibits apoptosis in human endothelial cells -. *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**(48):34499-34505

Yatomi Y., Ruan F., Hakomori S. et al. - Sphingosine-1-phosphate: a platelet-activating sphingolipid released from agonist-stimulated human platelets -. *Blood*, 1995; **86**:193-202.

Zhang H., Buckley N.E., Gibson K. et al. - Sphingosine stimulates cellular proliferation via a protein kinase C-independent pathway -. *J. Biol. Chem.*, 1990; **65**:76-81

Zhang H., Desai N.N., Olivera A. et al. - Sphingosine-1-phosphate, a novel lipid, involved in cellular proliferation -. *J. Cell. Biol.*, 1991, **114**:155-167

Zundel W., Swiersz L.M., Giacci A. - Caveolin 1-mediated regulation of receptor tyrosine kinase-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity by ceramide. – *Mol. Cell Biol.*, 2000; **20**(5):1507-1514

Zur Muhlen A., Klotz A., Weimans S. et al. - Using skin models to assess the effects of a protection cream on skin barrier function. - *Skin Pharmacol. Physiol.*, 2004; **17**(4):167-175

Abréviations

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AIF: Apoptosis Inducing Factor

AMPc: Adenine Monophosphate cyclique

ARN: Acide Ribonucléique

Bad: “Bcl-x_L/bcl-2 associated death promoter homolog”

Bax: “Bcl-2 associated X protein”

Bcl-2: “B cell lymphoma leukaemia”

Bcl-x: “Bcl-2 homolog X protein from avian lymphocyte development”

Bcl-x_L: “longer alternatively spliced form of Bcl-x”

Caspase: “Cysteine Aspartate Protease”

CAPP : « Ceramide Activated Protein Phosphatase »

CAPK : « Ceramide Activated Protein Kinase »

DD : « Death Domain », domaine de mort

FADD: « Fas Associated Death Domain Protein »

JNK: “c-jun N-terminal kinase”

MAPK: “ Mitogen-Activated Protein Kinase”

PKC: “protein Kinase C”

Rb: “Retinoblastoma”

SPP: Sphingosine-1-phosphate

ROS: “Reactive Oxygen Species”

TRADD: “TNF-Receptor Associated Death Domain protein”

UV: Ultraviolet

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° 335

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé

La couche cornée ou *stratum corneum* constitue la partie la plus superficielle de l'épiderme et la première protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Son organisation cellulaire et sa composition en lipides jouent un rôle majeur dans la fonction barrière de la peau et confèrent à l'épiderme ses propriétés de perméabilité, permettant de maintenir un taux d'hydratation cutanée naturelle.

Les céramides sont des lipides constitués d'une base sphingoïde liée par liaison amide à un acide gras, formant ainsi plusieurs classes différentes. Ils représentent environ 50 % de la totalité des lipides intercellulaires et jouent un rôle primordial dans le maintien des propriétés barrières de l'épiderme.

Le traitement de la peau par des fractions céramidiques permet de restaurer l'organisation des lipides cutanés, de diminuer l'état de sécheresse cutanée, et d'améliorer l'état de la couche cornée après une agression physique, chimique ou climatique. Ces propriétés de restauration de la fonction barrière du *stratum corneum* sont exploitées en cosmétologie, ce qui fait des céramides un adjuvant des traitements dermatologiques de première intention.

Ces composés jouent également un rôle dans la structuration membranaire que dans la régulation de nombreux processus biologiques : prolifération, différenciation, et signalisation cellulaire apoptotique. C'est leur rôle en tant que messagers secondaires dans ces différents processus métaboliques qui fait aujourd'hui l'objet de nombreux travaux de recherche, avec notamment leur action sur l'équilibre apoptose/prolifération cellulaire.

Les perspectives envisageables en thérapeutique tendent vers un rôle plus actif des céramides, notamment vers un rôle de régulateur de l'apoptose, processus mis en cause dans de nombreuses pathologies cutanées.

Mots clés : céramides, *stratum corneum*, signalisation cellulaire, apoptose, psoriasis, dermatite atopique.

Abstract

The cornea layer or *stratum corneum* constitutes the surface part of the skin and the first protection of the organization against the external aggressions. Its cellular organization and its composition in lipids play a major part in the function barrier of the skin and confer on the skin its properties of permeability, making it possible to maintain a rate of natural cutaneous hydration. The ceramides are lipids made up of a base sphingoïde bound by bond amide to a fatty acid, thus forming several different classes. They account for approximately 50% of the totality of the intercellular lipids and play a paramount part in the maintenance of the properties barriers of the skin. The treatment of the skin by ceramidic fractions makes it possible to restore the organization of the cutaneous lipids, to decrease the state of cutaneous dryness, and to improve the state of the cornea layer after a physical, chemical or climatic aggression. These properties of restoration of the function barrier of the *stratum corneum* are exploited in beauty care, which makes ceramides an additive of the dermatological treatments of first intention. These compounds also play a part in the membrane structuring that in the regulation of many biological processes: proliferation, differentiation, and apoptotic cellular indication. It is their role as secondary messengers in these various metabolic processes which is the subject today of many research tasks, with in particular their action on cellular balance apoptose/proliferation. The possible prospects into therapeutic tend towards a more active role of the ceramides, in particular towards a role of regulator of the apoptose, process blamed in many cutaneous pathologies.

Keywords: ceramides, *stratum corneum*, cellular signalling, apoptosis, psoriasis, atopic dermatitis.