



HAL
open science

L'impact de la pollution environnementale sur le vieillissement cutané et sa prévention

Jessica Barthomeuf

► **To cite this version:**

Jessica Barthomeuf. L'impact de la pollution environnementale sur le vieillissement cutané et sa prévention. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01758831

HAL Id: dumas-01758831

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758831v1>

Submitted on 6 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre :

ANNÉE 2016



UNIVERSITE
BRETAGNE
LOIRE

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Jessica Barthomeuf

**L'impact de la
pollution
environnementale sur
le vieillissement
cutané et sa
prévention**

**Thèse soutenue à Rennes
le 02 Décembre 2016**

devant le jury composé de :

Lydie SPARFEL

Professeur, Université de Rennes 1 / *président de thèse*

Eric LE FERREC

Maitre de Conférence, Université de Rennes 1 /
directeur de thèse

Mathilde LEBEAU

Docteur en pharmacie / *examineur*

Liste des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE	Joël	X	HDR
2	BURGOT	Gwenola	X	HDR X
3	DONNIO	Pierre Yves	X	HDR X
4	FAILI	Ahmad		HDR
5	FARDEL	Olivier	X	HDR X
6	FELDEN	Brice	X	HDR
7	GAMBAROTA	Giulio		HDR
8	GOUGEON	Anne	X	HDR
9	LAGENTE	Vincent	X	HDR
10	LE CORRE	Pascal	X	HDR X
11	LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR
12	MOREL	Isabelle	X	HDR X
13	SERGENT	Odile	X	HDR
14	SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR
15	TOMASI	Sophie	X	HDR
16	URIAC	Philippe	X	HDR
17	VAN DE WEGHE	Pierre		HDR
18	VERNHET	Laurent	X	HDR

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU	Loïc	X	
2	DAVOUST	Noëlle	X	

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD	Josiane	X	HDR
2	GUILLOUZO	André		HDR

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	
1	ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence			
2	ANINAT	Caroline	X	HDR	
3	AUGAGNEUR	Yoann			
4	BEGRICHE	Karima			
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR	
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn			
7	BRUYERE	Arnaud	X		
8	BUNETEL	Laurence	X		
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
10	COLLIN	Xavier	X		
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR	
12	DAVID	Michèle	X	HDR	
13	DELALANDE	Olivier			
14	DELMAIL	David			
15	DION	Sarah			
16	DOLLO	Gilles	X	HDR	X
17	GILOT	David		HDR	
18	GOUAULT	Nicolas		HDR	
19	HITTI	Eric			
20	JEAN	Mickaël			
21	LECURIEUR	Valérie		HDR	
22	LE FERREC	Eric	X		
23	LE PABIC	Hélène			
24	LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice			
25	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X		
26	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR	
27	MINET	Jacques	X	HDR	
28	MOURET-PLEIBER	Liza			
29	NOURY	Fanny			
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure			
31	PODECHARD	Normand			
32	POTIN	Sophie	X		X
33	RENAULT	Jacques	X	HDR	
34	ROUILLON	Astrid			

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	
1	GICQUEL	Thomas	X		X

ATER

1	SMIDA	Imen		
2	PASCREAU	Gaëtan		
3	SAVARY	Camille		
4	ALHARETH	Khairallah		

Remerciements

A tous les membres de mon jury. Merci d'avoir accepté d'être présents en ce jour si important et de m'avoir accompagné sur ce sujet.

A mes parents. Merci d'avoir été à mes côtés, de m'avoir soutenu pendant toutes ces années. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez appris, d'avoir participé à ma réussite et pour la fierté que vous avez envers moi.

A mon frère, ma grand-mère, ma marraine et mon parrain. Merci pour votre présence et votre soutien qui me touche tellement. Merci d'avoir toujours cru en moi.

A mes amis de pharmacie et Laura. Une très belle complicité s'est créée pendant ces nombreuses années. Merci d'être venus me soutenir pour cette journée de soutenance.

A Christina, Fanny, Joëlle, Marine, Mathilde, Rachel. C'est avec vous que j'ai passé une des plus belles années de ma vie. Un Erasmus en Espagne riche en émotions. Des souvenirs et une amitié gravés à tout jamais.

A Marie, Mathilde, Pauline et Aurélien. Pour tous les bons moments passés ensemble. Même à l'autre bout du monde, notre amitié durera toujours.

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES.....	2
REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
I. LA PHYSIOLOGIE CUTANEE	13
A. La structure de la peau.....	13
1. L'épiderme	14
1.1 Les kératinocytes	15
1.2 Les mélanocytes.....	16
1.3 Les cellules de Langerhans.....	19
1.4 Les cellules de Merkel.....	20
2. La jonction dermo-épidermique	21
3. Le derme	22
3.1 Les fibroblastes	24
3.2 Les macrophages et les cellules dendritiques dermiques.....	25
3.2.1 Les macrophages	25
3.2.2 Les cellules dendritiques dermiques	25
3.3 Les mastocytes	26
3.4 La matrice extracellulaire.....	26
3.4.1 Les fibres de collagène	27
3.4.2 Les fibres élastiques	28
3.4.3 Les protéoglycanes	29
3.4.4 Les glycoprotéines	30
4. L'hypoderme.....	31
5. Les annexes cutanées	32

5.1	Les glandes sudoripares ou sudorales	33
5.2	Le follicule pilo-sébacé.....	34
5.2.1	Les glandes sébacées.....	35
5.2.2	Les poils et les cheveux	35
5.2.3	Le muscle arrecteur.....	36
5.3	Les ongles.....	36
B.	Les fonctions de la peau	37
1.	Barrière	37
2.	Photo-protection	37
3.	Thermorégulation	38
4.	Métabolisme.....	38
5.	Cicatrisation	38
6.	Pouvoir hygroscopique cutané et perte insensible en eau.....	39
7.	Absorption percutanée.....	40
8.	Vascularisation et innervation	40
C.	Le vieillissement cutané	41
1.	Le vieillissement intrinsèque	42
1.1	Les signes cliniques	42
1.2	Les caractéristiques histologiques	43
2.	Le vieillissement extrinsèque.....	45
2.1	Les signes cliniques	45
2.2	Les caractéristiques histologiques	46
II.	L'IMPACT DE LA POLLUTION ENVIRONNEMENTALE SUR LE VIEILLISSEMENT CUTANE.....	47
A.	Préambule	47
B.	Les sources de pollution	48
1.	Les sources de pollution de l'air extérieur (atmosphérique).....	48
1.1	Origine naturelle	49
1.2	Origine anthropique.....	49
1.2.1	Les sources stationnaires.....	49
1.2.2	Les sources mobiles.....	50
2.	Les sources de pollution de l'air intérieur	51
C.	Les différents polluants de l'air extérieur et intérieur	53
1.	Les matières particulaires	53

1.1	Les sources de pollution.....	55
1.2	Les effets sur la santé et les voies d'exposition	57
2.	Le dioxyde de soufre.....	58
2.1	Les sources de pollution.....	58
2.2	Les effets sur la santé et les voies d'exposition	59
3.	Les oxydes d'azote.....	59
3.1	Les sources de pollution.....	60
3.2	Les effets sur la santé et les voies d'exposition	61
4.	Le monoxyde de carbone.....	61
4.1	Les sources de pollution.....	61
4.2	Les effets sur la santé et les voies d'exposition	62
5.	Les métaux lourds.....	63
5.1	Les sources de pollution.....	63
5.2	Les effets sur la santé et les voies d'exposition	64
6.	Les hydrocarbures aromatiques polycycliques.....	66
6.1	Les sources de pollution.....	67
6.2	Les effets sur la santé et les voies d'exposition	68
7.	Les composés organiques volatils.....	69
7.1	Les sources de pollution.....	70
7.2	Les effets sur la santé et les voies d'exposition	71
8.	L'ozone.....	71
8.1	Les sources de pollution.....	71
8.2	Les effets sur la santé et les voies d'exposition	72
D.	Les mécanismes d'action du vieillissement cutané par la pollution environnementale	73
1.	Le stress oxydant	74
1.1	Les effets des espèces réactives de l'oxygène	75
1.2	Le rôle des mitochondries.....	78
1.3	Le rôle de la NADPH oxydase	79
1.4	Le rôle des ions métalliques.....	79
1.5	Le rôle du protéasome	80
1.6	Le rôle des peroxysomes.....	80
2.	Le raccourcissement des télomères	80
3.	L'activation du récepteur aux hydrocarbures aromatiques	82
E.	L'influence des polluants sur le vieillissement cutané	84
1.	Les matières particulaires	84
2.	Le dioxyde d'azote	85

3.	L'arsenic.....	85
4.	Les hydrocarbures aromatiques polycycliques.....	86
5.	Les composés organiques volatils.....	87
6.	L'ozone.....	88
7.	La fumée de tabac.....	90
8.	L'exposition à l'air intérieur.....	92
III. LES MOYENS PREVENTIFS.....		93
A.	Préambule.....	93
B.	Les soins de peau.....	93
C.	Les antioxydants.....	94
1.	La vitamine C.....	94
2.	La vitamine E.....	96
3.	Les rétinoïdes.....	97
4.	Les polyphénols.....	98
5.	Le niacinamide.....	100
6.	L'ubiquinone.....	101
D.	Les traitements cosmétiques dans le vieillissement cutané.....	101
1.	Les peelings chimiques.....	101
2.	Les autres méthodes invasives.....	103
E.	La photo-protection.....	103
F.	La pollution intérieure.....	105
CONCLUSION.....		106
PERMIS D'IMPRIMER.....		107
BIBLIOGRAPHIE.....		108

TABLES DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PEAU ET SES DIFFERENTS CONSTITUANTS (1).....	13
FIGURE 2 : REPRESENTATION DES DIFFERENTES COUCHES DE L'EPIDERME (1)	14
FIGURE 3 : LE CYCLE DE DIFFERENCIATION DES KERATINOCYTES (8).....	16
FIGURE 4 : UNITE EPIDERMIQUE DE MELANISATION (11)	17
FIGURE 5 : LA SYNTHESE DE LA MELANINE (11)	18
FIGURE 6 : PHOTOTYPES DE PEAU : CLASSIFICATION DE FITZPATRICK (13).....	19
FIGURE 7 : CELLULE DE LANGERHANS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE (14)	20
FIGURE 8 : HISTOPATHOLOGIE DE LA CELLULE DE MERKEL (17)	20
FIGURE 9 : REPRESENTATION DES DIFFERENTS COMPOSANTS DE LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE (20).....	21
FIGURE 10 : STRUCTURE DU DERME (18).....	23
FIGURE 11 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UN FIBROBLASTE (A) ET D'UN FIBROCYTE (B) (21)	24
FIGURE 12 : REPRESENTATION DE MACROPHAGE (22).....	25
FIGURE 13 : REACTION ALLERGIQUE (18)	26
FIGURE 14 : STRUCTURE ET DISPOSITION DES PRINCIPAUX TYPES DE COLLAGENE (5)	27
FIGURE 15 : STRUCTURE D'UNE TRIPLE HELICE DE COLLAGENE (24)	28
FIGURE 16 : COUPE HISTOLOGIQUE DE FIBRES ELASTIQUES COLOREES A L'ORCEINE (25).....	28
FIGURE 17 : REPRESENTATION DE LA STRUCTURE D'UN PROTEOGLYCANE (26)	30
FIGURE 18 : SCHEMA DE LA STRUCTURE D'UNE FIBRONECTINE (5)	30
FIGURE 19 : REPRESENTATION DE LA STRUCTURE DE L'HYPODERME (30).....	31
FIGURE 20 : ADIPOCYTES AVEC UNE VACUOLE CONTENANT DES TRIGLYCERIDES (25)	32
FIGURE 21 : LES ANNEXES EPIDERMiques (9)	33
FIGURE 22 : FOLLICULE PILO-SEBACE (9).....	34
FIGURE 23 : LES LIPIDES CONSTITUTIFS DU SEBUM (31)	35
FIGURE 24 : ANATOMIE DE L'ONGLE (32)	36
FIGURE 25 : DESCRIPTION DES SIGNES DE VIEILLISSEMENT CUTANE DEFINIT PAR LE SCORE SCINEXA (40)	42
FIGURE 26 : VIEILLISSEMENT INTRINSEQUE: COMPARAISON DE L'ASPECT D'UNE PEAU CHEZ UN SUJET JEUNE (A) ET AGE (B) (45).....	43
FIGURE 27 : VIEILLISSEMENT CHRONOLOGIQUE : CONTRASTE ENTRE UNE PEAU JEUNE (A) ET AGE (B) (45)	44
FIGURE 28 : ELASTOSE SOLAIRE (49)	46
FIGURE 29 : LES CAUSES DE DECES LIEES A LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE (55)	48
FIGURE 30 : LES CAUSES DE DECES LIEES A LA POLLUTION DE L'AIR INTERIEUR (55)	48
FIGURE 31 : REPRESENTATION DES PRINCIPALES SOURCES DE PARTICULES DANS L'AIR AMBIANT (59).....	51
FIGURE 32 : LES PRINCIPALES SOURCES DE POLLUTION DE L'AIR INTERIEUR (61).....	52
FIGURE 33 : DEPOSITION DES MATIERES PARTICULAIRES DANS L'APPAREIL RESPIRATOIRE EN FONCTION DE LEUR TAILLE (68)	54
FIGURE 34 : LES PRINCIPALES SOURCES D'EMISSION DE PM ₁₀ EN FRANCE DE 1990 A 2013 (71)	56
FIGURE 35 : LES PRINCIPALES SOURCES D'EMISSION DE PM _{2.5} EN FRANCE DE 1990 A 2013 (71).....	56
FIGURE 36 : EVOLUTION DES EMISSIONS DE DIOXYDE DE SOUFRE EN FRANCE DE 1990 A 2013 (71).....	59

FIGURE 37 : EVOLUTION DES EMISSIONS D'OXYDES D'AZOTE EN FRANCE DE 1990 A 2013 (71).....	60
FIGURE 38 : REPRESENTATION DES SOURCES D'EMISSION DE MONOXYDE DE CARBONE EN FRANCE EN 2011 (77).....	62
FIGURE 39 : LISTE DES SEIZE HAP CIBLES PAR L'US-EPA ET L'UNION EUROPEENNE (58)	66
FIGURE 40 : EVOLUTION DES EMISSIONS DES HAP EN FRANCE DE 1990 A 2013 (71)	67
FIGURE 41 : FAMILLES CHIMIQUES ET PROPRIETES DES COV (91).....	69
FIGURE 42 : EVOLUTION DES EMISSIONS DE BENZENE EN FRANCE DE 2000 A 2012 (71).....	70
FIGURE 43 : LE CYCLE DE FORMATION DE L'OZONE TROPOSPHERIQUE (96)	72
FIGURE 44 : MECANISMES D'ACTION DU VIEILLISSEMENT CUTANE PAR LA POLLUTION DE L'AIR (38)	73
FIGURE 45 : ORIGINE DES DIFFERENTS RADICAUX LIBRES ET ERO (103).....	74
FIGURE 46 : MECANISMES DE FORMATION DES RIDES INDUITES PAR LES ERO (106)	76
FIGURE 47 : VOIES DE SIGNALISATION DES ERO CONTRIBUTANT AU VIEILLISSEMENT CUTANE (105).....	76
FIGURE 48 : SOURCES DE PRODUCTION DES ERO (107)	77
FIGURE 49 : LA MITOCHONDRIE : PRODUCTION ET CIBLE D'ERO CONTRIBUTANT AU VIEILLISSEMENT (111)	78
FIGURE 50 : MECANISMES D'ACTION PAR LEQUEL LA POLLUTION DE L'AIR ALTERE LA PHYSIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT (116)	82
FIGURE 51 : ACTIVATION DU RECEPTEUR RAH PAR LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX (117)	83
FIGURE 52 : VOIES METABOLIQUES DU BENZO[A]PYRENE (128).....	86
FIGURE 53 : FORMATION DE LENTIGOS PAR LES HAP ET LES UV (118).....	87
FIGURE 54 : ALTERATIONS DE LA BARRIERE CUTANEE INDUITES PAR L'OZONE (52)	88
FIGURE 55 : MECANISMES MOLECULAIRES DE LA FUMEE DE TABAC INDUISANT LE VIEILLISSEMENT PREMATURE CUTANE (141)	91
FIGURE 56 : REPRESENTATION DE LA VITAMINE C (147).....	95
FIGURE 57 : REPRESENTATION DE LA VITAMINE E (151).....	96
FIGURE 58 : STRUCTURES CHIMIQUES DES PRINCIPAUX RETINOÏDES (152).....	97
FIGURE 59 : STRUCTURES CHIMIQUES DES DIFFERENTES CLASSES DE POLYPHENOLS (155)	98
FIGURE 60 : PIEGEAGE DES ERO PAR DES FLAVONOÏDES (149)	99

Liste des abréviations

AP-1	Activator Protein-1
ATP	Adénosine Triphosphate
CoQ10	Coenzyme Q10
COV	Composés Organiques Volatils
COX-2	Cyclo-oxygénase-2
DME	Dose Minimale Erythémateuse
EGF	Epidermal Growth Factor
ERO	Espèce Réactive de l'Oxygène
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinases
HAP	Hydrocarbures Aromatiques Polycyclique
IL	Interleukine
JNK	c-Jun N-terminal Kinases
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases
MEC	Matrice Extracellulaire
MMP	Métallo-Protéinases Matricielles
NF-KB	Nuclear Factor-Kappa B
NMF	Natural Moisturizing Factor
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PIE	Perte Insensible en Eau
PM	Matière Particulaire
RAh	Récepteur aux Hydrocarbures Aromatiques
SIRT1	Sirtuin 1
SPF	Facteur de Protection Solaire
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
UV	Ultraviolet

Introduction

« La beauté est le premier présent que la nature nous donne, et le premier qu'elle nous enlève ». Cette citation de l'écrivain Chevalier de Méré, datant du XVII^{ème} siècle, reflète parfaitement le contexte actuel, à savoir la place de l'apparence dans notre société.

La peau est une matière vivante. Elle représente l'enveloppe externe de notre organisme, c'est la première image que l'on donne de soi. A la naissance, elle est belle, douce, lisse et éclatante mais cette jeunesse est éphémère. Au fil du temps, quelques rides d'expression vont s'installer, laissant place à une peau sénescence. Les marques du temps qui passent sur notre visage en disent long sur notre mode de vie.

Outre l'horloge biologique, il existe de nombreux facteurs externes qui accélèrent le vieillissement de la peau, notamment l'exposition aux rayonnements solaires. La pollution de l'air, à l'intérieur des habitations comme à l'extérieur, est un problème majeur de santé environnementale. Nous y sommes confrontés tous les jours et elle devient un des ennemis de notre beauté. La pollution semble dégrader la qualité de notre peau. Quel est le véritable impact de l'exposition à la pollution environnementale sur le vieillissement cutané ? Comment protéger sa peau des agents polluants ?

Le pharmacien d'officine peut être confronté à des demandes de conseil dans le domaine cutané. Il est donc primordial qu'il soit en mesure de répondre aux attentes des patients, en ce qui concerne les soins de peau et les recommandations adaptés, pour faire face aux agressions liées à la pollution.

Afin de mieux comprendre ce phénomène, nous nous intéresserons dans un premier temps aux différentes structures et cellules de la peau, nous survolerons ses fonctions et nous détaillerons les signes cliniques et histologiques du vieillissement cutané.

Dans un deuxième temps, nous exposerons les différentes sources de pollution et les principaux polluants de l'air. Nous nous consacrerons à différents mécanismes du vieillissement cutané liés à la pollution et l'action de divers polluants sur les structures cutanées impliquées et les conséquences qui en résultent.

Enfin, la dernière partie sera dédiée aux moyens de prévention pour lutter contre le vieillissement cutané.

I. La physiologie cutanée

A. La structure de la peau

La peau ou tégument (*tegumentum*, couverture) est l'enveloppe du corps humain. C'est un organe vital très complexe, le plus étendu du corps humain. Sa surface varie de 1.5 m² à 2 m² chez une personne adulte (1.8 m² en moyenne), son poids est de l'ordre de 3 kg (1–3). Son épaisseur oscille entre 0.5 à 5.0 mm, selon la région anatomique ; environ 0.5 mm au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins et 5.0 mm au niveau des talons, des fesses, des cuisses, du cou... C'est l'épaisseur de l'épiderme qui détermine si la peau est épaisse ou fine (2).

La peau se compose de trois compartiments distincts superposés (*Figure 1*) (1) : l'épiderme à la surface, puis le derme et l'hypoderme en profondeur. La zone qui sépare l'épiderme du derme est appelée jonction dermo-épidermique. Elle est caractérisée par une matrice extracellulaire (MEC) dont les constituants sont sécrétés par les cellules des deux tissus.

Au niveau de la peau, des annexes cutanées, telles que les phanères (ongles et poils) et les glandes (sudoripares et sébacées), sont également observées.

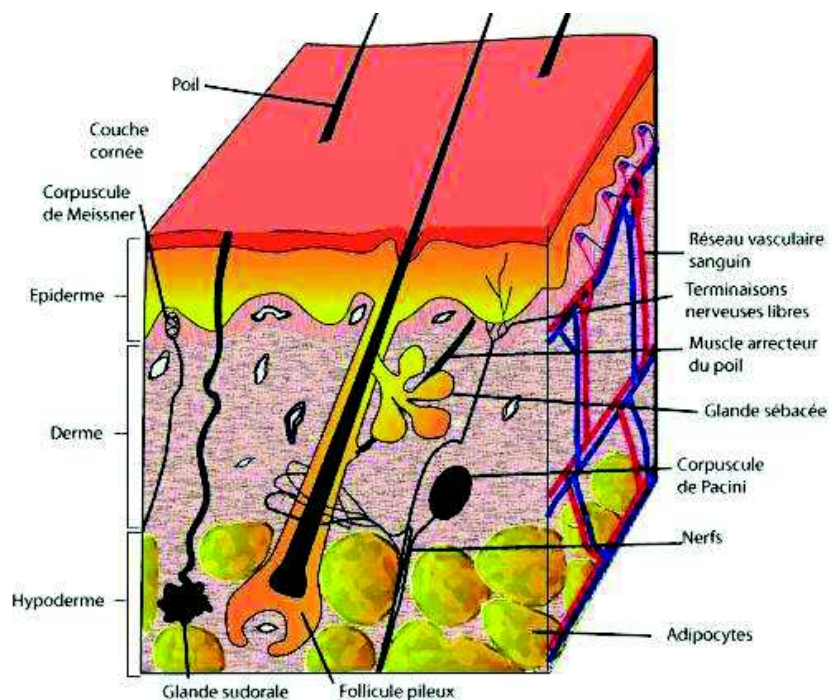


Figure 1 : Représentation schématique de la peau et ses différents constituants (1)

1. L'épiderme

L'épiderme est constitué d'un épithélium pavimenteux, pluristratifié, kératinisé et non vascularisé (1,3,4). Son épaisseur est en moyenne de 0.1 mm en fonction des zones du corps (5). Il est plus épais au niveau de la plante des pieds et plus fin sur les paupières. Les principaux types cellulaires retrouvés sont les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

L'épiderme (*Figure 2*) (1) est divisé en quatre assises successives (6), et repose sur une membrane basale qui le sépare du derme :

- La couche basale ou germinative (*stratum germinativum*), la plus profonde.
- La couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi (*stratum spinosu*), composée de plusieurs assises de cellules polyédriques liées entre elles par les desmosomes.
- La couche granuleuse (*stratum granulosum*), comportant trois à cinq couches cellulaires.
- La couche cornée (*stratum corneum*), composée de quatre à vingt assises cellulaires selon la région. Elle se compose d'une première couche claire (*stratum lucidum*), présente uniquement dans certaines zones du corps humain où la peau est épaisse (plante des pieds et paume des mains). La seconde couche est nommée couche compacte (*stratum compactum*). Enfin, la troisième couche dite desquamante (*stratum disjunctum*), correspond à la différenciation des kératinocytes. La cohésion de la couche cornée est réalisée par des cornéodesmosomes.

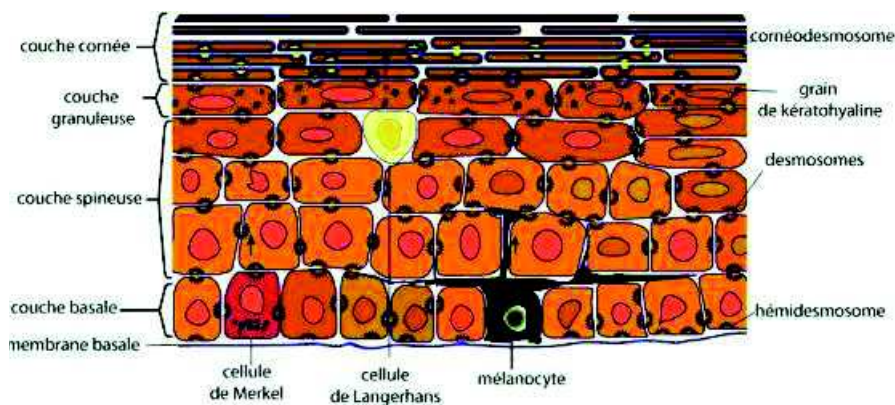


Figure 2 : Représentation des différentes couches de l'épiderme (1)

1.1 Les kératinocytes

Les kératinocytes sont d'origine ectoblastique et représentent environ 80 % des cellules de l'épiderme (3,7). Ils contiennent des tonofilaments regroupés en faisceaux de kératine. Les kératinocytes prolifèrent pour donner naissance aux cellules des couches superficielles. Ce phénomène est appelé kératinisation. Le cycle complet de différenciation des kératinocytes (*Figure 3*) (8) dure environ vingt-huit jours.

Dans la couche basale de l'épiderme, les kératinocytes sont liés :

- D'une part à la jonction dermo-épidermique par des hémidesmosomes et s'y accrochent en formant une couche monocellulaire de cellules cylindriques ou cubiques, ancrés perpendiculairement sur les papilles dermiques (3).
- D'autre part, ils sont reliés entre eux par des desmosomes ou jonctions serrées, contribuant à la résistance et la cohésion de l'épiderme.

Chaque kératinocyte passe par le processus de mitose en donnant naissance à deux cellules filles identiques, qui vont ensuite se diviser. Les kératinocytes qui adhèrent le moins à la jonction dermo-épidermique se détachent et migrent dans les couches supérieures pour subir des changements biochimiques et morphologiques. Les autres cellules restent dans la couche basale.

Dans la couche épineuse, on observe des kératinocytes en faible nombre, provenant de la couche basale. Les kératinocytes s'aplatissent progressivement en remontant vers la surface (9). Cette couche contribue à la résistance mécanique, la souplesse et la perméabilité du tissu épidermique.

Dans la couche granuleuse, le cytoplasme et le noyau des kératinocytes s'aplatissent et laissent place à des grains de kératohyaline ayant un aspect de particules amorphes sans membrane. Ils contiennent de la profilaggrine, qui est clivée en filaggrine, permettant la conception de la matrice cytoplasmique des cornéocytes (2).

Les kératinocytes logent quatorze jours dans la couche cornée et se différencient en cornéocytes (9). Ce sont des résidus cellulaires anucléés sans organites cytoplasmiques, de forme aplatie, polyédriques avec une membrane épaisse, qui vont par la suite se desquamer.

On parle également de maturation épidermique (10). Cette couche exerce la fonction de protection contre les agressions extérieures.

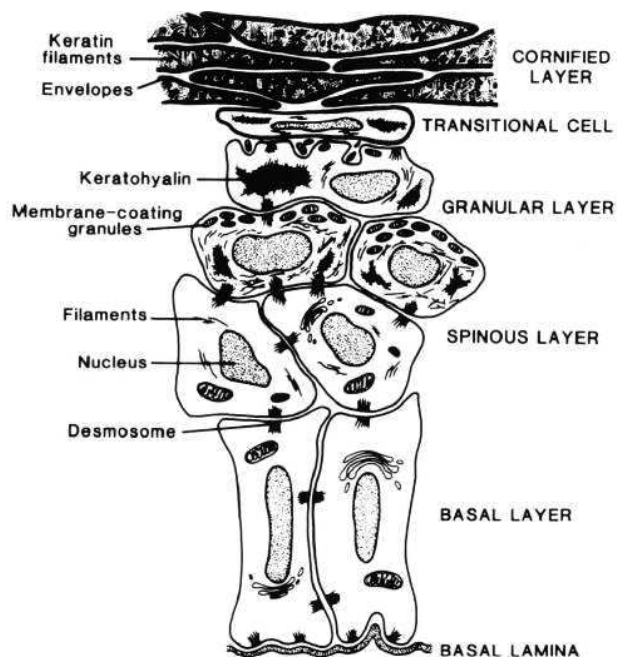


Figure 3 : Le cycle de différenciation des kératinocytes (8)

Les kératinocytes communiquent par des jonctions gap permettant des échanges directs entre les cellules, ce qui favoriserait le contrôle de l'homéostasie kératinocytaire (6). Ils participent à la fonction barrière (immunologique, antimicrobienne...) entre le milieu extérieur et intérieur. De plus, ils ont la capacité de réguler la cicatrisation via la sécrétion de facteurs de croissance tels que le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), le TNF α (Tumor Necrosis Factor), l'EGF (Epidermal Growth Factor).

1.2 Les mélanocytes

5 % des cellules épidermiques sont représentées par les mélanocytes. Ce sont des cellules dendritiques, ovales ou fusiformes, de grande taille ayant pour origine les cellules des crêtes neurales embryonnaires ou mélanoblastes (9). Durant l'embryogénèse, ils se dirigent dans la couche basale de l'épiderme. On les trouve également dans les follicules pileux et l'iris de l'œil. Les mélanocytes se composent d'un cytoplasme clair, de microfilaments et de mélanosomes (organites intracellulaires spécialisés produits par l'appareil de Golgi) mais ne présentent ni tonofilaments ni desmosomes (11). Les prolongements dendritiques peuvent atteindre la couche granuleuse de l'épiderme.

Une unité épidermique de mélanisation (*Figure 4*) (11), se définit par l'ensemble d'un mélanocyte, qui synthétise de la mélanine dans les mélanosomes, et de kératinocytes qui reçoivent la mélanine de ce mélanocyte (6). Une unité correspond à un mélanocyte pour trente-six kératinocytes.

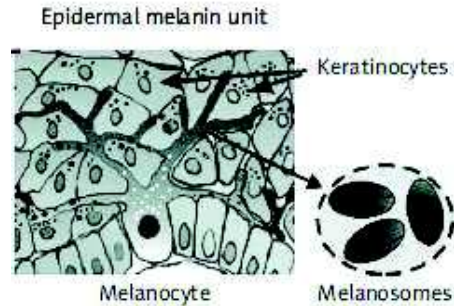


Figure 4 : Unité épidermique de mélanisation (11)

Ces cellules ont pour objectif de synthétiser la mélanine. C'est la quantité et la nature de celle-ci qui est responsable de la pigmentation, donc de la couleur de la peau. Deux pigments sont alors produits :

- L'eumélanine, pigment brun-noir très polymérisé contenant peu de soufre.
- La phéomélanine, pigment jaune-rouge moins polymérisé qui est constituée de soufre sous forme de cystéine.

La synthèse des mélanines (*Figure 5*) (11) a lieu dans les mélanocytes et s'appelle la mélanogénèse. Elle débute par une hydroxylation de la tyrosine en dihydroxyphénylalanine (DOPA) puis une oxydation rapide de la DOPA en DOPAquinone, catalysée par la tyrosinase (TYR). Sous l'action d'une grande quantité de cystéine on obtiendra la phéomélanine et par l'action des enzymes tyrosinases TRP2 (Tyrosinase-related protein 2) puis TRP1 (Tyrosinase-related protein 1) on obtiendra la formation de l'eumélanine.

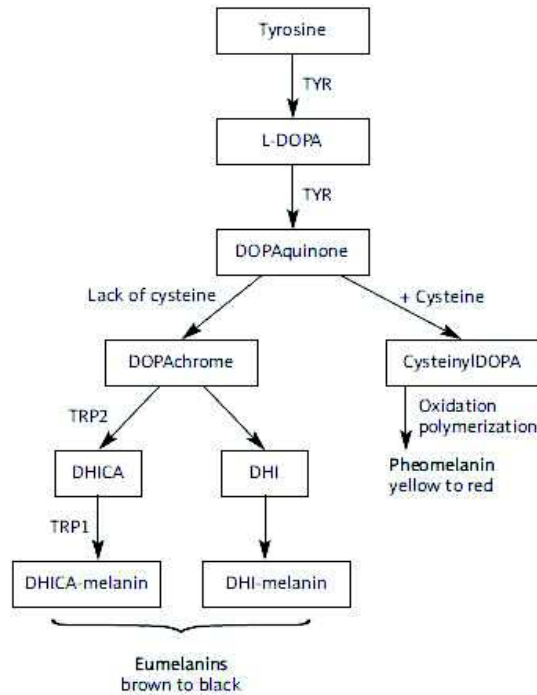


Figure 5 : La synthèse de la mélanine (11)

(DHI = dihydroxyindole ; DHICA = dihydroxyindole carboxylic acid)

Les eumélanines ont pour rôle principal de protéger la peau contre les effets néfastes des rayons ultraviolets (UV). Elles ont un effet photo-protecteur. Ces dernières vont générer des espèces toxiques amplifiant l'impact de l'exposition UV.

La pigmentation cutanée est contrôlée par la génétique. Les phototypes de peau (*Figure 6*) sont conditionnés par différents paramètres tels que le nombre, la taille et la répartition de ces mélanosomes, leur taux de dégradation, le type de tyrosinases et la nature chimique des mélanines produites (6).

Les phéomélanines sont retrouvées chez les peaux blanches (phototypes de type I et II dans la classification de Fitzpatrick) alors que les eumélanines sont rencontrées chez les peaux plus foncées (phototypes de type III à VI dans la classification de Fitzpatrick) (12).

Phototype	Exemple	Carnation	Réaction solaire	DEM mJ.cm ⁻²	SPF suggéré
I	Celtiques, Irlandais, Roux	Blanche	Brûlent toujours Ne bronzent jamais	15-30	25-30
II	Individus à peau claire	Blanche	Brûlent facilement Bronzent peu, avec difficulté	25-40	25-30
III	Majorité des Caucasoïdes	Blanche	Brûlent parfois Bronzent progressivement	30-40	15
IV	Asiatiques Hispaniques	Mate	Brûlent peu Bronzent toujours bien	40-60	15
V	Indiens Moyen- orientaux	Brune	Brûlent rarement Bronzent intensément	60-90	15
VI	Africains	Brun foncé à noire	Ne brûlent jamais Bronzent intensément	90-150	15

Figure 6 : Phototypes de peau : classification de Fitzpatrick (13)

1.3 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans (*Figure 7*) (14) sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigène aux lymphocytes T. Elles ont pour origine les précurseurs hématopoïétiques CD34+ de la moelle osseuse et vont ensuite migrer dans les couches basales et supra basales de l'épiderme (15). A ce niveau, elles vont déclencher une réponse immunitaire en présentant l'antigène exogène, sous forme de peptides associés aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité au LT CD34+. Ceci va leur permettre, par la suite, d'atteindre le système lymphatique.

Ce sont des cellules ayant un cytoplasme clair constitué d'un réseau de vimentine et de granules de Birbeck¹, un noyau encoché, des longs prolongements dendritiques mais ne possèdent ni tonofilaments ni desmosomes. Elles représentent environ 2 à 5 % des cellules épidermiques et sont localisées majoritairement dans la couche épineuse. Elles ont un rôle spécifique de barrière hématopoïétique face à l'environnement extérieur et sont responsables de l'immunisation contre des antigènes appliqués localement sur la peau.

¹ Granules de Birbeck (16) : structure en bâtonnet formée de deux membranes accolées et séparées par une zone striée en fermeture éclair. Sa fonction exacte n'est pas connue mais l'hypothèse est d'être un compartiment d'endocytose permettant le stockage de l'antigène et représenterait une voie de présentation antigénique. Elles sont spécifiques des cellules de Langerhans.

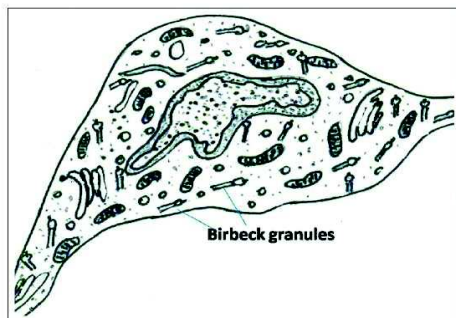


Figure 7 : Cellule de Langerhans au microscope électronique (14)

1.4 Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel (*Figure 8*) sont des cellules neuroendocrines, situées dans la couche basale. Les précurseurs de ces cellules restent, à ce moment, non identifiés. Elles sont peu présentes dans l'épiderme (moins de 5 %) et sont réparties de manière irrégulière (au niveau des lèvres, des mains et des pieds). Elles se caractérisent par un cytoplasme clair, un gros noyau polylobé, des granules propres et des filaments de cytokératine (6). Les cellules de Merkel sont généralement sous forme d'amas de dix à quatre-vingt cellules appelés corpuscule de Merkel ou disque de Pinkus (6). Elles sont disposées parallèlement à la surface cutanée et se fixent aux kératinocytes adjacents grâce à l'action des desmosomes.

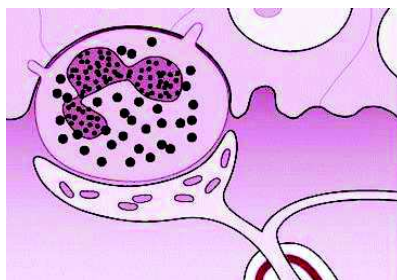


Figure 8 : Histopathologie de la cellule de Merkel (17)

Ayant une fonction de mécanorécepteur (18), elles transmettent les informations aux terminaisons nerveuses par des neuropeptides. Pendant la vie embryonnaire, ces cellules auraient un rôle d'induction dans le développement du plexus nerveux dermique, des follicules pileux et des glandes sudorales eccrines. De plus, ces cellules libèrent des neuromédiateurs favorisant l'échange d'informations avec les neurones adjacents et les cellules épidermiques. Ce sont également des récepteurs du toucher ou du tact discriminatif épicrotique permettant la compréhension du braille.

2. La jonction dermo-épidermique

L'épiderme et le derme sont séparés par la jonction dermo-épidermique (*Figure 9*), appelée aussi membrane basale dermo-épidermique (19). Elle apparaît entre les kératinocytes de la couche basale et le derme papillaire.

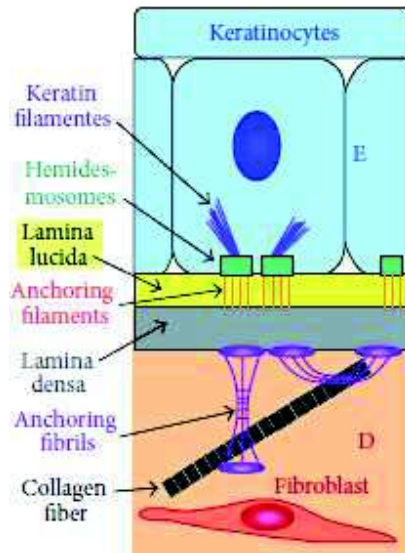


Figure 9 : Représentation des différents composants de la jonction dermo-épidermique (20)

Son aspect en feuillet est ondulé, fin et homogène où alternent les crêtes épidermiques et les papilles dermiques. Les crêtes tendent à disparaître avec l'âge ; de ce fait, la jonction s'aplatie.

C'est une structure macromoléculaire de 100 nm d'épaisseur formée de trois couches distinctes : la lamina densa, la lamina lucida et la membrane cytoplasmique du kératinocyte, respectivement situées de la partie inférieure à superficielle de la jonction.

De plus, on retrouve une zone fibrillaire, appelée sub lamina densa, comportant des fibrilles d'ancrage contenant des fibres de collagène de type VII. Ces fibrilles permettent de lier la lamina densa et le derme sur une longueur de 340 nm (2). Ces fibrilles peuvent s'entrecroiser aux extrémités pour former des boucles tout le long de la lamina densa. Elles peuvent atteindre des structures dermiques nommées plaques d'ancrage dans le derme papillaire qui vont piéger les fibres de collagène de la couche supérieure du derme (6).

La lamina densa mesure entre 30 à 60 nm d'épaisseur ; elle épaissit avec l'âge. Elle se compose principalement de fibres de collagène de type IV mais aussi de laminines 511, d'entactine et protéoglycanes (le perlécan). La lamina lucida, entre 20 à 40 nm d'épaisseur, se situe sous la couche basale de l'épiderme. Elle est traversée par des filaments d'ancrage de 5 à 7 nm de diamètre riches en laminines 332 et 331 mais aussi d'hémidesmosomes.

Les fonctions de la jonction dermo-épidermique sont d'assurer une adhérence adéquate de l'épiderme au derme, d'être un lieu de stockage de cytokines, de former une barrière physico-chimique et d'assurer les échanges d'éléments nutritifs ou d'eau (19). Le rôle de barrière est primordial pour que la cohésion (grâce aux hémidesmosomes, fibrilles d'ancrage et filaments d'ancrage) entre l'épiderme et le derme se réalise, favorisant une résistance aux forces de traction cutanée externes.

3. Le derme

Le derme, situé entre l'épiderme et l'hypoderme, se compose de tissus conjonctifs vascularisés et innervés, compressibles, élastiques et fibreux. Il confère à la peau sa résistance et son élasticité. Ce tissu baigne dans une substance fondamentale amorphe (10). Les fibroblastes et les macrophages sont les principales cellules de cette couche. Son épaisseur est comprise entre 1 à 4 mm. Il est plus épais au niveau de la paume des mains et la plante des pieds et est plus fin au niveau des paupières et du prépuce. Ses cellules se logent dans une abondante matrice extracellulaire synthétisée par les fibroblastes.

C'est dans cette zone que s'implantent les annexes cutanées. Le derme (*Figure 10*) se compose du derme papillaire et du derme réticulaire (6).

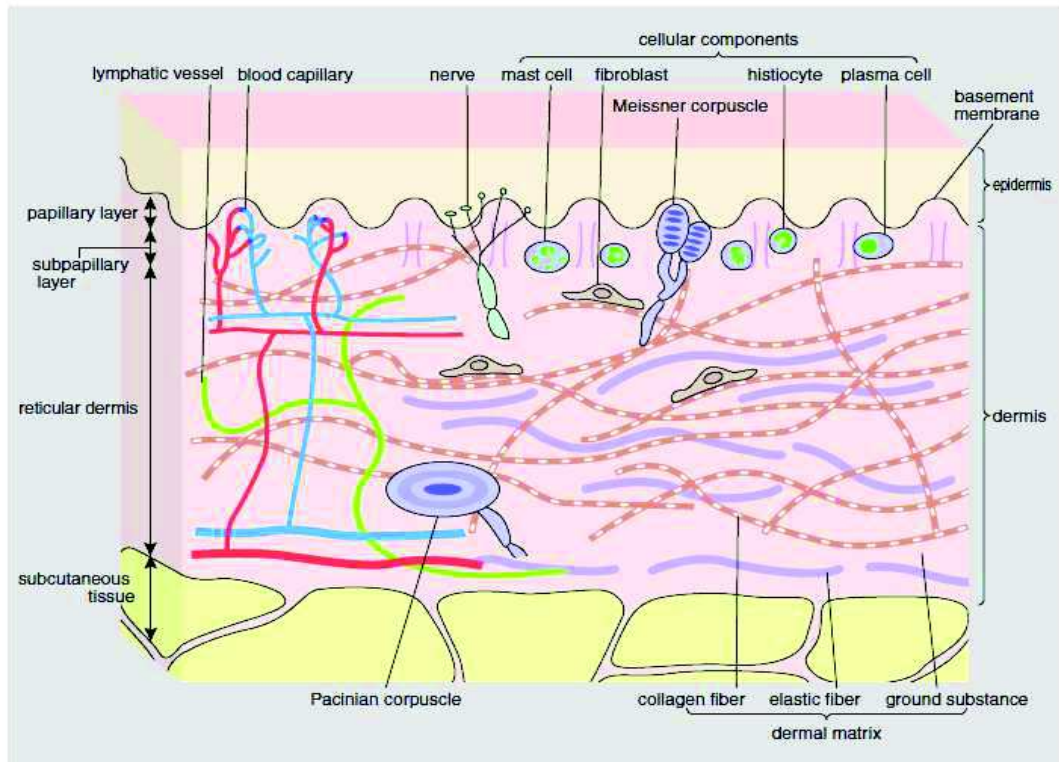


Figure 10 : Structure du derme (18)

Le derme papillaire est la zone superficielle entre les crêtes épidermiques, proche de la jonction dermo-épidermique. Le tissu conjonctif est lâche, très vascularisé, riche en fibres de collagène de types I et III et de fibres élastiques de type oxytalane. Il renferme également des terminaisons nerveuses sensibles au toucher nommées corpuscules de Meissner. Les échanges nutritifs avec la couche basale de l'épiderme s'opèrent à ce niveau.

Le derme réticulaire est la partie la plus profonde de la couche et représente environ 80 % du derme. Cette zone est constituée d'un tissu conjonctif dense comportant des fibres de collagène épaisses de types I et III et des fibres élastiques. Le derme réticulaire est formé également d'artérioles, de veinules, de nerfs, de follicules pileux et de canaux excréteurs de glandes sudoripares.

3.1 Les fibroblastes

Les fibroblastes (*Figure 11*) (21) sont très abondants, fixes, isolés, de forme fusiforme ou étoilée, avec des prolongements fins. Sa fonction première est la synthèse des composants de la MEC, grâce à leur interaction avec des récepteurs membranaires de type intégrine. Lorsque les fibres de collagène sont produites, les fibroblastes stoppent leur activité et deviennent des fibrocytes.

Les fibroblastes ont un rôle dans l'immunité en sécrétant des interférons β ou des chimiokines. De plus, ils possèdent un rôle protecteur en participant au métabolisme des lipoprotéines et du cholestérol. Les fibroblastes vont incorporer puis dégrader les lipoprotéines de basse densité (LDL), et ensuite transférer le cholestérol des LDL sur les lipoprotéines de haute densité (HDL). Les fibroblastes se multiplient rapidement et peuvent, au cours des processus de réparation et de cicatrisation, se transformer en myofibroblastes. Cette transformation est déclenchée par des facteurs de croissance comme le TGF- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1).

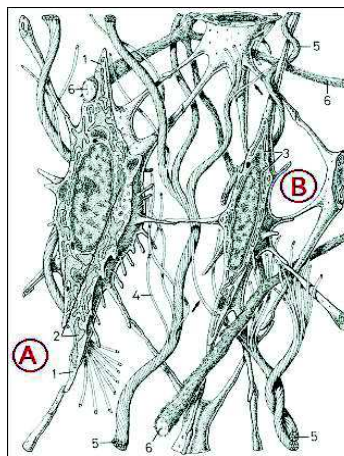


Figure 11 : Représentation schématique d'un fibroblaste (A) et d'un fibrocyte (B) (21)

3.2 Les macrophages et les cellules dendritiques dermiques

3.2.1 *Les macrophages*

Les monocytes font partis du système des phagocytes mononucléés. Une fois formés dans la moelle osseuse, ils passent dans le sang périphérique puis migrent dans les tissus de l'organisme pour se différencier en macrophages (9). Les macrophages (*Figure 12*) (22), sont des cellules mononucléées de l'immunité innée dérivant de la moelle osseuse.

Les macrophages ont un rôle de défense et interviennent lors de l'intrusion d'un corps étranger. Ils dégradent et phagocytent les débris cellulaires et les pathogènes, et peuvent présenter des antigènes aux cellules T (9). Ils sont activés par plusieurs facteurs comme l'interféron γ , des cytokines pro-inflammatoires (l'interleukine IL-6), des protéines bactériennes, des facteurs de croissance (TGF- β) (18). Ils sont capables de déclencher des réponses immunitaires et de réorganiser des tissus par le recrutement de cellules inflammatoires. Ils participent aussi à l'élimination des cellules apoptotiques ou sénescents.

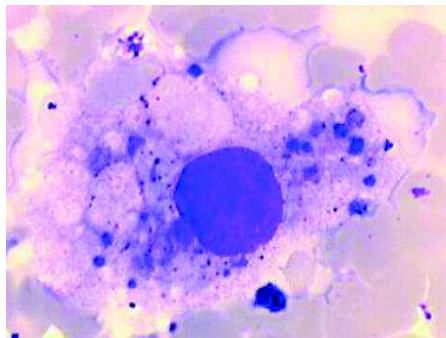


Figure 12 : Représentation de macrophage (22)

3.2.2 *Les cellules dendritiques dermiques*

Les cellules dendritiques dermiques sont des cellules présentatrices de l'antigène. Les types de cellules dendritiques rencontrés sont les cellules dendritiques BDCA1+ ou CD14+. Ils ont la capacité de se transformer en cellules de Langerhans, en présence de certains facteurs et de cellules pluripotentes, qui pourront selon leur milieu, avoir des propriétés de phagocytose ou de présentation de l'antigène (9). De même, ces cellules peuvent migrer vers le ganglion lymphatique pour présenter l'antigène aux cellules T et B.

3.3 Les mastocytes

Les mastocytes sont d'origine hématopoïétique et ne sont pas présents dans l'épiderme. Ils sont localisés près de la jonction dermo-épidermique et représentent 2 à 8 % des cellules du derme. Ce sont des cellules mononucléées d'aspect variable (rond, ovale, polygonal, étoilé, fusiforme) comportant de nombreux granules (18,23).

La fonction des mastocytes est principalement liée à la propriété des granules. Ils expriment sur leur surface le récepteur de haute affinité IgE. Ils ont un rôle dans les réactions allergiques (*Figure 13*) (18). En effet, ils possèdent des médiateurs chimiques préformés comme l'histamine qu'ils libèrent lors de contact avec un allergène.

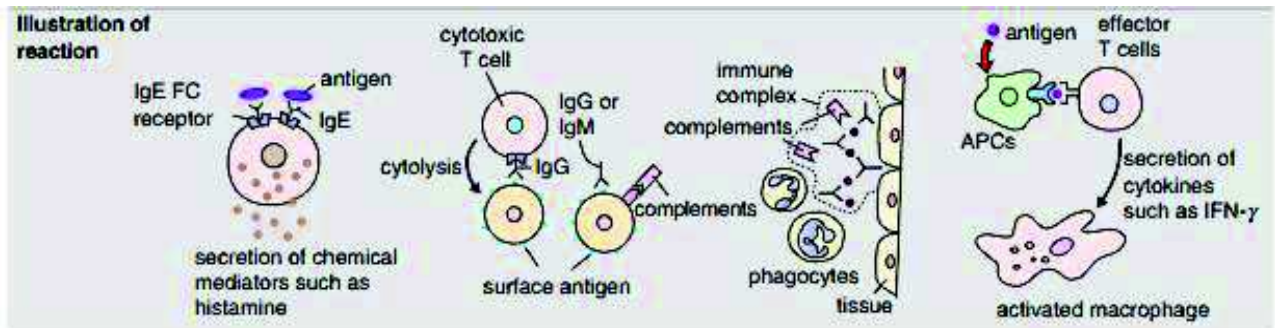


Figure 13 : Réaction allergique (18)

Par ailleurs, ils synthétisent des cytokines et des chimiokines, qui vont augmenter ou moduler le processus de l'inflammation, et des prostaglandines et des leucotriènes qui ont aussi un rôle dans les réactions allergiques, notamment de type I. Les mastocytes sont impliqués également dans de nombreuses dermatoses (dermatite atopique, psoriasis), dans la cicatrisation des plaies et le remodelage des tissus.

3.4 La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire se compose de trois classes de biomolécules :

- Des polysaccharides : protéoglycanes, glycosaminoglycanes.
- Des composants fibreux : collagène, élastine.
- Des glycoprotéines : fibronectine, laminine, intégrine.

3.4.1 Les fibres de collagène

Le collagène est une protéine fibreuse de la MEC, la plus abondante de l'organisme et très peu extensible. Il existe vingt types de collagènes (*Figure 14*) (5). Les plus abondants dans le derme sont le collagène de type I (60 à 80 %), le collagène de type III (15 à 25 %) et le collagène de type V (2 à 5 %) (18). L'assemblage du collagène de type I, III et V forment un réseau tridimensionnel dans le derme. Les collagènes XII et XIV interagissent avec le collagène I et forment une double épaisseur. Des fibres de collagène très fines situées principalement dans le derme papillaire sont appelées réticuline. Un dernier collagène qui est présent dans le derme est le collagène VI mais il n'entre pas dans la composition des fibres de collagène et de réticuline. Il constitue un réseau lâche de microfilaments au niveau des lames basales et autour des fibres de collagène auxquelles il s'accroche grâce à la décorine.

Type(s) de collagène	Structure(s)	Distribution tissulaire	Remarques
I	Fibrilles	Ubiquitaire	Principal collagène exprimé ; Principal collagène de la peau normale humaine
II	Fibrilles	Cartilage, Disques intervertébraux, Notochorde, Humeur aqueuse	
III	Fibrilles	Muscles, Peau, Utérus, Vaisseaux sanguins	Principal collagène de la peau fœtal et du tissu de granulation
IV	Réseau non-fibrillaire	Membranes basales	
V	Petites fibres	Ubiquitaire	En petites quantités seulement
VI	Microfibrilles	Ubiquitaire	En petites quantités seulement
VII	Dimères	Fibres d'ancrage	
VIII	?	Cellules endothéliales	
IX	?	Cartilage	
X	?	Cartilage pathologique	
XI	Petites fibres	Cartilage	

Figure 14 : Structure et disposition des principaux types de collagène (5)

La molécule de collagène ou tropocollagène, possède une structure hélicoïdale rigide à trois brins, riche en proline, hydroxyproline et glycine. La formation d'une triple hélice soluble ou pro-collagène (*Figure 15*) s'effectue par l'association de trois chaînes peptidiques α , qui se composent de pro-peptides à leurs extrémités N et C terminales. Cette triple hélice est générée par les fibroblastes dermiques sous l'action du TGF- β et de l'AP-1 (activator protein-1). Dans le milieu extracellulaire, les pro-peptides sont éliminés par clivage permettant la formation de molécules de collagène (6). Les fibres de collagène ont une propriété caractéristique, qui est de stocker les forces de tension pour donner une résistance et de l'épaisseur au derme.

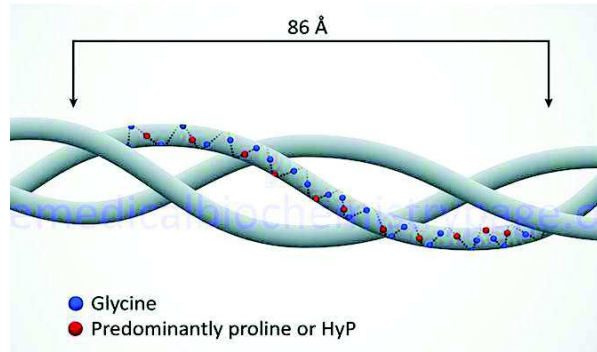


Figure 15 : Structure d'une triple hélice de collagène (24)

3.4.2 Les fibres élastiques

Les fibres élastiques, de 1 à 3 μm de diamètre, sont composées d'une protéine fibreuse, appelée élastine (18). Celle-ci est non glycosylée, hydrophobe et se constitue de huit cent trente acides aminés notamment la proline et la glycine. Cette protéine est synthétisée par les fibroblastes sous forme d'un précurseur, la tropoélastine. Elle se polymérise dans la substance fondamentale, grâce à une glycoprotéine de structure, la fibrilline, se liant à l'intérieur et à l'extérieur des fibres (6).

Il existe trois types de fibres : les fibres oxytalanes, les fibres d'élaunine et les fibres élastiques matures. Les fibres oxytalanes, logées dans le derme papillaire, sont fines, perpendiculaires à la jonction dermo-épidermique et elles sont les premières à disparaître au cours du vieillissement. Elles sont constituées uniquement de microfibrilles. Elles ne sont visibles uniquement par une oxydation à l'ozone suivie par la coloration de l'orcéine (Figure 16) (2,21,25). Les fibres d'élaunine, immatures, forment un plexus sous papillaire parallèle à la jonction dermo-épidermique en lien avec les deux autres types de fibres. Les fibres élastiques dites matures sont retrouvées au niveau du derme réticulaire et sont formées par des faisceaux ondulés. Celles-ci sont étroitement liées au collagène.

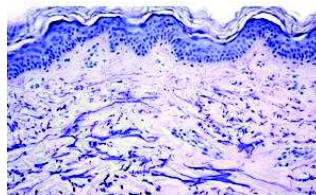


Figure 16 : Coupe histologique de fibres élastiques colorées à l'orcéine (25)

L'élastine donne à la peau son élasticité et sa résistance. Grâce à elle, et surtout aux tropoélastines qui la composent, la peau peut être étirée jusqu'à 120 à 150 %, puis revenir à sa position d'origine. Elle possède une résistance physique exceptionnelle aux attaques physiques et chimiques. La morphologie et la composition biochimique des fibres sont influencées par le vieillissement cutané intrinsèque et extrinsèque. Le photo-vieillessement est lié à la présence dans le derme réticulaire de l'élastose solaire² ou actinique résultant d'une accumulation de matériel élastosique comportant de l'élastine anormale (1).

3.4.3 Les protéoglycanes

Les protéoglycanes (*Figure 17*) sont constitués d'un noyau de protéines sur lequel se fixent, par des liaisons covalentes, une ou plusieurs chaînes de glycosaminoglycanes (ou mucopolysaccharides) (26,27). Les glycosaminoglycanes se composent de longues chaînes polysaccharidiques linéaires constituées d'unités disaccharidiques présentant un sucre aminé et un acide uronique ou du galactose. De nombreux composés sont répertoriés en tant que glycosaminoglycane comme l'acide hyaluronique (composé dominant), le chondroïtine sulfate, l'héparane sulfate, l'héparine sulfate, le kératane sulfate (26).

Les protéoglycanes forment un gel (ou substance fondamentale) hydraté et relativement flexible, à travers duquel, peuvent diffuser des métabolites et des nutriments (27,28). Ils permettent au derme d'acquieser une résistance aux forces de pression et d'attirer de grandes quantités d'eau et quelques ions positifs tels que le sodium (27). C'est un réservoir d'eau pour l'organisme. Ils participent à la coagulation, la défense de l'hôte et la cicatrisation des plaies. En se liant à des cytokines ou des facteurs de croissance, les protéoglycanes les protègent de la protéolyse. Les protéoglycanes les plus fréquents sont la décorine et l'aggrécan.

² L'élastose solaire est une dégénérescence du tissu élastique du derme due à l'exposition au soleil.

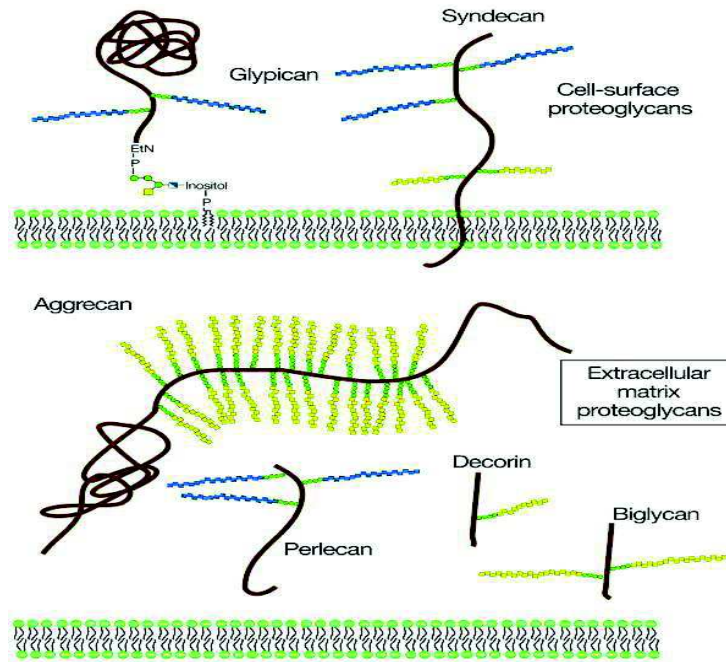


Figure 17 : Représentation de la structure d'un protéoglycane (26)

3.4.4 Les glycoprotéines

Les glycoprotéines forment un groupement de molécules composées de chaînes protéiques liées à des polysaccharides ramifiés. Les glycoprotéines les plus fréquentes sont la fibronectine, la laminine, l'intégrine, la fibrilline, l'entactine et la ténascine.

La fibronectine, protéine volumineuse, participe à la migration cellulaire permettant la cicatrisation, assure l'adhérence des cellules et leur propagation, contrôle la morphologie cellulaire (5,29). Elle dispose de sites de liaison pour les fibres de collagène et élastiques, les protéines du sang circulant et l'héparine sulfate (Figure 18) (5,27).

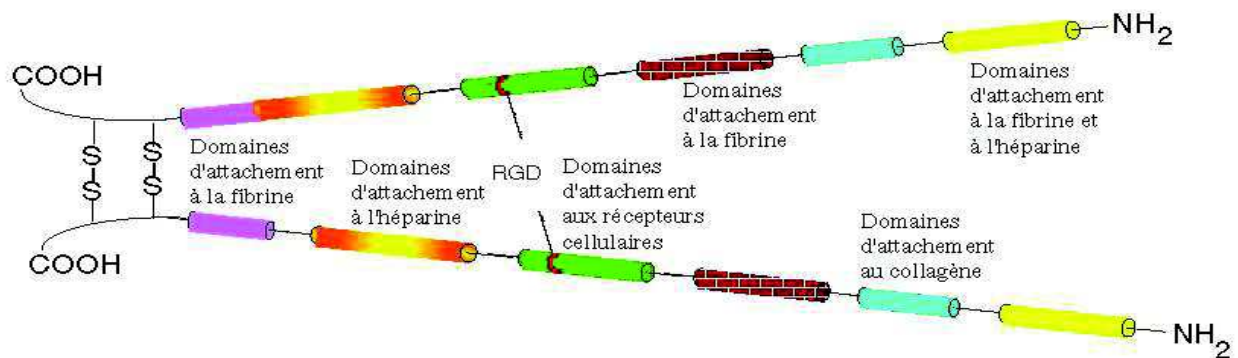


Figure 18 : Schéma de la structure d'une fibronectine (5)

La laminine est un composant des membranes basales qui se lie à des molécules d'adhérence cellulaire, pour ensuite effectuer des jonctions entre les membranes cellulaires et certains composés de la membrane basale (27). Les intégrines sont des récepteurs cellulaires sous forme d'hétérodimères composés de deux sous-unités α et β et agissent comme des molécules d'adhérence. Elles interviennent dans les échanges inter et intra cellulaires (5). La fibrilline est un constituant des fibres élastiques et assure la disposition homogène de ces dernières (27). L'entactine est une protéine non fibrillaire qui favorise l'attachement des laminines au collagène de type IV. La ténascine veille au bon développement des cellules du système nerveux chez l'embryon.

4. L'hypoderme

L'hypoderme (*Figure 19*), également nommé tissu sous-cutané, est la couche la plus profonde et la plus épaisse de la peau.

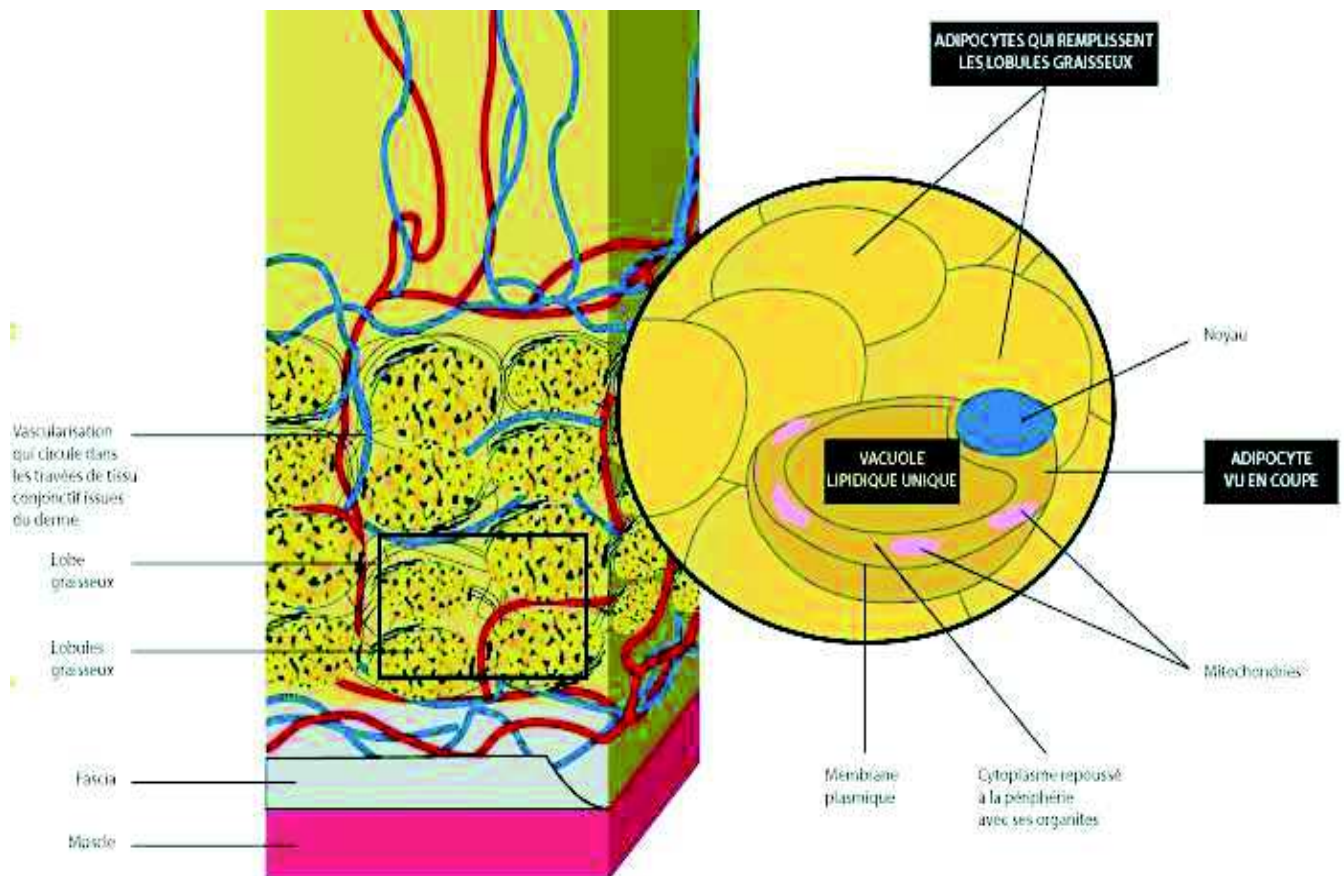


Figure 19 : Représentation de la structure de l'hypoderme (30)

L'hypoderme est composé de tissu conjonctif lâche en prolongement du derme et est rattaché au derme sus-jacent, principalement par des fibres de collagène et élastiques (1,25). On observe, du derme à l'hypoderme, une modification progressive de la structure du tissu conjonctif due à une diminution ou une disparition des fibres élastiques (4).

L'hypoderme est formé d'adipocytes à lobules graisseux (23) formant une couche de graisse de réserve nommée tissu adipeux blanc sous cutané (*Figure 20*). Ce sont des cellules sphériques dont l'espace intracellulaire est constitué d'une vacuole possédant 95 % de triglycérides. Les adipocytes sont des cellules spécialisées dans le stockage des graisses, elles peuvent changer de volume rapidement suite à une perte ou une prise de poids, grâce à l'action de la lipoprotéine lipase (4).

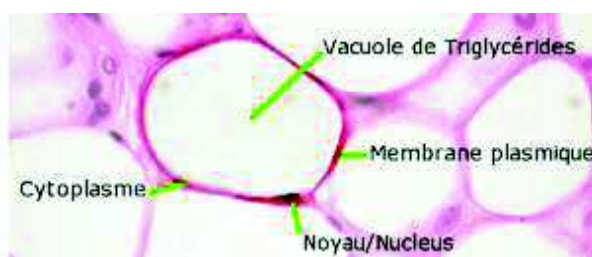


Figure 20 : Adipocytes avec une vacuole contenant des triglycérides (25)

L'hypoderme est vascularisé, innervé et représente 15 à 20 % du poids corporel. Son épaisseur varie en fonction des zones du corps et selon les sujets (1,25). De plus, l'épaisseur est variable entre une femme et un homme sur une même partie du corps. En effet, il est plus épais au niveau des épaules, de l'abdomen et du dos pour un homme, alors que pour une femme, les zones les plus épaisses sont les cuisses, les hanches et les fesses. L'hypoderme a la particularité d'être inexistant au niveau des oreilles, des paupières et des organes génitaux masculins (1).

5. Les annexes cutanées

Les annexes de la peau (*Figure 21*), sont représentées par les phanères (poils, cheveux et ongles), les glandes sudoripares (ou sudorales) et les glandes sébacées et ont pour origine le derme et l'hypoderme. Les glandes produisent des substances qui pourront notamment refroidir l'organisme, protéger et assouplir la peau, lubrifier le poil et éliminer les éléments minéraux qu'elles contiennent (9).

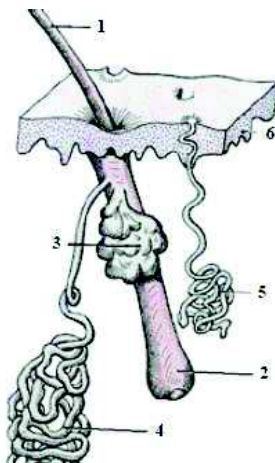


Figure 21 : Les annexes épidermiques (9)

(1= tige du poil, 2= follicule pileux, 3= glande sébacée, 4= glandes sudoripares apocrines, 5= glandes sudoripares eccrines, 6= épiderme)

5.1 Les glandes sudoripares ou sudorales

Les glandes sudoripares sont réparties en deux catégories (6).

Les glandes sudoripares eccrines, les plus nombreuses, de deux à cinq millions, forment des glandes tubulaires pelotonnées dans le derme (voire l'hypoderme) ; la majeure partie est dite sécrétoire. Elles se composent d'un canal excréteur relié à la section excrétrice par l'ampoule de Loewenthal. Puis, elles parviennent au niveau des pores à la surface de la peau. Ces glandes sont présentes notamment sur la plante des pieds, le dos des mains, le cuir chevelu et les aisselles. Elles sont toujours indépendantes des poils. Elles interviennent dans le processus de thermorégulation en produisant de la sueur incolore (jusqu'à 200 ml par jour), qui se compose d'eau à 99 %, de sels minéraux et de composés organiques (en majorité d'acide lactique). De même, elles interviennent dans le maintien du pH de la surface cutanée et dans l'hydratation.

Les glandes sudoripares apocrines sont localisées dans le derme profond, au niveau des aisselles, des paupières, des parties génitales, autour du nombril, de l'oreille et de l'aréole du sein. Ces glandes ne sont actives qu'à partir de la puberté et en situation de stress et d'émotion. Elles sont plus épaisses, plus riches en cholestérol et en acides gras que les glandes eccrines et ne sont produites qu'en très faibles quantités (quelques μ l par jour). Celles-ci aboutissent dans le follicule pileux et secrètent la sueur (composée de protéines,

d'urée, d'acide lactique, de sels minéraux, de lipides, d'ammoniac) lors de températures élevées. Les bactéries se nourrissent de ces éléments puis les dégradent en les digérant, ce qui donne à la sueur la particularité d'être malodorante.

5.2 Le follicule pilo-sébacé

Le follicule pilo-sébacé (*Figure 22*) (9) englobe le poil et sa gaine conjonctive, le muscle arrecteur, des glandes sébacées et/ou des glandes sudoripares apocrines.

Les follicules pileux se logent sur toute la surface du corps sauf au niveau de la paume des mains, de la plante des pieds, la face latérale des doigts et des orteils, du gland et des lèvres.

On distingue :

- Des follicules terminaux ou barbus, retrouvés dans les zones pubiennes et axillaires, les cheveux et la barbe. Ce sont des poils longs, pigmentés et épais composés d'une petite glande sébacée.
- Des follicules lanugineux, les plus nombreux, principalement représentés par du duvet chez la femme et des poils épais et longs chez l'Homme, ainsi qu'une glande sébacée très développée.
- Des follicules sébacés, qui comportent de nombreuses glandes sébacées et un poil fin. Ceux-ci sont présents sur le visage et le haut du tronc et sont impliqués dans l'acné.

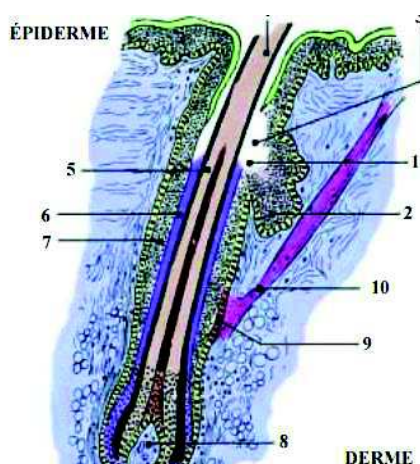


Figure 22 : Follicule pilo-sébacé (9)

(1= isthme, 2= glande sébacée, 3= infundibulum, 4= tige pileaire, 5= racine du poil, 6= gaine épithéliale interne, 7= gaine épithéliale externe, 8= papille folliculaire, 9= bulge, 10= muscle arrecteur)

5.2.1 Les glandes sébacées

La glande sébacée, de type holocrine³, présente dans le derme, est vascularisée et innervée. Elle est formée d'un groupement de cellules, les sébocytes, qui vont synthétiser des lipides constitutifs du sébum (*Figure 23*) (31).

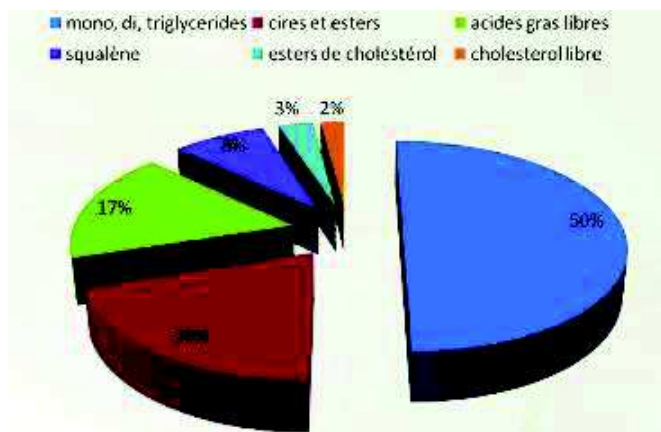


Figure 23 : Les lipides constitutifs du sébum (31)

Après lyse des sébocytes, les cellules matures libèrent leur contenu lipidique dans la glande sébacée. Le sébum se loge ensuite dans le canal de la glande et sera ensuite expulsé à la surface cutanée. Le sébum participe à la formation du film hydrolipidique, protège la peau de la sécheresse, des agressions cutanées et des rayonnements UV et possède des propriétés fongistatique et bactériostatique.

5.2.2 Les poils et les cheveux

Chez l'Homme, le nombre de poils peut atteindre cinq millions dont cent mille sur le cuir chevelu. Le bourgeon folliculaire est une invagination tubulaire de l'épiderme qui se prolonge dans le derme. Cette invagination constitue la paroi de l'infundibulum puis la gaine épithéliale externe. Chaque poil est formé d'un follicule pileux situé dans la peau, d'une fibre ou tige visible et la racine dont la base renflée (bulbe pileux) est rattachée à la papille dermique assurant la vascularisation et l'innervation. Les poils sont des récepteurs sensoriels du toucher.

³ Une glande holocrine est une glande dont la sécrétion se fait par le détachement et la mort des cellules remplies de produits de sécrétion.

5.2.3 Le muscle arrecteur

Le muscle arrecteur, horripilateur ou pilo-moteur, est un muscle lisse oblique longeant la face externe de la glande sébacée. Il est relié à un renflement du follicule pileux appelé bulge. Sa contraction induit le redressement du poil, ou chair de poule.

5.3 Les ongles

Un ongle (*Figure 24*) (32) est composé de cellules aplaties, kératinisées et liées les unes aux autres. Sa forme cornée couvre et protège le dessus de la dernière phalange des doigts et des orteils. D'aspect dur ou mou, flexible, lisse et brillant, il pousse d'environ 0.1 mm par jour et se renouvèle entièrement en quatre à cinq mois. Il est constitué du limbe corné (corps), de la racine, du bord libre et de la lunule (partie blanchâtre du limbe). La partie qui recouvre la racine se nomme bourrelet. Son extrémité kératinisée est appelée cuticule ou éponychium, et la partie sous le bord libre de l'ongle est nommée l'hyponychium. Ses changements d'aspect peuvent être liés à l'apparition de carences en vitamines ou en oligoéléments.

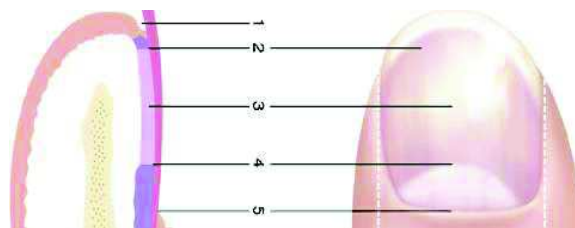


Figure 24 : Anatomie de l'ongle (32)

(1= sillon distal, 2= hyponychium, 3= lit unguéal, 4= limite de la lunule, 5= cuticule)

B. Les fonctions de la peau

1. Barrière

Le derme et l'hypoderme jouent un rôle de résistance mécanique via leurs constituants (fibres de collagène et élastiques...). La barrière chimique est assurée grâce aux propriétés physico-chimiques de la couche cornée (4). La peau est également une barrière antimicrobienne. La partie superficielle de la peau se compose d'un pH acide, élément essentiel pour la formation d'une barrière intacte. La desquamation de la couche cornée et le renouvellement du film hydrolipidique permettent l'élimination permanente de bactéries non résidentes et préservent l'étanchéité de la peau (6). La peau est aussi dotée d'une fonction immunitaire permettant de défendre un individu des agressions extérieures (6). Cette propriété est assurée par différents types cellulaires (kératinocytes, cellules de Langerhans, macrophages).

2. Photo-protection

La photo-protection se définit comme l'ensemble des moyens capables de s'opposer aux dommages cutanés provoqués par les rayonnements UV. Elle se décline par la photo-protection naturelle et la photo-protection externe (décrite dans la partie prévention). La protection naturelle s'effectue par la détermination du phototype en précisant la sensibilité aux coups de soleil et l'aptitude au bronzage.

La peau dispose de structures et systèmes naturels de défense, tels que la couche cornée, les mécanismes de réparation cellulaire et la mélanine, permettant de lutter contre les agressions du soleil.

Ce sont les rayons UVA qui sont impliqués dans le processus de vieillissement prématuré par la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ce stress oxydatif se produit dans l'épiderme et le derme. Les fibroblastes sont très sensibles aux espèces réactives de l'oxygène. Dans les vingt-quatre à quarante-huit heures, les fibroblastes vont soit se suicider ou soit adopter un comportement anormal et produire des enzymes de dégradation de la MEC pour digérer les fibres de collagène. Ceci est associé aux signes de vieillissement, appelé photo vieillissement cutané. Il apparaît des modifications de la texture, de l'élasticité

de la peau lors d'exposition aux UVA. Les mécanismes cellulaires de réparation sont les suivants : la réparation pendant la réplication, la réparation par excision de bases ou de nucléotides ou la photo-réactivation (33).

3. Thermorégulation

La thermorégulation se définit par l'ensemble des mécanismes permettant à l'Homme de maintenir sa température corporelle interne constante, appelée homéothermie, avoisinant 37°C (34). Un équilibre constant entre les apports et les pertes de chaleur s'impose. L'hypothalamus est le centre thermorégulateur. En effet, il reçoit par voie nerveuse les informations sur la température grâce aux thermorécepteurs. Pour un fonctionnement optimal, la température corporelle doit être comprise entre 36°C et 37,5°C. En outre, l'orientation et l'intensité des échanges découlent de la température de l'environnement et de la propriété d'isolant thermique de la peau.

4. Métabolisme

Dans la couche granuleuse, la synthèse de la vitamine D s'effectue à partir du 7-déhydrocholestérol, son précurseur, via l'alimentation. Les UVB transforment ce précurseur en vitamine D₃ (cholécalférol) puis elle est hydrolysée et hydroxylée sous sa forme active 1.25(OH)₂D₃ dans le foie et les reins. Cette vitamine D₃ améliore la différenciation de l'épiderme, assure la tonification et la qualité de la peau et permet la régulation du métabolisme phosphocalcique.

C'est dans l'hypoderme, réservoir énergétique, que se produisent la libération et le stockage des lipides (6).

5. Cicatrisation

La peau peut subir des dommages plus ou moins graves pouvant entraîner des sensations d'inconforts et de douleurs, qui doivent être réparés. Lorsque ce phénomène survient, le corps déclenche un processus biologique naturel que l'on appelle la cicatrisation. La peau se reconstitue pour retrouver au maximum son état d'origine. Il existe deux sortes de plaies : les plaies superficielles ou profondes.

Les plaies superficielles atteignent seulement l'épiderme, favorisant une guérison rapide et facile. La cicatrisation d'une plaie profonde se déroule en trois étapes : la phase inflammatoire (amorce), la phase de migration et prolifération (réparation) et la phase de remodelage (maturation) (5,6,35).

6. Pouvoir hygroscopique cutané et perte insensible en eau

L'hydratation de la couche cornée est un élément capable de dégrader le pouvoir hygroscopique de la peau. La peau contient environ 70 % d'eau. La couche cornée est susceptible de capter l'eau jusqu'à neuf fois son poids. L'homéostasie hydrique est un processus indispensable à l'équilibre physiologique de la peau. Le maintien d'un gradient hydrique est assuré par différentes substances.

Dans les cornéocytes, se trouvent des substances hydrosolubles à fort pouvoir osmotique, appelées NMF (Facteur Naturel d'Hydratation), provenant de la dégradation de la filaggrine. Lorsque la matrice intracornéocytaire est altérée, le NMF fuit et entraîne une diminution du pouvoir hygroscopique cutané donc amène à une perte d'hydratation (6). Les jonctions serrées assurent également l'imperméabilité de la peau en limitant le flux de solutés grâce aux pores (1). La nature hydrophobe et l'organisation des lipides intercornéocytaires favorisent l'étanchéité de la couche cornée en limitant le passage de solutions aqueuses dans l'espace intercellulaire (6).

L'eau est également contenue dans le derme et l'hypoderme au niveau extracellulaire. Une des propriétés de l'acide hyaluronique est d'assurer l'hydratation de la peau (6,23). Cette eau est appelée eau mobilisable ou libre. Depuis le derme, elle traverse la membrane basale par voie trans-cellulaire pour rejoindre la surface cutanée. Ce flux est nommé la perte insensible en eau⁴ (PIE) et dépend de l'intégrité de la couche cornée. Plus cette couche contient d'eau, moins l'évaporation à la surface sera importante. La PIE est d'environ 100 ml par jour.

⁴ La perte insensible en eau se caractérise par l'évaporation de l'eau contenue dans la peau. Plus la barrière cutanée est abîmée, plus l'eau s'évapore facilement.

7. Absorption percutanée

La peau n'est pas totalement imperméable malgré ses fonctions de barrière et de protection. En effet, de nombreuses substances vont pouvoir pénétrer dans la peau. La couche cornée a pour rôle de maîtriser l'absorption cutanée. Celle-ci se définit, pour une molécule, à pénétrer dans les différentes couches cutanées, à diffuser jusqu'à l'hypoderme, être résorbée par les capillaires du derme jusqu'à rejoindre la circulation générale (6,9).

L'absorption se décline en deux voies distinctes (6). La première voie majeure est dite trans-épidermique. La plupart des molécules traversent les espaces libres entre les cornéocytes en empruntant la voie indirecte (intercellulaire), ou bien, elles pénètrent de façon successive les cornéocytes via la voie indirecte (trans-cellulaire). La seconde voie mineure via les annexes cutanées (glandes sudoripares et follicules pilo-sébacés), laisse passer les molécules ionisées.

L'aptitude d'une molécule à pénétrer la couche cornée dépend de différents paramètres tels que la taille et la solubilité de la molécule, l'affinité de la molécule et de son excipient. L'épaisseur de la couche cornée est un facteur important car plus le nombre d'assises cellulaires est faible plus on augmente la perméabilité. Par ailleurs, le taux d'hydratation favorise la perméabilité.

8. Vascularisation et innervation

La vascularisation permet la nutrition et l'oxygénation de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme. Elle joue un rôle dans la thermorégulation et assure le maintien de l'équilibre hydrique, de l'immunité, de l'angiogenèse et de la pression artérielle. Seuls le derme et l'hypoderme sont vascularisés par un réseau d'artérioles, de capillaires et de veinules.

La peau est un organe sensitif qui perçoit de nombreuses informations provenant du milieu extérieur grâce à son rôle d'innervation. Le derme et l'hypoderme sont dotés de nombreux récepteurs qui répondent à des stimuli tels que la perception de la douleur (nocicepteur), le toucher, la variation de température (thermorécepteurs), les démangeaisons (23). L'épiderme quant à lui, ne possède que des terminaisons nerveuses.

C. Le vieillissement cutané

Le vieillissement cutané est un processus de dégénérescence multi-systémique impliquant la peau et ses systèmes de support tels que les os, le cartilage et les compartiments sous cutané (36). C'est un processus biologique complexe qui se présente sous deux formes (37). Le premier type est un vieillissement induit par les gènes dont nous héritons, qui découle du temps, nommé vieillissement intrinsèque, chronologique, inné ou endogène (36–39). Cette horloge biologique affecte tout autant la peau que les organes internes par une dégénération lente et irréversible des tissus (39). Le deuxième type, le vieillissement extrinsèque ou exogène, est dû aux facteurs environnementaux comme les rayons ultraviolets, la pollution de l'air, les radiations ionisantes, les toxines, le stress, l'alimentation (36–38). L'association synergique de ces deux formes amène à des dégradations physiologiques et structurelles et à des changements progressifs aussi bien dans chaque couche cutanée qu'au niveau de l'apparence de la peau (37).

Le vieillissement cutané global (intrinsèque et extrinsèque) est mesuré à partir du score clinique SCINEXA (*Figure 25*) (40). Il inclut l'évaluation des taches pigmentaires, des rides profondes, de l'élastose solaire, de télangiectasie⁵, de la laxité et de la kératose séborrhéique⁶. Ce score permet d'évaluer et de différencier les deux types de vieillissement. Les taches pigmentaires et la kératose séborrhéique sont évalués de 0 à >50 points (0= nul ; >50= très sévère) ou du grade 0 à 5 pour les rides, la télangiectasie, la laxité (0= pas de signe, 5= signe présent très sévère).

⁵ La télangiectasie se définit par la dilatation de petits vaisseaux sanguins superficiels formant de fines lignes rouges ou violettes situés dans le derme.

⁶ La kératose séborrhéique se caractérise par une lésion cutanée appartenant à la catégorie de tumeurs épithéliales bénignes.

Skin aging signs:	Localization:	Scoring:
<i>Extrinsic signs</i>		
Pigment spots ¹	On forehead	0 (0), 1–10 (5), 11–50 (30), >50 (75)
	On cheeks	0 (0), 1–10 (5), 11–50 (30), >50 (75)
	On upper side of the forearm	0 (0), 1–10 (5), 11–50 (30), >50 (75)
	On back of the hand	0 (0), 1–10 (5), 11–50 (30), >50 (75)
Coarse wrinkles ²	On forehead	Grade 0 to 5
	Wrinkles in crow's feet area	Grade 0 to 5
	Under the eyes	Grade 0 to 5
	On upper lip	Grade 0 to 5
	Nasolabial fold	Grade 0 to 5
Solar elastosis	On cheeks	Yes/no
Telangiectasia	On cheeks	Grade 0 to 5
<i>Intrinsic signs</i>		
Laxity ²	Ovality of the face	Grade 0 to 5
Seborrheic keratosis ¹	On upper part of the body	0 (0), 1–10 (5), 11–50 (30), >50 (75)

¹Scoring of spots and seborrheic keratosis with counts in parentheses. ²Grading with photoreference scales: 0 = sign not present, up to 5 = sign very severely present.

Figure 25 : Description des signes de vieillissement cutané défini par le score SCINEXA (40)

1. Le vieillissement intrinsèque

1.1 Les signes cliniques

Le vieillissement cutané intrinsèque (*Figure 26*) se caractérise par l'apparition de nombreux signes cliniques. On peut noter l'apparition de rides plutôt fines (ridules), d'une peau amincie et pâle, d'une perte de graisse sous-jacente, d'un relâchement de la peau, d'une perte d'élasticité, d'apparition de tumeurs bénignes comme des kératoses séborrhéiques et des angiomes capillaires (angiome cerise), d'une peau sèche (xérosis) (36,38,41–44).

Dans le cas d'un vieillissement cutané, le visage tend à devenir concave avec des lèvres plates, des joues creuses, une mâchoire atrophiée et plus de zones ternes alors qu'un visage jeune a tendance à être convexe présentant des lèvres charnues, une mâchoire large et des joues charnues (36,41).

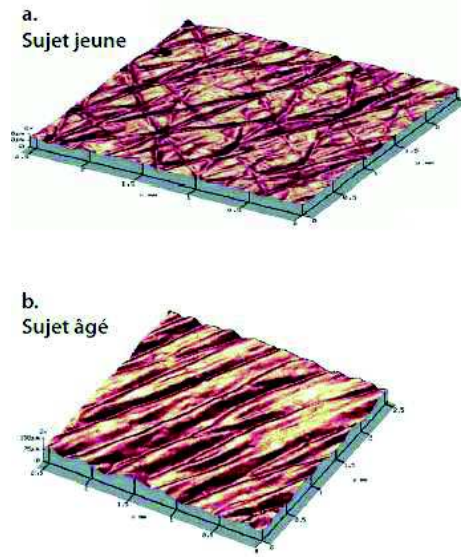


Figure 26 : Vieillesse intrinsèque: comparaison de l'aspect d'une peau chez un sujet jeune (a) et âgé (b) (45)

1.2 Les caractéristiques histologiques

Des caractéristiques histologiques s'associent aux manifestations cliniques. Au niveau de l'épiderme, une diminution du nombre de mélanocytes et de cellules de Langerhans, un amincissement de l'épiderme ont été démontrés (41,42), induisant un ralentissement de la cicatrisation. L'épaisseur du *stratum corneum* reste inchangée, tandis que l'hydratation et l'absorption cutanée sont diminuées. La dégradation de la fonction barrière de la peau est due à une altération de l'organisation des cornéocytes, impliquant une sécheresse et une rugosité cutanée (6,45).

Le changement le plus important concerne l'aplatissement de la jonction dermo-épidermique avec une disparition des crêtes épidermiques (117) (*Figure 27*) et des fibres élastiques (39,41,42). Cette modification induit une diminution des échanges de nutriments et de métabolites ainsi qu'une perte de cohésion entre ces deux couches cutanées (41).

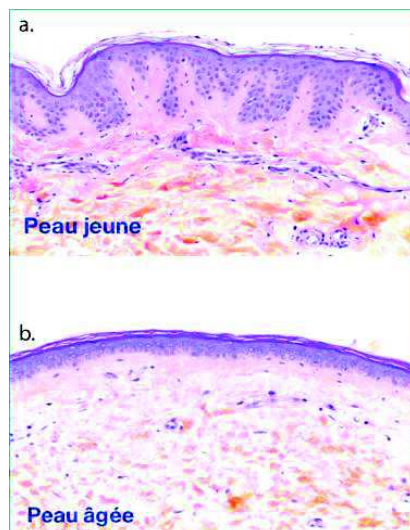


Figure 27 : Vieillesse chronologique : contraste entre une peau jeune (a) et âgée (b)
(45)

Au niveau du derme, on note une atrophie de la matrice extracellulaire qui résulte d'une diminution et une désorganisation des fibres de collagène (réduction de 59 % de collagène de type I) (46) et des fibres élastiques (41–43). Il y a également une diminution du nombre de fibroblastes et de mastocytes. Les fibroblastes, lors de leur vieillissement, produisent de l'élastase induisant une dégradation des fibres d'élastine en peptides d'élastine et une augmentation de la teneur en calcium dans les cellules dermiques. Ce phénomène d'accumulation de calcium provoque une mort cellulaire. Par ailleurs, les protéoglycanes de la matrice extracellulaire sont de moins en moins synthétisés avec l'âge, ce qui diminue les échanges entre le tissu conjonctif et le sang et donc amène à une perte de turgescence cutanée. On observe également une perte de teneur en acide hyaluronique se traduisant par une baisse de l'hydratation cutanée (6). Ces modifications au niveau du derme provoquent une augmentation du relâchement cutané et l'apparition de ridules (44). Par ailleurs, l'épaisseur des vaisseaux est réduite ce qui induit une pâleur de la peau, une perte du pouvoir isolant cutané et une augmentation du risque d'hypothermie (47).

Le tissu adipeux est aminci au niveau du visage mais tend à s'accumuler dans des zones inhabituelles (front, mâchoire), ce qui donne une apparence vieillissante (36,41). Avec le temps, le tissu adipeux s'accumule au niveau du corps comme les fesses, la taille et les cuisses chez les femmes et l'abdomen chez les hommes (36). Les changements chez la femme sont induits par la ménopause (36).

Au niveau des annexes, on note l'apparition de cheveux gris résultant de la perte de mélanocytes au niveau du bulbe du cheveu. Une chute de cheveux et des poils disgracieux peuvent également apparaître (36,43). Les ongles ont une croissance ralentie, sont moins épais, plus fragiles et leur régénération est plus lente (43). La lunule tend à disparaître et l'aspect de l'ongle devient opaque. La quantité et l'activité des glandes sébacées et sudorales sont moindres ce qui induit une diminution du film hydrolipidique à la surface de l'épiderme, une augmentation de la sécheresse de la peau (43). Cependant, la quantité de sueur sécrétée reste identique.

2. Le vieillissement extrinsèque

L'exposition de la peau aux rayonnements ultraviolets est un facteur de risque prédominant du vieillissement cutané extrinsèque (48). De ce fait, on emploie de façon équivalente les termes vieillissement extrinsèque et photo-vieillissement. Cependant, d'autres facteurs externes perturbent le fonctionnement physiologique de la peau comme le tabagisme, la pollution, la nutrition, le stress, l'activité physique et les troubles du sommeil.

2.1 Les signes cliniques

Le vieillissement cutané extrinsèque est marqué par l'apparition de rides fines et profondes (supérieures à 1 mm), des taches pigmentaires irrégulières (lentigos actiniques), une hyperpigmentation, une perte d'élasticité de la peau, de l'élastose solaire (*Figure 28*) (49), une télangiectasie, une sécheresse cutanée et un teint jaune/rougeâtre (39,50,51).

Des tumeurs bénignes, pré-malignes ou malignes, des comédons (Maladie de Favre et Racouchot), des kératoses actiniques⁷, une hyperplasie sébacée⁸, du purpura⁹ sont également représentatifs de ce type de vieillissement (51).

⁷ La kératose actinique est une lésion squameuse/croûteuse précancéreuse. C'est le premier stade conduisant au développement du carcinome épidermoïde.

⁸ Une hyperplasie sébacée est une hypertrophie des glandes sébacées du visage, ce qui entraîne l'apparition de lésions en jaune.

⁹ Le purpura est une extravasation de sang dans le tissu sous cutané.



Figure 28 : Elastose solaire (49)

2.2 Les caractéristiques histologiques

Les caractéristiques histologiques du vieillissement cutané extrinsèque correspondent à une augmentation du *stratum corneum* et une perte d'hydratation induisant une rugosité cutanée. L'épaisseur de l'épiderme est aminci et irrégulier, le nombre de mélanocytes hypertrophiques dopa-positifs augmente alors que le nombre de cellules de Langerhans est fortement diminué (43,47,51).

Au contraire, le derme se trouve plus épais avec une accumulation aberrante de fibres d'élastine enchevêtrées, provenant de l'activité des métalloprotéinases matricielles¹⁰ MMP-2, augmentée par les rayons UV. Ce phénomène est appelé élastose solaire. On note une augmentation de la quantité des glycosaminoglycanes. Une dégénérescence des fibres de collagène, notamment de type I, due à une surexpression des MMP est également observée (39,51). La vascularisation est modifiée au niveau du derme papillaire avec une réduction de 35 % par rapport à une peau jeune. Une telle perte implique un aplatissement des crêtes papillaires, une disparition des boucles capillaires, un débit de sang réduit, une diminution de la température de la peau, un appauvrissement d'échanges d'éléments nutritifs et une inhibition de la thermorégulation (46,47).

Au niveau des annexes cutanées, on note une hyperplasie des glandes sébacées et une augmentation de l'inflammation périvasculaire (51).

¹⁰ Les MMP ou métalloprotéinases matricielles représentent une famille de protéase contenant du zinc, responsables de la dégradation des composants de la matrice extracellulaire.

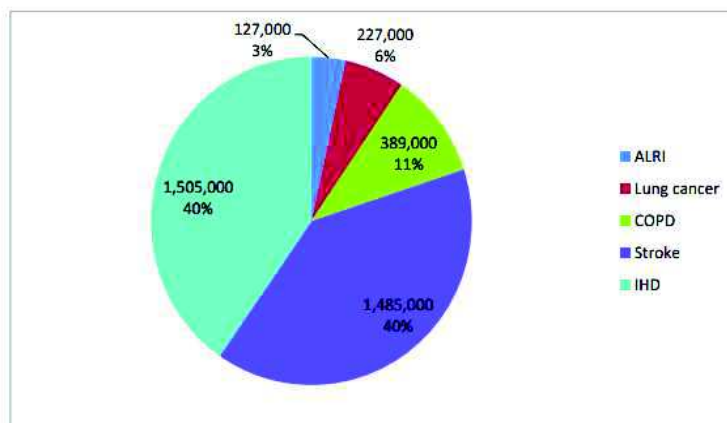
II. L'impact de la pollution environnementale sur le vieillissement cutané

A. Préambule

Nous venons de détailler les différents éléments constituant la peau. Cet organe est soumis aux effets du temps. Cependant, le rôle de l'environnement est aussi important que celui de la physiologie dans le vieillissement cutané. C'est pourquoi, nous nous intéresserons à la pollution environnementale et nous déterminerons son impact sur le vieillissement extrinsèque cutané.

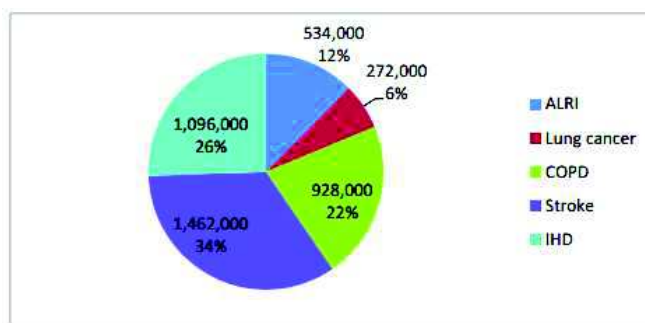
Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la pollution de l'air se définit par « la contamination de l'environnement intérieur ou extérieur par un agent chimique, physique ou biologique qui modifie les caractéristiques naturelles de l'atmosphère » (52). La pollution dans l'air est un problème de santé environnementale majeur qui affecte la plupart des pays développés ou en voie de développement (53). Elle touche particulièrement les pays d'Asie du Sud-Est et les régions du Pacifique Occidental. En 2012, la pollution atmosphérique a été à l'origine de plus de 3,7 millions de décès prématurés dans les zones rurales et urbaines, notamment dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Et la pollution de l'air intérieur est à l'origine d'environ 4,3 millions de décès prématurés (53). La croissance rapide de l'urbanisation a pour conséquence une élévation de la pollution de l'air urbain dans de nombreuses villes et particulièrement dans les pays développés (54).

Les cinq principales causes de décès liées à la pollution de l'air atmosphérique et intérieur sont les cardiopathies ischémiques, les infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'enfant, l'accident vasculaire cérébral, le cancer du poumon et les bronchopneumopathies chroniques obstructives (55,56). Les *Figures 29 et 30* caractérisent en proportion les causes de décès liées à la pollution atmosphérique et à la pollution de l'air intérieur en 2012 (55).



Percentage represents percent of total AAP burden (add up to 100%).
 AAP: Ambient air pollution; ALRI: Acute lower respiratory disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; IHD: Ischaemic heart disease.

Figure 29 : Les causes de décès liées à la pollution atmosphérique (55)



Percentage represents percent of total HAP burden (add up to 100%).
 HAP: Household air pollution; ALRI: Acute lower respiratory disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; IHD: Ischaemic heart disease.

Figure 30 : Les causes de décès liées à la pollution de l'air intérieur (55)

B. Les sources de pollution

1. Les sources de pollution de l'air extérieur (atmosphérique)

La pollution atmosphérique est définie, selon l'OMS, comme étant « limitée aux situations où l'atmosphère extérieure ambiante contient des matières dans des concentrations telles qu'elle est nocive pour l'Homme et son environnement » (57). Elle est soit d'origine naturelle, soit d'origine anthropique, résultant d'activités humaines.

1.1 Origine naturelle

Le premier secteur concerne les éruptions volcaniques. Elles peuvent émettre des métaux lourds, des oxydes de soufre et des particules en suspension dans l'air mais aussi diminuer le rayonnement solaire par un abaissement de température (58).

La végétation est une seconde source naturelle. Les plantes produisent à la fois du pollen, pouvant altérer les fonctions respiratoires, et des composés organiques volatils tels que les acides carboxyliques et les terpènes (58).

La troisième source d'émission de polluants est l'océan. En effet, il émet des substances toxiques comme le sulfure d'hydrogène (H_2S) induisant une transformation de composés (dioxyde de carbone) dans l'atmosphère (58).

La quatrième source naturelle concerne l'érosion éolienne des sols, que l'on peut rencontrer en zone désertique. Elle peut être source de particules grossières (PM_{10}) (58).

Les animaux, tels que les ruminants, sont une cinquième source. Ils génèrent du méthane et des composés produits par fermentation comme des acides organiques et des alcools (58).

D'autres sources existent, mais sont moins conséquentes que celles décrites précédemment. On peut retrouver les feux de forêts (58) qui émettent des particules en suspension et des hydrocarbures aromatiques polycycliques dus à la combustion incomplète du bois. La foudre produit des oxydes d'azote pouvant altérer les voies respiratoires. Les zones humides, telles que les marais et les lacs, génèrent du méthane participant à l'augmentation de l'effet de serre (58).

1.2 Origine anthropique

Les sources anthropiques sont présentes sous deux formes : stationnaire ou mobile.

1.2.1 Les sources stationnaires

Les sources stationnaires ou fixes se réfèrent à une source d'émission qui ne se déplace pas ; on parle également de source ponctuelle.

Le premier secteur comprend l'industrie de l'énergie. Il regroupe le vent, les combustibles fossiles, la biomasse et l'uranium. Ce secteur émet principalement des oxydes de soufre, d'azote et de carbone, des métaux lourds et des matières particulaires (58).

Le deuxième secteur correspond aux industries manufacturières. Les polluants générés par ces industries, comme les particules en suspension, proviennent des procédés industriels, des matériaux employés et de la taille de l'industrie (58).

Le troisième secteur se réfère à l'agriculture. En effet, les polluants générés par ce domaine sont des engrais azotés, des pesticides, des déjections d'animaux, du méthane et des oxydes de carbone (58).

Le quatrième secteur se rapporte aux déchets. Selon leur nature, les polluants générés sont des particules en suspension, des oxydes de soufre, des oxydes de carbone, des oxydes d'azote, des métaux (58)...

Le dernier secteur est lié aux activités domestiques. On y trouve la fumée de tabac ainsi que le chauffage au charbon ou de biomasse.

De nombreuses actions sont mises en place pour réduire au maximum les émissions des polluants. Il faut donc en priorité favoriser des technologies non polluantes limitant les émissions de cheminées industrielles, étendre l'utilisation de combustibles à faibles émissions et de sources d'énergies renouvelables sans induire de combustion, participer au recyclage des déchets (53)...

1.2.2 Les sources mobiles

Les sources mobiles de pollution de l'air (*Figure 31*) (59) se réfèrent à une source capable de se déplacer par ses propres moyens. Elles impliquent la catégorie des transports (58). Elles regroupent l'utilisation des combustibles fossiles par les véhicules lourds et légers, le train, le bateau et l'avion. Les principaux polluants émis sont les oxydes d'azote, le monoxyde de carbone, les matières particulaires et les composés organiques volatils (60).

Des dispositifs sont instaurés pour réduire la pollution liée à ce secteur : l'utilisation de véhicules diesel à usage industriel plus écologiques ainsi que des véhicules et des carburants à faible teneur en soufre, l'utilisation des transports en commun (53).

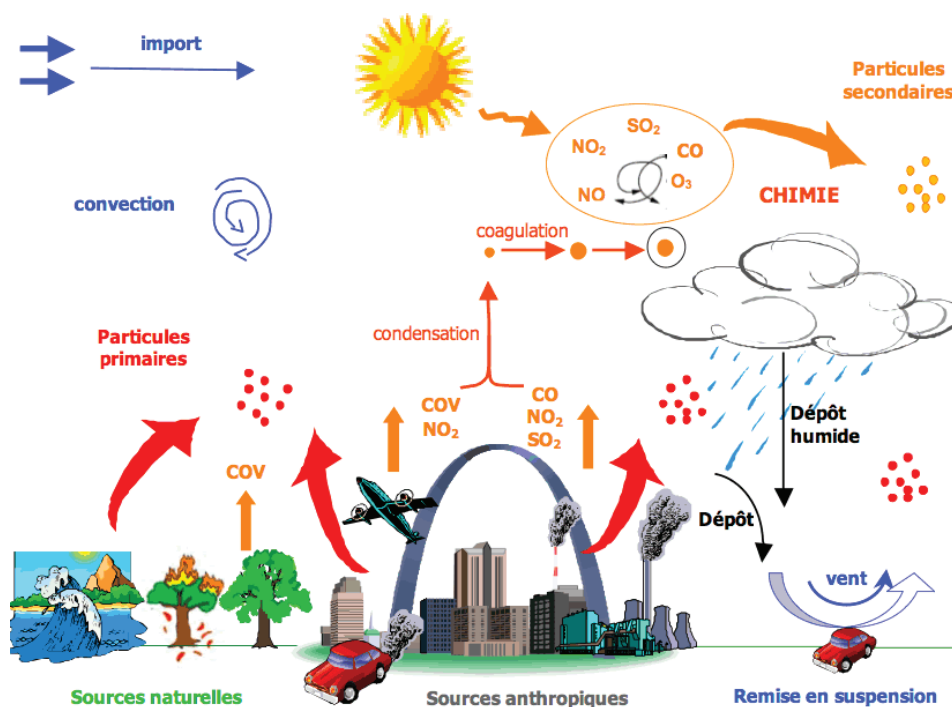


Figure 31 : Représentation des principales sources de particules dans l'air ambiant (59)

2. Les sources de pollution de l'air intérieur

Les sources de pollution de l'air intérieur (*Figure 32*) (61) sont très variées et peuvent être classées en différentes catégories. On peut retrouver l'ameublement, les activités et habitudes de vie (fumée de tabac, appareils à combustion pour la cuisson, produits d'entretien), les bâtiments (comprenant les matériaux de construction, les systèmes de combustion à combustible pour le chauffage, les garages attenants), l'humidité, la moisissure, les allergènes, les assainisseurs d'air, l'environnement extérieur (62).

Les principales sources de pollution de l'air intérieur

Équipements

- 1 ameublement (bois collés)
- 2 ventilation et climatisation mal réglées
- 3 chaudières, cheminées, poêles mal réglés
- 4 production d'humidité des machines à laver, sèche-linge...
- 5 poubelles, stockage des déchets
- 6 cheminée ou poêle mal réglés

Activités humaines

- 7 bricolage, émanations des voitures, motos...
- 8 produits de toilette et cosmétiques, humidité
- 9 aspirateur, produits d'entretien, parfums d'intérieur, bougies, encens...
- 10 cuisson
- 11 tabagisme

Occupation des locaux

- 12 plantes (allergènes, engrais, pesticides)
- 13 métabolisme
- 14 animaux

Sol

- 15 émanations naturelles (radon), sols contaminés

Matériaux de construction et de décoration

- 16 peintures, vernis, colles
- 17 isolants
- 18 revêtements de sols, murs, plafonds

Air extérieur

- 19 pollution locale (gaz d'échappement, activités industrielles ou agricoles), pollens, bactéries, poussières...



Figure 32 : Les principales sources de pollution de l'air intérieur (61)

Après la fumée de tabac, la consommation de combustibles domestiques est une des sources les plus nocives pour l'Homme (63). Plus de trois milliards de personnes emploient encore des sources de combustibles solides comme le charbon de bois. Dans les pays développés, ces systèmes sont principalement utilisés pour se chauffer (bois, kérosène, biomasse), ce qui dégrade la qualité de l'air domestique (63).

Une autre source de pollution, non négligeable, de l'air intérieur est la moisissure. La présence de microorganismes biologiques dans l'environnement intérieur est due à l'humidité et à une mauvaise ventilation des habitations (64). L'excès d'humidité est un facteur de risque favorisant la croissance de moisissures dans les bâtiments. L'inhalation des spores de moisissure altère la santé des humains. Par exemple, des infections pulmonaires peuvent être provoquées par la présence d'espèces de type *Aspergillus*. De plus, la moisissure produit des allergènes, facteur déclencheur de l'asthme (64).

C. Les différents polluants de l'air extérieur et intérieur

Les polluants de l'air atmosphérique se classent en deux catégories : les polluants primaires et les polluants secondaires (57).

Les polluants primaires sont des substances qui peuvent être émises directement par des sources de pollution. Ils comprennent les matières particulaires, les oxydes d'azote, le dioxyde de soufre, le monoxyde de carbone, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les composés organiques volatils et les métaux lourds. Les polluants secondaires sont générés par la transformation de polluants primaires via des réactions photochimiques. Ils incluent l'ozone et le peroxy-acyl-nitrate. Certains polluants sont à la fois des polluants primaires et secondaires comme les matières particulaires et le dioxyde d'azote.

Les polluants de l'air intérieur sont répertoriés en trois groupes distincts : les polluants chimiques, les polluants biologiques ou bio-contaminants et les polluants physiques. Les polluants chimiques regroupent le benzène, le formaldéhyde, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, le monoxyde de carbone, les oxydes d'azote. Les bio-contaminants comprennent les moisissures, les allergènes. Les polluants physiques sont représentés par l'amiante, le radon.

Le suivi de la pollution environnementale s'effectue par l'analyse et la mesure des concentrations de ces polluants. De nombreuses réglementations européennes et internationales mettent en place des objectifs donnant lieu à la diminution ou la limitation de leurs émissions. Des directives européennes sont élaborées pour fixer des valeurs limites à ne pas dépasser, des concentrations dans l'air et des objectifs à atteindre.

1. Les matières particulaires

Les matières particulaires ou particules en suspension dans l'air se composent d'un mélange de substances organiques et minérales, sous forme liquide ou solide, telles que le brouillard, la fumée, la poussière (53). Les principaux composants sont les sulfates, les nitrates, le sodium, le carbone, l'ammonium, le silicone (53,65).

Les particules se classent en fonction de leur taille, caractérisée par leur diamètre aérodynamique (*Figure 33*). Les particules ultrafines, se réfèrent à l'ensemble des particules de diamètre inférieur à $0.1 \mu\text{m}$ (66) ; elles peuvent traverser la membrane alvéolaire puis pénétrer dans le sang (60). Elles se composent de noir de carbone et de composés organiques. Les particules fines correspondent à l'ensemble des particules de diamètre inférieur à $2,5 \mu\text{m}$ (ou $\text{PM}_{2.5}$) (66). Elles pénètrent en profondeur dans les voies respiratoires et peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires (60,67). Enfin, les particules grossières, correspondent à l'ensemble des particules de diamètre compris entre $2,5 \mu\text{m}$ et $10 \mu\text{m}$ (ou PM_{10}). Elles sont constituées principalement de poussières minérales et se déposent dans les voies respiratoires supérieures (60,66,67).

Les matières particulaires ont des compositions chimiques différentes qui dépendent de leur taille, leur localisation géographique, leur source d'émission et des conditions atmosphériques (vent...) (66).

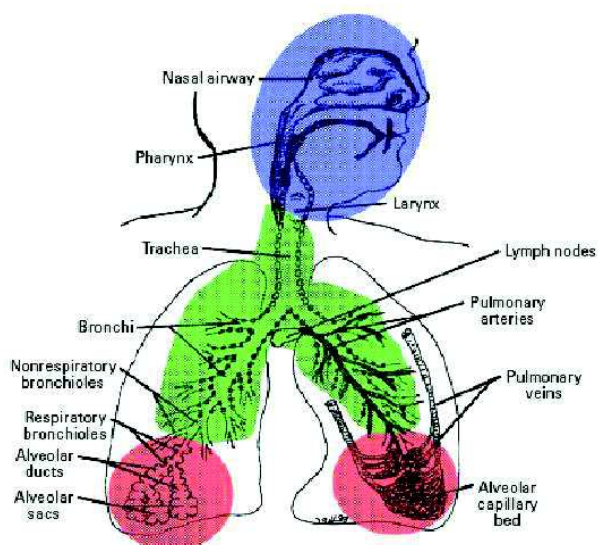


Figure 33 : Déposition des matières particulaires dans l'appareil respiratoire en fonction de leur taille (68)

(orange = particules ultrafines ; vert = particules fines, bleu = particules grossières)

1.1 Les sources de pollution

Les matières particulaires sont émises par de nombreuses sources. Elles proviennent notamment des sources de combustion, des usines, des centrales électriques, des incinérateurs de déchets, des véhicules automobiles, des activités en construction, des tempêtes de poussière, des incendies de forêts, des volcans, de l'érosion des sols (54,67,69,70). Ces sources sont, pour la plupart, retrouvées dans des zones urbaines (69).

Le tabac est la principale source d'émission de matières particulaires de l'air intérieur (69). Les appareils de cuisson et de chauffage, le mobilier et certaines sources biologiques (allergènes) sont également des sources de polluants d'air intérieur qui génèrent ces particules (66). Les PM_{10} sont émises par les activités de construction, les tempêtes de poussière et le vent, alors que les $PM_{2.5}$ sont produites par les sources de combustion (secteur résidentiel et trafic routier) (69).

Les *Figures 34 et 35* indiquent respectivement les principales sources d'émission de PM_{10} et $PM_{2.5}$ en France de 1990 à 2013 (71). Dans l'ensemble, les émissions de ces deux polluants ont été divisées par deux entre ces années. La contribution du secteur tertiaire et résidentiel est plus élevée pour les émissions de $PM_{2.5}$ (49 %) que les PM_{10} (33 %) en 2013. La catégorie des transports contribue à 13 % et 16 % des émissions de PM_{10} et $PM_{2.5}$, respectivement, à cause des moteurs diesel. La plus forte diminution concerne la transformation d'énergie (production d'électricité, chauffage) avec une chute de 90 % pour les émissions de PM_{10} .

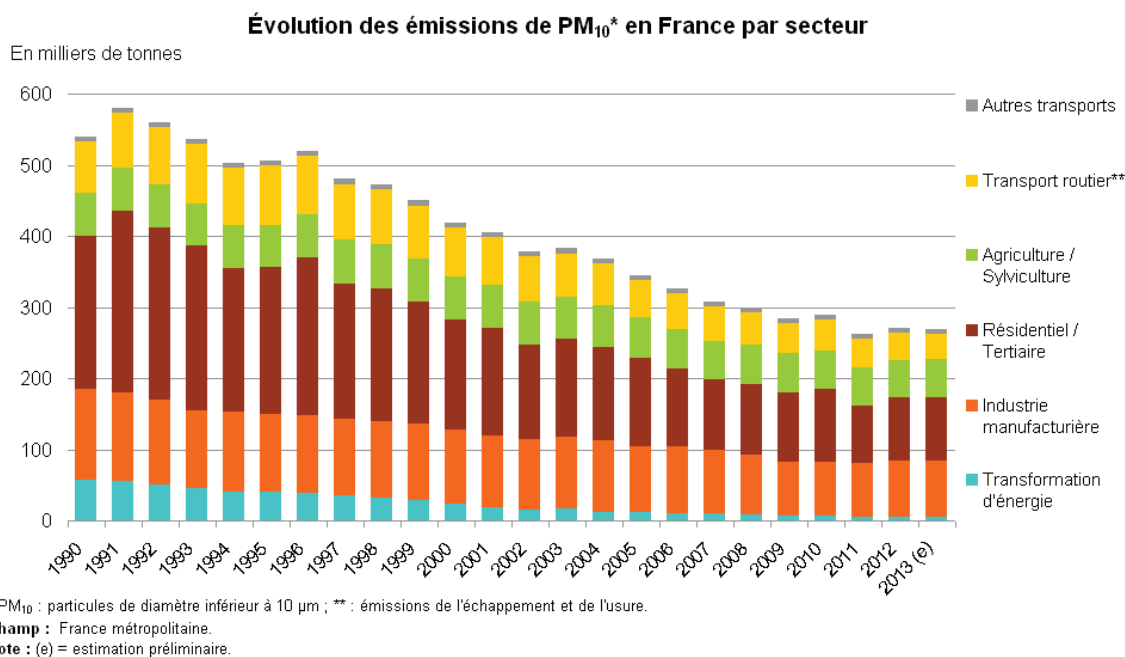


Figure 34 : Les principales sources d'émission de PM₁₀ en France de 1990 à 2013 (71)

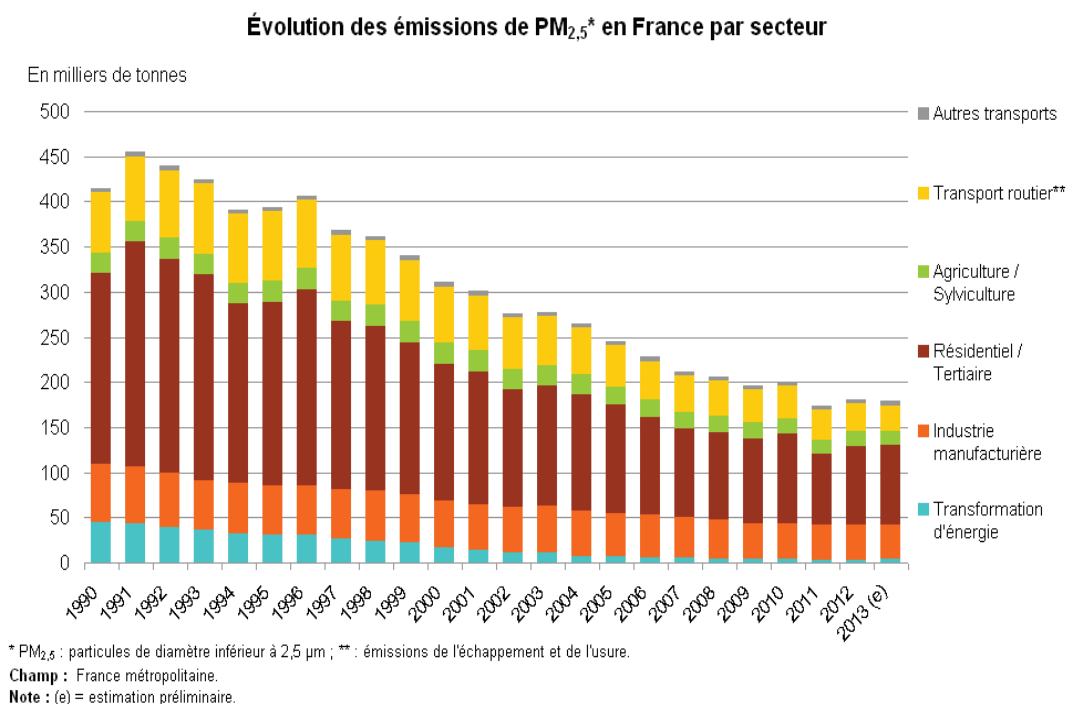


Figure 35 : Les principales sources d'émission de PM_{2,5} en France de 1990 à 2013 (71)

1.2 Les effets sur la santé et les voies d'exposition

La voie majeure d'exposition des matières particulaires, qui provoquent des effets directs sur la santé des humains, est l'inhalation (69). L'émission de ces particules est associée à une augmentation des symptômes respiratoires, une aggravation des maladies respiratoires (déclenchement de crises d'asthme) et cardiovasculaires chroniques, une diminution des fonctions pulmonaires, une mortalité prématurée cardiovasculaire (53,54,56,65–67). Une forte augmentation de concentration en $PM_{2.5}$ (de l'ordre de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) est liée à une augmentation des taux d'hospitalisation pour les maladies cérébro-vasculaires (66,72). Il est suggéré que les particules émises via des sources de combustion sont plus nocives pour l'humain que les PM_{10} (72).

Un des mécanismes clé, impliqué dans la toxicité des matières particulaires, est le stress oxydant. La production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) est à l'origine de ce stress et peut induire, selon son intensité, des dommages cellulaires et favoriser l'apparition de maladies inflammatoires (56,73).

De nombreux paramètres jouent un rôle prépondérant dans l'apparition des effets sur la santé tels que la taille des particules (65), leur surface, leur nombre et leur composition (67). La localisation géographique des particules peut avoir un lien avec l'augmentation de la mortalité. En effet, l'association entre les matières particulaires et la mortalité est plus élevée dans l'Europe de l'Ouest que dans l'Europe de l'Est du fait d'un climat et des sources de pollution différents (65,74).

Dans les pays en développement, l'exposition aux polluants rejetés à l'intérieur des habitations, lors de l'utilisation domestique de combustibles solides, augmente le risque d'infections aiguës des voies respiratoires inférieures et la mortalité connexe chez l'enfant. De plus, la pollution de l'air intérieur est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires, de bronchopneumopathies chroniques obstructives et de cancers du poumon chez l'adulte (53).

A partir des effets connus sur la santé, les mesures de la qualité de l'air sont définies à court terme (moyenne sur vingt-quatre heures) et à long terme (moyenne annuelle) pour les $PM_{2.5}$ et PM_{10} (53,75,76).

Pour les $PM_{2.5}$, il est recommandé de ne pas dépasser $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sur une moyenne annuelle et $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sur une moyenne de vingt-quatre heures. En ce qui concerne les PM_{10} , l'OMS recommande de ne pas excéder $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sur une moyenne annuelle et $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sur une moyenne de vingt-quatre heures, à ne pas dépasser plus de trente-cinq fois par an.

Les pics de pollution sont fréquents entre décembre et avril du fait des émissions importantes du secteur résidentiel (particules issues de l'utilisation du bois pour le chauffage), des conditions météorologiques stables, des activités industrielles et du trafic routier.

2. Le dioxyde de soufre

Le dioxyde de soufre SO_2 est un gaz incolore, d'odeur piquante, se transformant soit en anhydride sulfurique (SO_3) en présence d'oxygène, soit en acide sulfurique (H_2SO_4) en présence d'eau (69).

2.1 Les sources de pollution

L'origine anthropique du SO_2 découle de la combustion des énergies fossiles (charbon, fioul, gazole) due aux centrales électriques et à l'automobile. Il est aussi produit lors de la fonte des minerais de fer (roche) contenant du soufre. Ses origines naturelles concernent les feux de forêts et l'activité volcanique (53,54,67,70).

L'évolution des émissions de dioxyde de soufre en France de 1990 à 2013 (*Figure 36*) (71) montre que les deux principaux émetteurs de ce polluant sont la transformation d'énergie (44 %) et l'industrie manufacturière (39 %). La plus forte diminution concerne le domaine du transport (-99 %), résultant de la baisse de la consommation des énergies fossiles, liée à la mise en place d'un programme visant à limiter l'utilisation de ces combustibles.

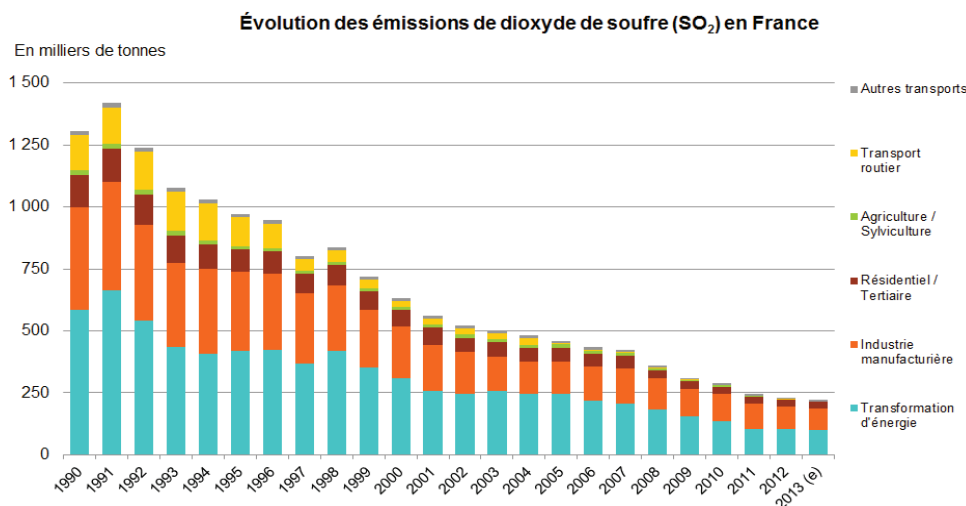


Figure 36 : Evolution des émissions de dioxyde de soufre en France de 1990 à 2013 (71)

2.2 Les effets sur la santé et les voies d'exposition

Le SO₂ est un gaz irritant qui agit en synergie avec d'autres polluants comme les matières particulaires. Il affecte les voies respiratoires, modifie la fonction pulmonaire et provoque des irritations oculaires et nasales (53,67). L'inflammation de l'appareil respiratoire entraîne une toux persistante (due à une hypersécrétion des glandes muqueuses), une production de mucus, une exacerbation de l'asthme, une bronchopneumopathie chronique obstructive et une sensibilisation aux infections respiratoires (53,67,69). Les taux d'hospitalisation pour des maladies respiratoires et cardiovasculaires sont liés à une hausse de concentration de dioxyde de soufre (69).

L'OMS préconise de ne pas dépasser 500 µg/m³ sur une période de dix minutes et 20 µg/m³ sur une période de vingt-quatre heures (53,75).

3. Les oxydes d'azote

Dans l'air ambiant, on retrouve sept composés d'oxydes d'azote comme l'oxyde nitreux (N₂O), le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde d'azote (NO₂), l'acide nitreux (HONO) (62). Dans la famille des oxydes d'azote, seul le NO n'est pas toxique pour l'Homme. C'est un vasodilatateur artériovoineux de la circulation pulmonaire ayant une durée de vie très courte. Il est inactivé rapidement par de l'hémoglobine dès qu'il est solubilisé dans le sang et il est dépourvu d'effets systémiques lorsqu'il est administré par voie aérienne.

Les oxydes d'azote (NO_x) se forment sous l'action de hautes températures à partir d'azote et d'oxygène de l'air. Le monoxyde d'azote, rejeté par les pots d'échappements, réagit avec des radicaux ou l'ozone dans l'atmosphère pour se transformer en NO₂ (3). Le NO₂ est un des constituants du smog¹¹. Lorsqu'il est présent en forte concentration et sous l'effet du rayonnement solaire, il favorise la formation d'ozone (76).

3.1 Les sources de pollution

L'origine anthropique du NO₂ résulte des sources de combustion comme le chauffage urbain, la production d'électricité, les industries, mais sa principale source est associée au transport routier (53,54,62,77). Les sources naturelles sont émises par les volcans, la foudre et les feux de forêts (77). Les sources provenant de l'air intérieur sont la fumée de tabac et les systèmes de chauffage au charbon, bois, kérosène, gaz (62).

Le principal émetteur d'oxydes d'azote en France de 1990 à 2013 (*Figure 37*) (71) concerne les transports routiers (52 %), malgré une baisse due à l'introduction de pot catalytique (ensemble du pot d'échappement et de moteur à combustion) limitant les effets toxiques des gaz d'échappement. Tous les autres domaines sont restés stables pendant cette période.

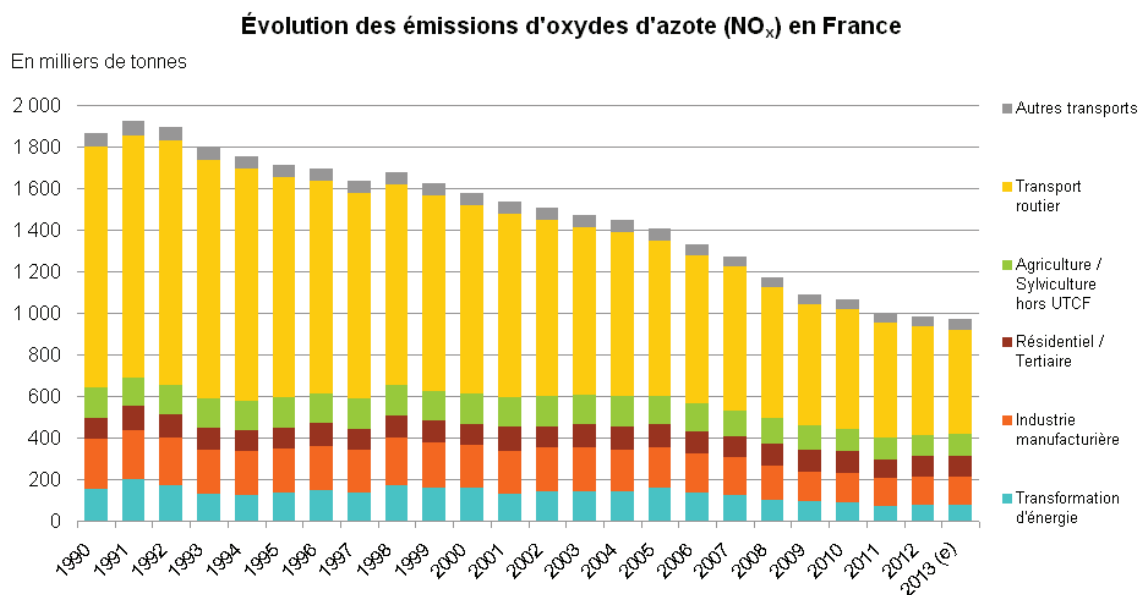


Figure 37 : Evolution des émissions d'oxydes d'azote en France de 1990 à 2013 (71)

¹¹ Le smog photochimique est un brouillard de couleur brun et oxydant résultant d'un mélange de particules et de gaz.

3.2 Les effets sur la santé et les voies d'exposition

Les effets sur la santé, observés lors d'études épidémiologiques, montrent une augmentation des symptômes bronchiques et une dyspnée chez les enfants asthmatiques après une longue durée d'exposition au NO₂ (10, 11). On note un ralentissement de la fonction pulmonaire pour des concentrations élevées de NO₂, dans les régions urbaines d'Amérique du Nord et d'Europe (75). Une augmentation des otites moyennes, d'eczéma, d'infections nasales et buccales et de sensibilisation aux allergènes alimentaires ont pu être observées chez des enfants tout comme une élévation de la coagulation sanguine chez les adultes (62,67).

La voie majeure d'exposition au NO₂ est l'inhalation, puisque, jusqu'à température ambiante il se trouve sous forme gazeux (62). Le contact direct du NO₂, à fortes concentrations, avec les yeux et ses membranes associées, est également une voie d'exposition (62).

Les recommandations de l'OMS sont les suivantes : 200 µg/m³ sur vingt-quatre heures à ne pas dépasser plus de dix-huit fois par an et 40 µg/m³ pour une moyenne annuelle (53,71,75).

4. Le monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone CO est un gaz incolore, inodore et sans saveur, non irritant, très volatil et toxique pour les humains (62,78). Dans la catégorie des intoxications en France, celle au monoxyde de carbone est la première cause de mortalité.

4.1 Les sources de pollution

D'origine anthropique, les émissions de monoxyde de carbone sont liées à des combustions incomplètes de combustible contenant du carbone (gaz, charbon, fioul, kérosène ou bois) (62,77,78). Le trafic automobile (gaz d'échappement) est également une source d'émission de ce polluant (54,62,77). Il est aussi produit par des processus naturels dans l'organisme humain ou par la biotransformation d'halo-méthanés (78). Les sources naturelles associées au monoxyde de carbone sont les volcans, les algues, les feux de forêts et l'oxydation des terpènes par la végétation.

Dans les pays développés, la principale source d'exposition du monoxyde de carbone émise dans l'air intérieur provient des émissions d'appareils de chauffage ou de cuisson incorrectement installés, défectueux ou mal entretenus (62). Dans les foyers domestiques, la fumée de tabac et la combustion des combustibles de biomasse en sont les sources majeures. Les autres sources d'exposition au monoxyde de carbone émises dans l'air intérieur sont les cheminées obstruées, à bois ou décoratives et les chauffages d'appoint (62).

Les principales sources d'émission de CO en France en 2011 (*Figure 38*) (77) sont la catégorie résidentielle/tertiaire (38 %) et l'industrie manufacturière (36 %).

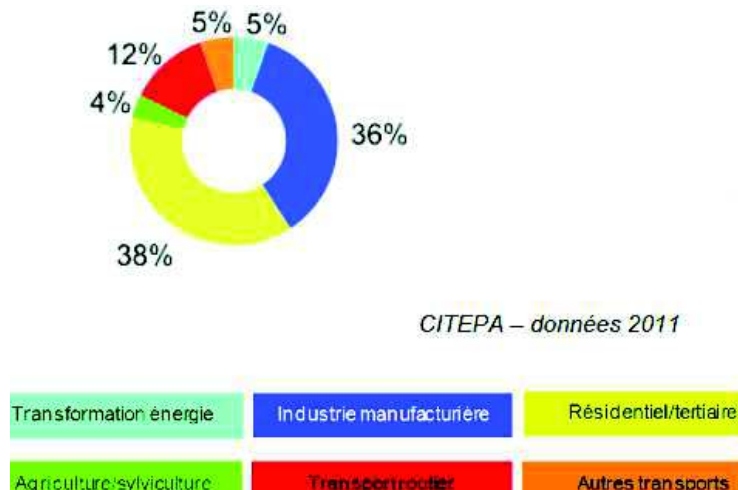


Figure 38 : Représentation des sources d'émission de monoxyde de carbone en France en 2011 (77)

4.2 Les effets sur la santé et les voies d'exposition

Le monoxyde de carbone est absorbé par les poumons lors de la respiration et traverse rapidement la barrière alvéolo-capillaire. Le CO possède une forte affinité avec une hémoprotéine, appelée hémoglobine, possédant quatre chaînes de globine ($\alpha^{2+}\beta^{2+}$)₂. Chaque chaîne dispose d'un noyau hème. L'hémoglobine a une affinité pour le monoxyde de carbone deux cent trente fois plus élevée que celle de l'O₂. Par ailleurs, en présence de CO, les sites restants libres par l'O₂ voient leur affinité s'effondrer. Ce double effet de CO permet la formation de la carboxyhémoglobine (COHb) (62). La chute de transport d'O₂ perturbe donc l'oxygénation de l'organisme induisant une hypoxie.

La gravité de l'intoxication est fonction de la quantité de CO fixée par l'hémoglobine, de la concentration de CO dans l'air, de la durée d'exposition et du volume respiré. Les symptômes associés sont des céphalées, des vertiges, des troubles de la vision et/ou auditif, des vomissements, une diminution des réflexes, une confusion, des troubles de l'humeur et une perte de connaissance (54,67,78). Ces symptômes, à fortes teneurs, peuvent s'aggraver et conduire au coma voire à la mort (67,78). Les fumeurs sont les plus exposés au CO et les personnes souffrant de maladies cardio-vasculaires sont les plus sensibles à l'intoxication du CO.

Il est recommandé, selon l'OMS, de ne pas excéder 100 mg/m³ sur une période de quinze minutes, 35 mg/m³ pour une heure, 10 mg/m³ sur huit heures et 7 mg/m³ sur une durée moyenne de vingt-quatre heures (62).

5. Les métaux lourds

Les métaux lourds sont des composants naturels de la croûte terrestre caractérisés par une masse volumique supérieure à 5 g/cm³ (58). Les plus fréquents sont le plomb, l'arsenic, le nickel, le cadmium, le mercure, le zinc, le sélénium (67,79). A concentrations élevées, les métaux lourds peuvent être des composés très toxiques et dangereux pour la santé, puisqu'ils ont tendance à s'accumuler dans l'organisme (67). Les quatre métaux lourds réglementés dans l'atmosphère sont l'arsenic, le cadmium, le nickel et le plomb (58).

5.1 Les sources de pollution

Les métaux sont émis par des procédés industriels et des sources de combustion (charbon, pétrole, déchets ménagers) (79). Les sources naturelles sont les roches et les sédiments océaniques et sont diffusés par le phénomène de l'érosion.

L'arsenic est libéré dans l'environnement par l'érosion de roches, les éruptions volcaniques, les feux de forêts, l'utilisation de pesticides, la combustion de produits fossiles (charbon, pétrole) et certains procédés industriels tels que la métallurgie des métaux non ferreux (77,79,80).

Le cadmium est un métal lourd généré par la combustion de combustibles fossiles, provenant du trafic automobile et de l'industrie métallurgique (non ferreux et acier), les

incinérateurs de déchets et la fumée de cigarette. Les émissions naturelles du cadmium sont les volcans, les émissions biogéniques¹² et les particules transportées par le vent (79–81).

Les sources anthropiques majeures du plomb sont la combustion de combustibles fossiles comme le trafic routier et l'industrie métallurgique (81). Cependant, le plomb, était anciennement émis dans l'air par le trafic automobile jusqu'à son interdiction dans les essences en 2000 (58,77). Les sources naturelles de ce polluant sont les volcans, les incendies de forêts, les sources biogéniques, le vent, le sel de mer.

Le nickel est un élément présent lors de la combustion de pétrole ou du charbon, l'épandage de boues d'épuration et dans les industries métallurgiques (58,77,80).

5.2 Les effets sur la santé et les voies d'exposition

Dans l'atmosphère, les métaux lourds affectent les systèmes nerveux, respiratoire, cardiovasculaire et urinaire. Ces altérations se traduisent par une diminution de la fonction pulmonaire, des irritations buccales et nasales, des bronchoconstrictions, de la tachycardie, une augmentation de la pression sanguine, des anémies, des neuropathies, de la fatigue, des troubles de la vision, du sommeil et de l'élocution, des tremblements des mains (67). Certains métaux lourds (plomb, arsenic) ont des propriétés thiooprives, c'est-à-dire qu'ils ont une grande affinité pour la fonction thiol (SH) présente dans les protéines structurales et enzymatiques, et sont donc responsables d'atteintes métaboliques.

L'arsenic est un élément cancérogène pouvant provoquer des cancers de la peau, du poumon, du foie, de la vessie, des reins (79,82). Il peut aussi affecter le système nerveux et le système cardiovasculaire (54,76,83). Sa toxicité est principalement liée à son processus de métabolisation, avec une toxicité plus importante pour les arsénates As(V) que les arsénites As(III). Ces deux composés vont se transformer en arsenic trivalent, qui va se distribuer notamment dans des hépatocytes, et perturber la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) (80).

¹² Les émissions biogéniques se réfèrent aux émissions de composés volatils issus de la végétation et aux émissions d'oxydes d'azote provenant du sol.

Une toxicité aigüe du cadmium peut induire une gastro-entérite et des pneumonies chimiques, pouvant être mortelles. Cette toxicité se caractérise par une irritation pulmonaire, une dyspnée, une toux et une cyanose. L'exposition chronique au cadmium peut engendrer des cancers rénaux (58), pulmonaires (84) et de la prostate.

La toxicité au plomb, que l'on appelle saturnisme, affecte particulièrement le système nerveux central et périphérique, perturbant le développement neurocomportemental (54,58,67,79,81,84). Il peut aussi provoquer des troubles digestifs, des troubles rénaux, des anémies et une oligospermie (54,58,67,79).

La toxicité aigüe du nickel s'effectue en deux étapes. La première étape est immédiate (céphalées, vertiges, nausées, vomissements, insomnies) puis la seconde retardée (toux sèche, douleur de poitrine, dyspnée, sudation, tachycardie) correspondant à une pneumonie. Sa toxicité chronique peut provoquer des troubles respiratoires (bronchite chronique) et cardiovasculaires mais aussi des allergies cutanées comme une dermatite de contact (54,58,67,80,85).

La principale voie d'exposition de l'arsenic est l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés (60 à 90 % est absorbé dans le tractus gastro intestinal) et moins fréquemment l'inhalation (79,82,83). Bien que la voie cutanée soit négligeable, l'absorption par la peau de l'arsénite As(V) est convertit en arséniate As(III) cancérigène. La voie majeure d'absorption du cadmium est l'inhalation (74 % de ce métal déposé dans les poumons est absorbé) et la voie secondaire est l'ingestion d'aliments (80,81). Le plomb est l'élément qui comporte le plus de voies d'exposition. L'absorption se fait par voie digestive (ingestion d'eau de boissons issues de réseaux de distribution d'eau potable ou d'aliments) et par voie respiratoire (environ 35 % de particules inférieures dont le diamètre est inférieur à 0.5 μm pénètrent dans les poumons) (81). Le passage transcutané est relativement faible. La principale voie d'exposition au nickel est l'inhalation et dans une moindre mesure la voie digestive (77,85). Environ 20 à 30 % de ce composé inhalé est absorbé par le tractus gastro-intestinal (80).

Les valeurs limites pour ces quatre métaux lourds, en moyenne annuelle, pour la santé des humains sont définies à 6 ng/m^3 pour l'arsenic, 5 ng/m^3 pour le cadmium, 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le plomb et 20 ng/m^3 pour le nickel (76,86).

6. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont caractérisés par un grand groupe d'une centaine de composés organiques comprenant au moins deux cycles aromatiques (58,62). Seize HAP cancérigènes ou potentiellement cancérigènes (*Figure 39*) ont été considérés comme prioritaires par l'Union Européenne et le Centre Interprofessionnel Technique d'Etude de la Pollution Atmosphérique (58). Sur ces seize HAP, seulement la moitié sont réglementés dans l'air (77).

Le benzo[a]pyrène est une des molécules les plus toxiques du groupe. C'est le marqueur d'exposition totale aux HAP cancérigènes puisqu'il est le plus étudié, le plus connu et souvent présent dans les mélanges de HAP (62,80). Sa valeur limite est définie à 1 ng/m³ dans l'air en moyenne annuelle (76,86).

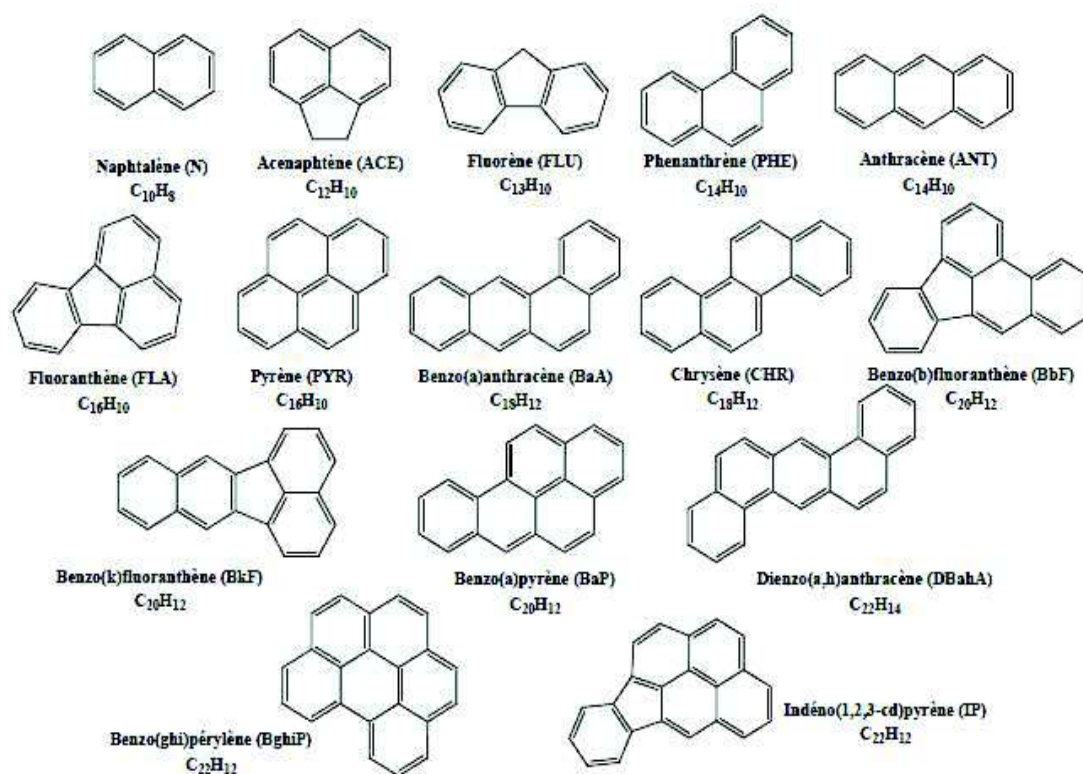


Figure 39 : Liste des seize HAP ciblés par l'US-EPA et l'Union Européenne (58)

6.1 Les sources de pollution

Les HAP proviennent de la combustion incomplète de la matière organique ou fossile ou alors sont générés par la pyrolyse¹³. Les sources anthropiques qui génèrent des HAP sont les systèmes de chauffage, la combustion du charbon par les centrales électriques, le trafic automobile et les incinérateurs de déchets (58,62,87,88). Les sources naturelles sont les incendies de forêts et les éruptions volcaniques (58). Dans l'air intérieur, les HAP sont émis par la fumée de tabac, les appareils de cuisson et le chauffage (gaz, bois et charbon) (62,87).

Le principal émetteur des HAP de 1990 à 2013 en France (Figure 40) (71) concerne le domaine résidentiel et tertiaire qui contribue à 74 % des émissions de HAP, notamment par la combustion du bois pour le chauffage. Cependant, la catégorie du transport reste dans les mêmes proportions d'émission des HAP du fait de la croissance du trafic routier et la hausse des véhicules à moteur diesel.

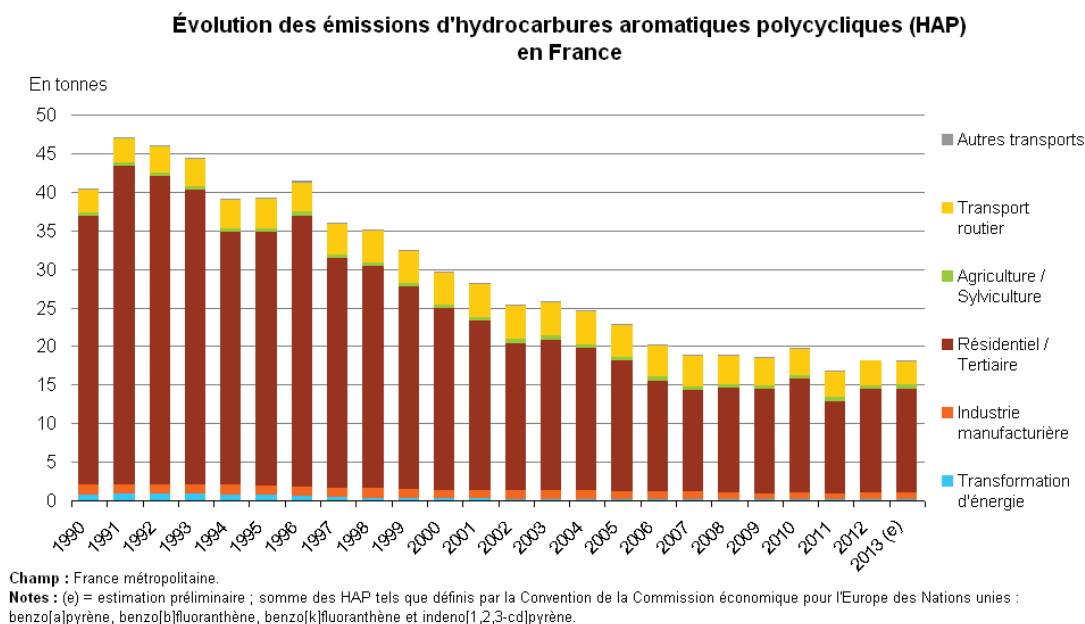


Figure 40 : Evolution des émissions des HAP en France de 1990 à 2013 (71)

¹³ La pyrolyse est une réaction chimique de décomposition thermique d'un corps organique en l'absence d'oxygène ou en atmosphère pauvre en oxygène.

6.2 Les effets sur la santé et les voies d'exposition

Les HAP peuvent provoquer de nombreux effets sur la santé humaine. Le CIRC (Centre de Recherche International sur le Cancer) classe les composés selon leur degré d'intensité de cancérogénicité (89) :

- Groupe 1 : agents cancérogènes (cancérogène avéré ou cancérogène certains).
- Groupe 2A : agents probablement cancérogènes.
- Groupe 2B : agents qui peuvent être cancérogènes (cancérogène possible).
- Groupe 3 : agents inclassables quant à leur cancérogénicité.
- Groupe 4 : agents probablement pas cancérogènes.

Les HAP sont des composés cancérogènes pour l'Homme appartenant aux groupes 1, 2A, 2B ou 3 selon le CIRC (87), mutagènes et génotoxiques (62). Ils affectent les systèmes cardiovasculaire et respiratoire chez les enfants notamment par augmentation du risque d'apparition de crises d'asthme et de problèmes bronchiques (62). Ils peuvent également induire des pathologies cutanées telles que des allergies (par une diminution de la réponse immunitaire dépendant de la dose) ou des irritations (79). Une toxicité sur la reproduction peut être observée induisant un faible poids de naissance pour l'enfant (88). Les HAP provoquent très fréquemment des cancers pulmonaires et de la vessie (62). L'apparition de cancer est liée à la formation d'adduits à l'ADN, puisque sans processus de réparation, ils s'accompagnent de mutations génétiques dans les tissus.

La plupart des HAP sont peu volatils, très peu solubles dans l'eau et ne s'évaporent pas facilement des matériaux qui les contiennent. Les voies majeures d'exposition sont la voie orale par l'ingestion d'aliments, la voie respiratoire via l'inhalation de poussière et de fumée de tabac, et la voie dermique par le toucher de matériaux contenant des HAP (87).

7. Les composés organiques volatils

Les composés organiques volatils (COV) reposent sur une grande diversité de substances chimiques comprenant au moins un élément carbone associé à des atomes d'hydrogène, d'oxygène, d'azote, de soufre, d'halogène, de phosphore, de silicium, de fluor (71,77,90)... Les COV sont des composés très volatils à température ambiante (90) c'est-à-dire qu'ils passent facilement de l'état liquide à l'état gazeux. Ils sont classés en différentes familles (Figure 41) selon leur formule chimique, dont chacune possède des propriétés communes mais des toxicités souvent différentes (91).

Le plus nocif pour les humains est le benzène, C_6H_6 . C'est un liquide incolore, volatil, liposoluble, hautement inflammable avec une odeur caractéristique (62). Sa valeur limite est de $5 \mu g/m^3$ en moyenne annuelle (76,92).

Famille chimique	Nom usuel	Nom IUPAC *	N° CAS **	Formule brute	Pression de vapeur saturante (Pa à 20°C)	Apparence
Alcane	éthane	éthane	74-84-0	C_2H_6	$3,85 \cdot 10^6$	Gaz incolore, inodore
	n-hexane	n-hexane	110-54-3	C_6H_{14}	$1,6 \cdot 10^4$	Liquide incolore, odeur caractéristique
Alcène	éthylène	éthène	74-85-1	C_2H_4	$8,1 \cdot 10^6$	Gaz incolore, odeur caractéristique
	propylène	propène	115-07-1	C_3H_6	$1,16 \cdot 10^6$	Gaz incolore
	1,3-butadiène	1,3-butadiène	106-99-0	C_4H_6		Gaz incolore
Alcyne	acétylène	éthyne	74-86-2	C_2H_2	$4,5 \cdot 10^6$	Gaz incolore, inodore
Alcools	methanol	méthanol	67-56-1	CH_3O	$1,23 \cdot 10^4$	Liquide incolore, odeur agréable
	éthylène glycol	éthane-1,2-diol	107-21-1	$C_2H_4O_2$	7	Liquide incolore
	propylène glycol	propane-1,2-diol	57-55-6	$C_3H_8O_2$	10,6	Liquide incolore, inodore
Dérivés aminés	éthylamine	éthylamine	75-04-7	C_2H_7N	$1,17 \cdot 10^5$	Gaz incolore, forte odeur
Dérivés nitrés	2-nitropropane	2-nitropropane	79-46-9	$C_3H_7NO_2$	$1,73 \cdot 10^3$	Liquide incolore, odeur agréable
Hydrocarbures halogénés	dichlorométhane	dichlorométhane	75-09-2	CH_2Cl_2	$4,65 \cdot 10^4$	Liquide incolore, odeur étherée
	trichlorométhane	trichlorométhane	67-66-3	$CHCl_3$	$2,13 \cdot 10^4$	Liquide incolore, odeur étherée
	trichloroéthylène	trichloroéthylène	79-01-6	C_2HCl_3	$8,6 \cdot 10^3$	Liquide incolore, odeur douce
	tétrachloroéthylène	tétrachloroéthylène	127-18-4	C_2Cl_4	$1,9 \cdot 10^3$	Liquide incolore, odeur caractéristique
Hydrocarbures aromatiques	benzène	benzène	71-43-2	C_6H_6	$9,97 \cdot 10^3$	Liquide incolore, odeur aromatique
	toluène	méthylbenzène	108-88-3	C_7H_8	$3,8 \cdot 10^3$	Liquide incolore, odeur caractéristique
	o-xylène	1,2-diméthylbenzène	95-47-6	C_8H_{10}	663	Liquide incolore, odeur caractéristique
	éthylbenzène	éthylbenzène	100-41-4	C_8H_{10}	900	Liquide incolore, odeur aromatique
Aldéhydes	formaldéhyde	méthanal	50-00-0	CH_2O	$4,4 \cdot 10^3$	Gaz incolore, odeur piquante
	acétaldéhyde	éthanal	75-07-0	C_2H_4O	$1,01 \cdot 10^3$	Liquide incolore, odeur fruitée
Cétones	acétone	2-propanone	67-64-1	C_3H_6O	$2,4 \cdot 10^4$	Liquide incolore, odeur suave
Éthers	éther éthylique	éther diéthylique	60-29-7	$C_4H_{10}O$	$5,89 \cdot 10^4$	Liquide incolore, odeur sucrée piquante
	éthylène glycol n-butyl éther (EGBE)	2-butoxyéthanol	111-76-2	$C_8H_{18}O_2$	100	Liquide incolore, odeur étherée
Esters	acétate de méthyle	éthanoate de méthyle	79-20-9	$C_3H_6O_2$	$2,17 \cdot 10^4$	Liquide incolore, odeur fruitée

* IUPAC = nomenclature de référence, développée par l'International Union of Pure and Applied Chemistry

** n° CAS = numéro d'enregistrement auprès du Chemical Abstracts Service, une division de l'American Chemical Society. Cette numérotation sert de référence en chimie.

Source : Fiches toxicologiques de l'INERIS et de l'INRS

Figure 41 : Familles chimiques et propriétés des COV (91)

7.1 Les sources de pollution

Les COV proviennent à 90 % de sources naturelles (incendies de forêts et éruptions volcaniques). Les sources anthropiques du benzène sont représentées par le trafic routier (combustion de carburant) et les stations de pétrole (62). Le benzène de l'air intérieur provient de l'air atmosphérique mais aussi de la fumée de tabac, des matériaux de construction, du mobilier, des garages attenants, des appareils de chauffage et de cuisson, des solvants stockés (vernis, colles, peintures) et d'autres activités humaines (62,71,84).

Les deux principaux émetteurs de benzène en France de 2000 à 2012 (Figure 42) (71) sont le secteur résidentiel et tertiaire qui contribue à 42 % des émissions, notamment par l'utilisation de solvants à usage domestique ; puis l'industrie manufacturière (36 %) due à l'utilisation de la peinture. Les émissions ont chuté d'environ 75 % depuis 1990 grâce à la diminution des émissions par les transports routiers et de la transformation d'énergie. L'apparition du pot catalytique et l'augmentation des véhicules à moteur diesel ont joué un rôle important dans cette diminution.

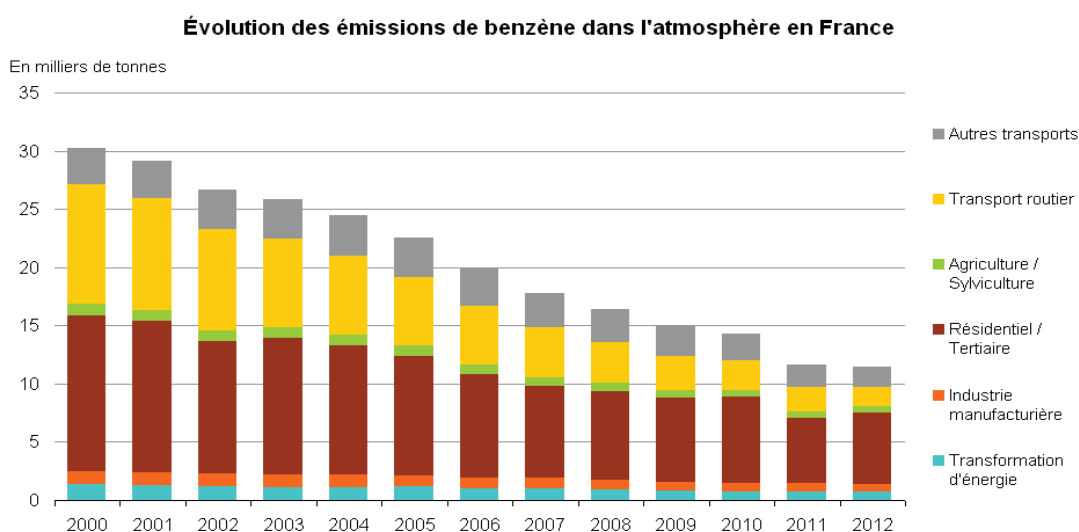


Figure 42 : Evolution des émissions de benzène en France de 2000 à 2012 (71)

7.2 Les effets sur la santé et les voies d'exposition

L'inhalation est la principale voie d'exposition au benzène (50 % de la quantité inhalée est absorbée). Les voies dermique et digestive restent une source secondaire d'exposition (80,84). Le benzène est à la fois cancérogène pour l'Homme (Groupe I selon CIRC), génotoxique et hématotoxique. Par son effet sur le système nerveux, il peut entraîner des nausées, des céphalées, des insomnies, des vertiges (54,62). La dépression de la moelle osseuse est un des signes de la toxicité chronique du benzène. La production de métabolites est responsable d'un stress oxydatif par la génération d'espèces réactives de l'oxygène altérant l'ADN. Les troubles hématopoïétiques lors d'une intoxication chronique au benzène sont appelés benzénisme. Ils peuvent provoquer une anémie aplasique (pouvant évoluer en syndrome myéloprolifératif) ou une leucémie (leucémie aigüe myéloïde) (62,84).

8. L'ozone

L'ozone O₃ est un gaz oxydant, à forte odeur, irritant et très réactif. Son rôle fondamental est d'être un filtre naturel en protégeant les organismes vivants des rayons ultraviolets, dans la haute atmosphère de la Terre (stratosphère) (93–95). Au niveau de la troposphère¹⁴, l'ozone est considéré comme un polluant secondaire toxique ayant des effets néfastes sur la santé des humains (93–95). C'est un polluant qui réagit rapidement avec un grand nombre de molécules cibles (95).

8.1 Les sources de pollution

L'ozone est formé dans l'atmosphère à partir de réactions photochimiques sous l'effet du rayonnement solaire et en présence de polluants précurseurs tels que les oxydes d'azote, le méthane, les COV et le monoxyde de carbone (71,75,76). L'absorption des rayons ultraviolets sur le NO₂ permet la formation d'oxygène atomique (O) et la libération du monoxyde d'azote (NO). Cet atome d'oxygène (O) se lie à l'oxygène atmosphérique pour former l'ozone. Une partie de l'ozone produit va oxyder les COV dans l'atmosphère. Ils vont régénérer le NO₂ à partir du NO libéré précédemment et permettre au cycle de production de l'ozone de recommencer (*Figure 43*) (96).

¹⁴ La troposphère se définit par la couche de l'atmosphère située entre le sol et 7 à 12 kms d'altitude.

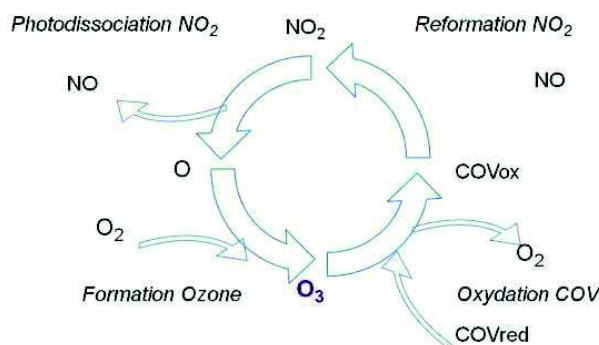


Figure 43 : Le cycle de formation de l'ozone troposphérique (96)

L'ozone est présent naturellement dans des zones éloignées d'activités humaines (97). Les conditions climatiques, telles qu'un temps chaud et ensoleillé, favorisent la formation de l'ozone, du fait de sa relation directe avec les rayonnements solaires (94). Les pics de pollution à l'ozone surviennent majoritairement pendant l'été (notamment en période de canicule), lors des phénomènes anticycloniques calmes, ensoleillés et chauds avec peu ou pas de vent.

8.2 Les effets sur la santé et les voies d'exposition

La voie majeure d'exposition à l'ozone est la respiration (80,98). Cette exposition induit le plus souvent les trois symptômes suivants : une toux non productive et persistante, un inconfort thoracique persistant et une dyspnée (80). À court terme, l'ozone est associé à des effets cardiopulmonaires (déclenchement de crises d'asthme et diminution de la fonction pulmonaire) (99). Des irritations buccales, nasales et oculaires sont également observées (97). Une exposition chronique diminue les fonctions pulmonaires et induit une hyperréactivité bronchique (54,67). On observe également une augmentation de la morbidité et de la mortalité dues aux maladies cardiovasculaires et respiratoires (94), notamment pour des personnes prédisposées aux maladies chroniques.

Les effets néfastes de l'ozone sur l'Homme sont liés à son pouvoir oxydant (100). L'oxydation des biomolécules présentes dans le système respiratoire favorise la stimulation de cellules épithéliales et de macrophages libérant des médiateurs de l'inflammation. Dès lors que les cellules inflammatoires sont activées, elles vont être à l'origine d'une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène. Sa valeur limite est de 120 µg/m³ sur une moyenne de huit heures en maximum journalier (71,76).

D. Les mécanismes d'action du vieillissement cutané par la pollution environnementale

Les trois principaux mécanismes d'action du vieillissement cutané par la pollution environnementale sont la génération d'espèces réactives de l'oxygène, le raccourcissement des télomères et l'activation du récepteur aux hydrocarbures aromatiques (RAh) (Figure 44) (38).

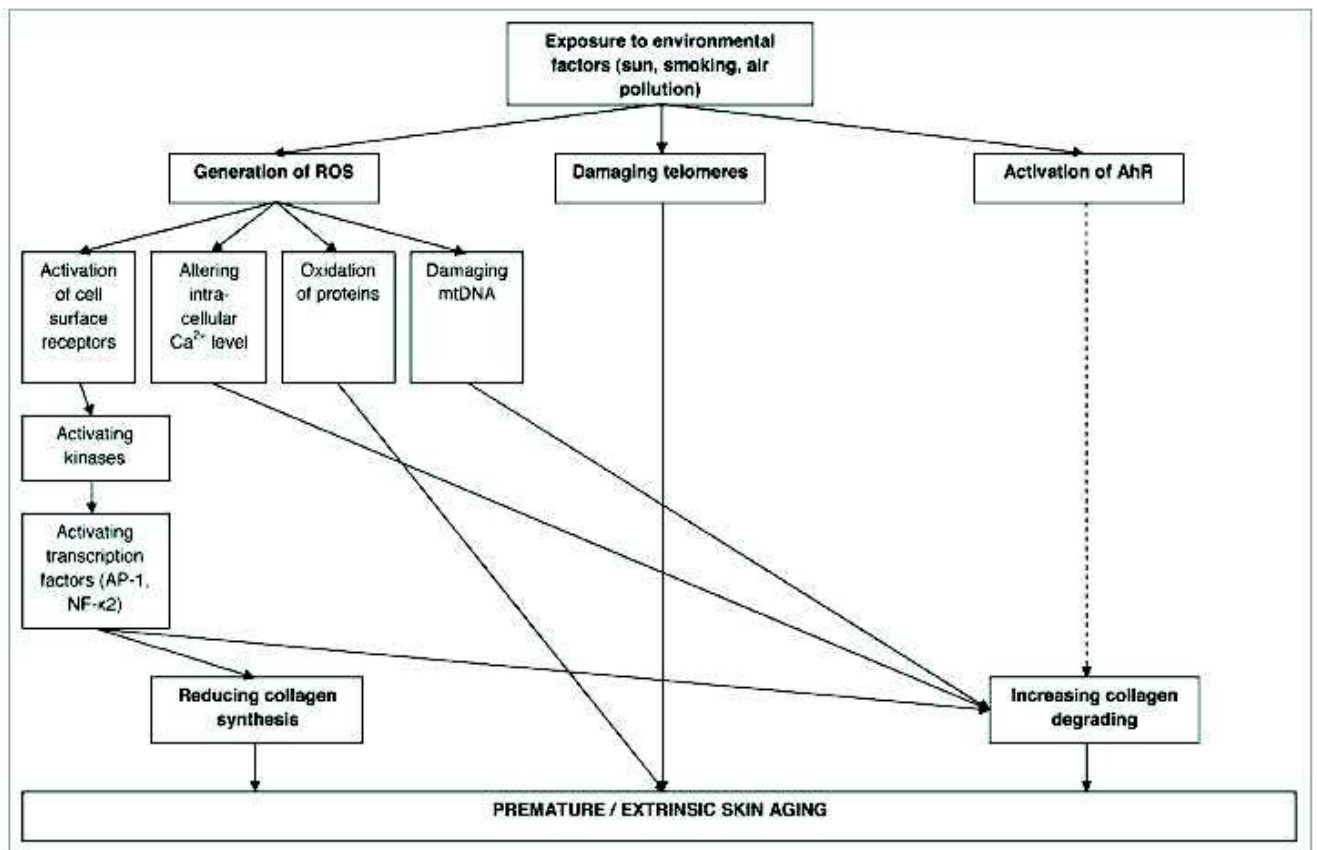


Figure 44 : Mécanismes d'action du vieillissement cutané par la pollution de l'air (38)

1. Le stress oxydant

Le dioxygène O_2 est un élément fondamental pour les organismes multicellulaires puisqu'il génère de l'énergie en oxydant de la matière organique. Pendant l'utilisation cellulaire de l' O_2 , des métabolites toxiques appelés espèces réactives de l'oxygène peuvent apparaître.

La peau est directement exposée aux rayonnements solaires, aux polluants environnementaux capables d'induire la génération de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène de notre organisme (101,102). Les radicaux libres sont des molécules ou atomes caractérisés par la présence d'un ou plusieurs électrons non appariés sur la couche externe. Ils sont représentés sous la forme R^\bullet . Ils sont produits par différents mécanismes afin de détruire des bactéries au sein de macrophages ou pour réguler des fonctions cellulaires létales (apoptose). La génération de radicaux libres s'intensifie avec la respiration, lors de désordres inflammatoires ou nutritionnels (carence d'antioxydants) avec l'âge (4).

Les radicaux libres les plus importants sont l'hydroxyle ($^\bullet OH$), le superoxyde ($O_2^{\bullet -}$), l'oxyde nitrique (NO^\bullet), le peroxy (RO_2^\bullet) et le thiol (RS^\bullet). Les ERO incluent les radicaux libres et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'oxygène singulet (1O_2), l'ozone, le peroxyde nitrite ($ONOO^-$) et l'acide hypochloreux ($HOCl$) (Figure 45).

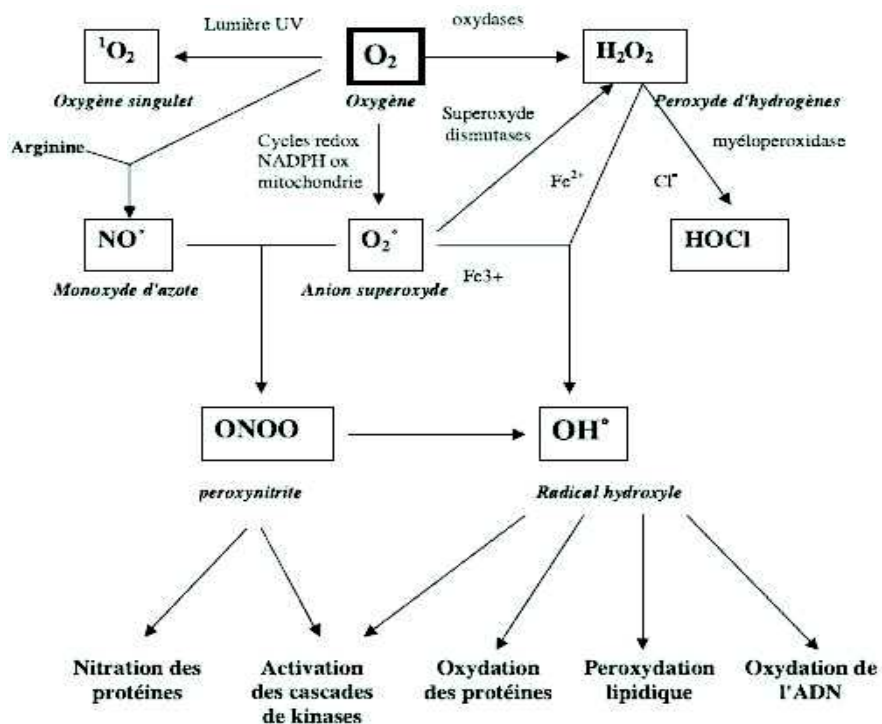


Figure 45 : Origine des différents radicaux libres et ERO (103)

$O_2^{\bullet-}$ est généré par une réduction d' O_2 dans les mitochondries par l'action de la NADPH oxydase ou la xanthine oxydase. Le radical superoxyde est un agent dans l'action bactéricide des phagocytes et un médiateur nuisible dans l'inflammation. $O_2^{\bullet-}$ peut ensuite soit se dismuter en H_2O_2 et O_2 (réaction catalysée par le superoxyde dismutase), soit réagir avec NO^{\bullet} pour former $ONOO^-$ (oxydant puissant) ou soit réduire les ions de métaux de transition. H_2O_2 , en présence d'ions métalliques, va se transformer en radical $^{\bullet}OH$, l'une des espèces les plus oxydantes.

Les ERO sont formées et dégradées par tous les organismes aérobies. On parle de stress oxydant ou stress oxydatif quand il se produit un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités anti-oxydantes d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire (101) pouvant provoquer une peroxydation lipidique¹⁵, une oxydation des protéines, des cassures de brin d'ADN et modifications de bases (104). Le stress oxydatif est le mécanisme qui agit le plus sur le vieillissement cutané.

1.1 Les effets des espèces réactives de l'oxygène

Dans les kératinocytes et les fibroblastes dermiques, les ERO sont connues pour activer des voies de signalisation médiées par des récepteurs de facteurs de croissance et de cytokines (EGF, $TNF-\alpha$) (*Figures 46 et 47*) (105,106). Cette activation va déclencher des cascades de signalisation aboutissant à la dégradation des composants de la MEC.

La voie de signalisation MAPK (Mitogen-activated proteine Kinases) est responsable de l'activation des facteurs de transcription AP-1 et NF- κ B (Nuclear factor kappa B) qui, à leur tour, vont réguler l'expression des MMP.

JNK (c-Jun N-terminal Kinases) induit, via les facteurs c-Jun et c-Fos, l'activation d'AP-1. Celui-ci conduit à une diminution de la synthèse de collagène et une augmentation de la dégradation des fibres de collagène par l'activation des MMP-1, MMP-3 et MMP-9. La perte de collagène favorise l'apparition d'une peau vieillissante (rides et relâchement cutané) et une diminution de l'hydratation de la peau.

¹⁵ La peroxydation lipidique définit tous les lipides contenant des acides gras insaturés : l'oxygène singulet se fixe directement sur les doubles liaisons de l'acide gras pour donner des hydroperoxydes instables responsables de la diminution de la fluidité membranaire.

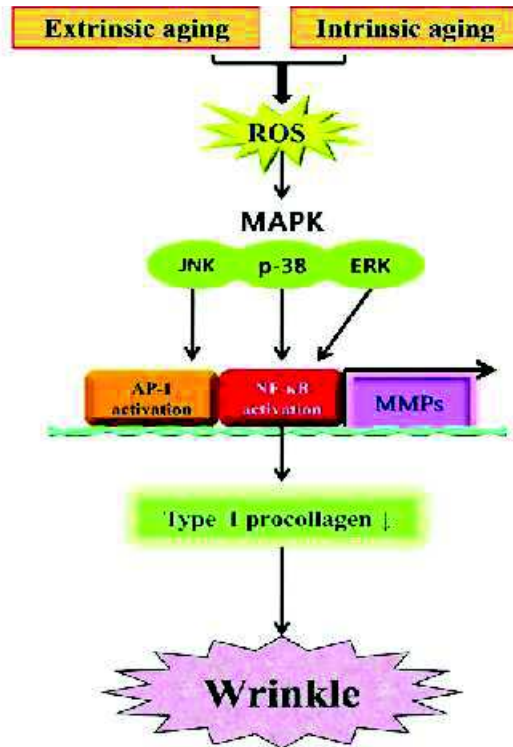


Figure 46 : Mécanismes de formation des rides induites par les ERO (106)

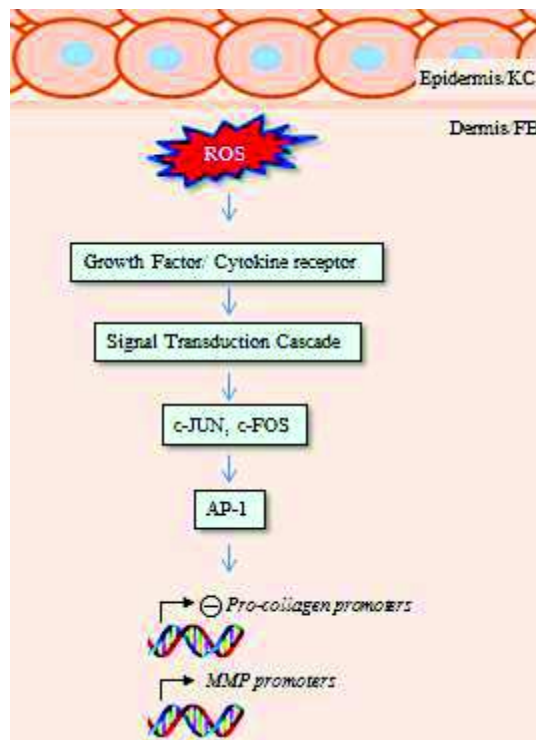


Figure 47 : Voies de signalisation des ERO contribuant au vieillissement cutané (105)

Les voies MAPK p38 ou ERK (extracellular signal-regulated Kinases) induisent l'expression du facteur de transcription NF- κ B conduisant à l'activation de la cyclo-oxygénase COX-2, jouant un rôle dans l'inflammation. L'activation du NF- κ B entraîne la production de MMP et de cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-8) qui attirent les macrophages et les monocytes. Les cellules activées peuvent produire $^1\text{O}_2$ et NO via la voie de l'oxyde nitrique synthase (iNOS). Ce mécanisme contribue à la production d'ERO, ce qui augmente le stress oxydatif dans la peau affectée (105).

La première et principale source des ERO (*Figure 48*) provient des mitochondries. Celle-ci joue un rôle fondamental dans le vieillissement cutané tandis que la deuxième source (*Figure 48*), non mitochondriale, (NADPH oxydase par exemple) a un rôle dans la pathogénèse des maladies liées à l'âge.

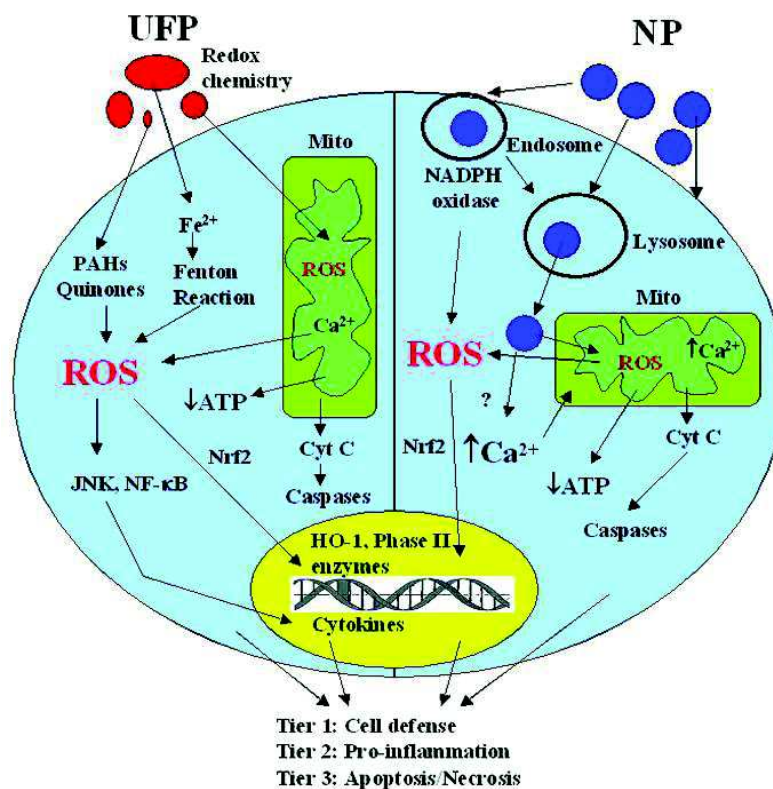


Figure 48 : Sources de production des ERO (107)

1.2 Le rôle des mitochondries

Les mitochondries permettent la production d'énergie. C'est au niveau de la chaîne de transport d'électrons (membrane interne mitochondriale) que s'effectue la réduction de l'oxygène en eau impliquant la formation d'ATP. Cette chaîne de transport est responsable de la formation des ERO.

Les électrons sont introduits dans les complexes I et II de la chaîne de transport via les enzymes NADH et FADH₂, respectivement, puis transféré aux complexes III et IV. Dans ce dernier complexe, 2 à 5 % des électrons fuient la réaction puis réagissent avec l'O₂ pour intégrer les complexes I et III et permettre la production d'anion superoxyde (108,109). De plus, le monoxyde d'azote synthase mitochondrial produit du monoxyde d'azote qui peut se lier avec le superoxyde pour former le peroxynitrite, une espèce réactive de l'oxygène puissante impliquée dans la peroxydation lipidique (105,110).

Les mitochondries sont à la fois producteurs et cibles des ERO (*Figure 49*) (111). Une accumulation de mutations somatiques induites par les ERO conduit à des dommages d'ADN mitochondrial et de ses enzymes constitutives ainsi qu'à une diminution de la phosphorylation oxydative (112). Ce dysfonctionnement mitochondrial déclenche une surproduction d'ERO (113). Ce cercle vicieux se traduit par un épuisement d'énergie dans la cellule induisant une mort cellulaire favorisant le processus de vieillissement.

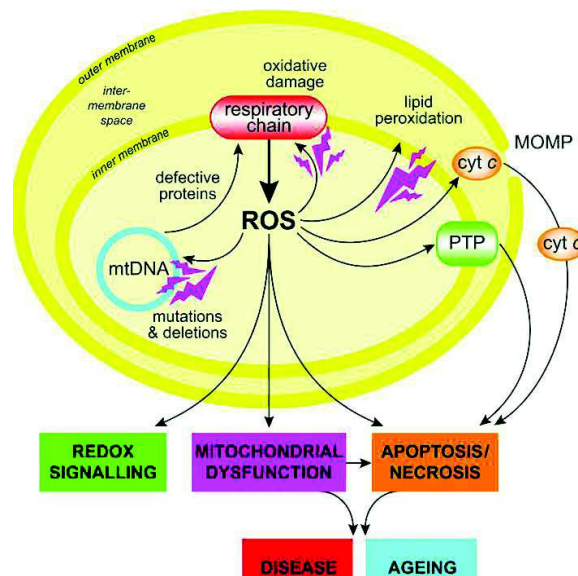
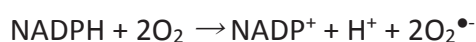


Figure 49 : La mitochondrie : production et cible d'ERO contribuant au vieillissement (111)

1.3 Le rôle de la NADPH oxydase

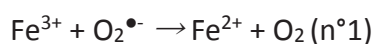
Une autre source importante d'ERO concerne la NADPH oxydase, générée directement par les cellules phagocytaires et les cellules endothéliales. Son rôle est fondamental dans la genèse de la réponse inflammatoire. Les nanoparticules peuvent être absorbées dans des cellules par endocytose permettant la formation d'endosomes puis favorisant l'activation de l'enzyme NADPH oxydase (*Figure 48*) (103,107). Cette enzyme permet d'utiliser l'oxygène moléculaire pour produire de fortes quantités d'anions superoxydes dans la membrane cellulaire.



Après une cascade de fusion et fission, les endosomes vont fusionner avec des lysosomes. Les nanoparticules vont se détacher de ce complexe et interagir avec des mitochondries. Relargué dans le réticulum endoplasmique, l'ion calcium Ca^{2+} se concentre dans la matrice mitochondriale où il bloque la chaîne de transport des électrons, ce qui entraîne une production d'ERO.

1.4 Le rôle des ions métalliques

La réaction de l'oxygène avec des ions fer contribue, en outre, à la formation des ERO dans le cytosol et les organites cellulaires (*Figure 48*) (108). L'effet toxique des ions fer repose sur la réaction (n°1) d' $\text{O}_2^{\bullet-}$ avec le fer ferrique entraînant la formation de fer ferreux. La dégradation d' H_2O_2 est catalysée par un ion ferreux Fe^{2+} pour générer la formation de $\bullet\text{OH}$ par l'intermédiaire de la réaction de Fenton (n°2). La réaction d'Haber Weiss (n°3), supporte la notion que les ions métalliques jouent un rôle prépondérant dans la formation du radical hydroxyle.



1.5 Le rôle du protéasome

Un autre mécanisme par lequel le stress oxydatif affecte le vieillissement cutané concerne la diminution de la fonction du protéasome c'est-à-dire la dégradation des protéines endommagées. La diminution d'activité du protéasome est accompagnée par la diminution de l'expression de sous unités régulatrices dans les fibroblastes dermiques humains (114).

La restauration du niveau normal de l'activité du protéasome a diminué la gravité des marqueurs du vieillissement des fibroblastes pour des volontaires âgés (114). Ce résultat suggère que le dysfonctionnement du protéasome est assimilé au vieillissement de la peau.

1.6 Le rôle des peroxysomes

Les peroxysomes sont des organites cellulaires et sont les seuls, avec les mitochondries et le réticulum endoplasmique, à consommer de l'O₂. Ils sont impliqués dans l'oxydation des acides gras. Ses enzymes, les oxydoréductases sont impliquées dans la production de H₂O₂ (115). Le radical hydroxyle formé, via la réaction de Fenton, va augmenter la capacité de destruction du métabolisme du peroxysome.

2. Le raccourcissement des télomères

Les télomères sont des ribonucléoprotéines coiffant l'extrémité des chromosomes linéaires. Ils protègent contre la dégradation et la fusion, par leurs extrémités, pour préserver le matériel génétique et assurer la stabilité du génome (116). Les télomères humains sont composés de séquences répétées de TTAGGG.

Lors de la réplication de l'ADN sur le brin retardé, l'ADN polymérase ne peut pas reproduire complètement le brin d'ADN. Dès lors que les télomères atteignent une longueur critique (limite de Hayflick), à chaque mitose, des fusions sont formées et l'instabilité génomique augmente (116). La perte d'ADN provoque le vieillissement cellulaire et la sénescence répllicative. La longueur des télomères nécessite d'être maintenue par une enzyme, appelée télomérase. Elle permet de rétablir les pertes d'ADN télomérique, engendrées par le renouvellement cellulaire, aux extrémités des chromosomes.

La télomérase est une ribonucléoprotéine contenant une matrice d'ARN et une transcriptase inverse. Son activité peut être détectée dans des tissus somatiques y compris les leucocytes du sang. Cependant, à l'état basal, l'activité de cette enzyme est très faible dans les tissus épidermiques et hématopoïétiques. La perte d'ADN télomérique due à l'âge est identique dans les kératinocytes et les fibroblastes (ces derniers n'ayant pas de télomérase). Au niveau du derme, cette perte de télomère leucocytaire implique un blocage des fibroblastes dermiques sénescents, puis une incapacité, pour ces derniers, à jouer leur rôle de prolifération et synthèse de la MEC (47).

L'exposition des matières particulaires (*Figure 50*) stimulent la production d'ERO à la surface des particules via la réaction de Fenton. Du fait de la haute teneur en guanine dans les séquences répétées des télomères, ceux-ci sont sensibles aux dommages de l'ADN dans les fibroblastes portés par le stress oxydatif. De plus, l'ADN télomérique est déficient dans la réparation des cassures du simple brin généré par les dommages oxydatifs à l'ADN. Ces deux conséquences sont associées à l'augmentation de la production du gène p53 altérant les fonctions mitochondriales, ce qui accélère le vieillissement cellulaire. En condition normale, des taux élevés en sirtuin SIRT1, jouent un rôle central dans l'expression de la biogénèse mitochondriale et réduisent la production de p53. Or, les dommages et le raccourcissement des télomères ont été associés à la suppression de SIRT1. Ceci augmente la production de p53 et favorise le vieillissement cutané.

Par ailleurs, les matières particulaires ont des effets directs sur les mitochondries en altérant leur fonctionnement amenant à une production d'ERO mitochondriale. Ceci va procurer un raccourcissement des télomères et induire à nouveau la cascade de la voie p53.

Par conséquent, ces mécanismes sont le reflet d'une relation étroite entre la mitochondrie et le rôle des télomères dans la physiologie du vieillissement affectée par l'exposition aux matières particulaires.

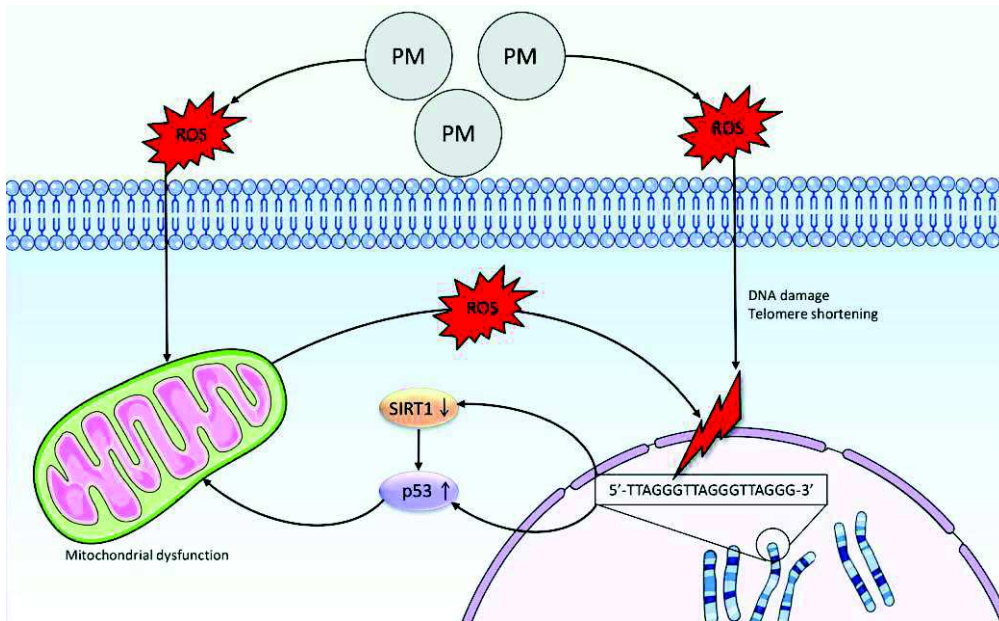


Figure 50 : Mécanismes d'action par lequel la pollution de l'air altère la physiologie du vieillissement (116)

3. L'activation du récepteur aux hydrocarbures aromatiques

Le récepteur aux hydrocarbures aromatiques (RAh), (Figure 51) est un facteur de transcription activé par la fixation de ligands, situé dans de nombreuses cellules de la peau comme les kératinocytes, les fibroblastes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans (117). L'un de ses rôles au niveau de la peau serait la détection des modifications environnementales pour permettre le maintien de l'intégrité de la peau. Dans son état inactif, il fait partie d'un complexe multi protéique cytosolique constitué de protéines chaperonnes. Après fixation d'un ligand sur le RAh, le complexe se dissocie. Ensuite, il y a translocation nucléaire aboutissant à une stimulation de l'expression de gènes, présentant dans leur promoteur, des séquences spécifiques appelées éléments de réponse aux xénobiotiques (XRE). Les altérations d'expression de ces gènes sont à l'origine de modifications biologiques de la peau. Le RAh peut interagir avec plusieurs molécules de signalisation, dont le NF-κB, augmentant ainsi le nombre de possibilités de modifications biologiques. Le RAh peut être activé à la fois par l'exposition aux rayonnements solaires et par la pollution, notamment les HAP (118).

Les UVB vont interagir avec ce récepteur via une réaction mettant en jeu la formation d'un photo-produit dérivé du tryptophane, le 6-Formylindolo (3,2-b) carbazole (ou FICZ, ligand puissant), dans le cytosol des kératinocytes humains. Il agit comme un chromophore pour absorber l'énergie des UVB (117). Après fixation du ligand, une protéine chaperonne (c-Src kinase) va se lier au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il va ensuite activer la voie de signalisation MAPK permettant l'activation des facteurs de transcription AP-1 et NF- κ B. Ceux-ci vont par la suite activer l'expression des MMP (106), capable d'initier la dégradation et la désorganisation des fibres de collagène dans le derme (119). Les MMP sont des biomarqueurs majeurs dans la formation de rides induites par les UVB, l'inflammation de la peau et la perte de volume cutané.

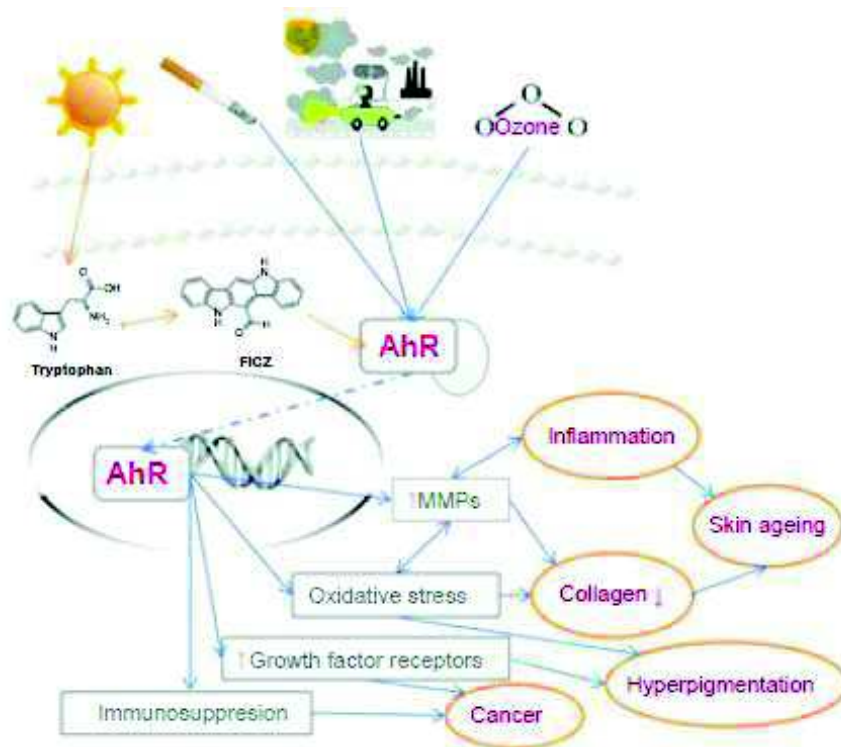


Figure 51 : Activation du récepteur RAh par les facteurs environnementaux (117)

E. L'influence des polluants sur le vieillissement cutané

1. Les matières particulaires

Les matières particulaires induisent un stress oxydatif par la génération d'espèces réactives de l'oxygène. Les PM_{2.5} intensifient la production d'ERO intracellulaire (O₂^{•-} et OH[•]) suivie par une activation des voies JNK, ERK, p38 MAPK et NF-κB (120). Ceci induit une augmentation des MMP (MMP-1, MMP-2 et MMP-9) provoquant une dégradation du collagène. De même, l'exposition aux matières particulaires induit un stress oxydatif via la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF-α, IL-1α et IL-8. Ces deux processus mènent au vieillissement cutané (121).

Une association positive entre l'exposition aux particules et le nombre de copie d'ADN mitochondrial semblerait être le résultat d'une réponse cellulaire à l'augmentation du stress oxydatif provoquée par l'exposition aux PM₁₀ (122). La croissance abondante des mitochondries dysfonctionnelles provoque la production en excès d'espèces réactives de l'oxygène et d'autres dommages oxydatifs pouvant déclencher la sénescence cellulaire.

Les concentrations en PM₁₀ et les particules émises par le trafic automobile sont associées à une légère augmentation des rides au niveau des plis naso-labiaux (50). Il y a également une association entre l'exposition des particules en suspension et le vieillissement cutané extrinsèque, principalement par la formation de taches pigmentaires (50). Celles-ci sont la caractéristique principale de vieillissement cutané prématuré chez les peaux asiatiques (52). De plus, les peaux claires sont associées à moins de taches pigmentaires, de rides et d'élastose mais à plus de télangiectasie que les peaux foncées.

Une exposition à court terme des matières particulaires est associée à une augmentation de la longueur des télomères sanguins, ce qui est conforme au rôle des télomères au cours de réactions inflammatoires (123). Cependant, des expositions à long terme, liées au processus de stress oxydatif et d'inflammation à travers l'effet des matières particulaires, peuvent raccourcir la longueur de télomères et accélérer le vieillissement cutané.

2. Le dioxyde d'azote

L'exposition au dioxyde d'azote est significativement associée à la formation de taches pigmentaires sur les joues dans les populations Allemandes et Chinoises, notamment chez les femmes de plus de 50 ans (124). Une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 est associée à une augmentation de 25 % de taches pigmentaires sur les joues chez les femmes Allemandes et 24 % chez les femmes Chinoises. Les particules et les composants gazeux de la pollution de l'air générés par le trafic routier peuvent contribuer au processus de vieillissement prématuré cutané chez les caucasiens et asiatiques (125). Cependant, aucune étude n'a démontré le mécanisme d'action de l'exposition de NO_2 sur le vieillissement prématuré de la peau.

3. L'arsenic

L'arsenic provoque des cancers de la peau par l'induction d'ERO. Ce composé altère l'intégrité de la mitochondrie amenant à l'inactivation des enzymes mitochondriales. L'interaction de l'arsenic avec le glutathion (antioxydant) conduit à des altérations de la fonction biologique. Le glutathion joue un rôle important dans la réduction enzymatique de l'arsénite As(V) à l'arséniate As(III) , l'arsenic agit comme donneur d'électrons à partir de la chaîne respiratoire.

Le potentiel cancérigène de l'arsenic est attribué au diméthylarsine (une forme d'arsénite As(V)) qui réagit avec O_2 pour former un radical $(\text{CH}_3)_2\text{As}$ et des anions superoxydes. Ce radical ajoute une molécule d' O_2 pour se transformer en radical $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}^\cdot$. Le radical hydroxyle se forme ensuite par le biais d'ions fer. L'exposition à ces radicaux libres conduit à des dommages de l'ADN (cassure du brin) dans de nombreuses lignées cellulaires telles que les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules dendritiques et les fibroblastes (126).

L'arsenic qui a tendance à se lier au groupe thiol (-SH), définit les kératinocytes épidermiques comme une cible sensible lors de la toxicité induite par l'arsenic. En effet, l'arsenic modifie le processus de différenciation des kératinocytes, induit l'apoptose et améliore la prolifération des kératinocytes en induisant les facteurs de croissance $\text{TGF-}\beta$ et $\text{EGF-}\beta$. La toxicité de l'arsenic se caractérise par une hyperpigmentation et une hyperkératose, signes cliniques du vieillissement cutané (127).

4. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les principales voies d'activation métabolique du HAP sont la production d'époxydes et diols catalysés par le cytochrome P450 conduisant à la formation d'adduits d'ADN et la formation de quinones redox-actifs.

Les HAP font partie des principaux acteurs de la production d'ERO. L'élimination des HAP (*Figure 52*) (128) est induite par une oxydation enzymatique en lien avec les enzymes cytochromes P450. Le cytochrome P1A1 est impliqué dans l'activation métabolique du benzo(a)pyrène (B(a)P), en intermédiaires époxydes, pouvant provoquer des effets cancérigènes chez l'Homme. Il va ensuite se transformer en B(a)P-7-8-oxyde qui grâce à l'hydratation en époxyde, va être métabolisé en B(a)P-trans-7-8-dihydrodiol. Ce dernier, sous l'action de la dihydrodiol déshydrogénase se transforme en catéchol puis en ortho-quinone après une réaction redox. Cette ortho-quinone va libérer des ERO et favoriser la peroxydation des lipides, contribuant au stress oxydatif.

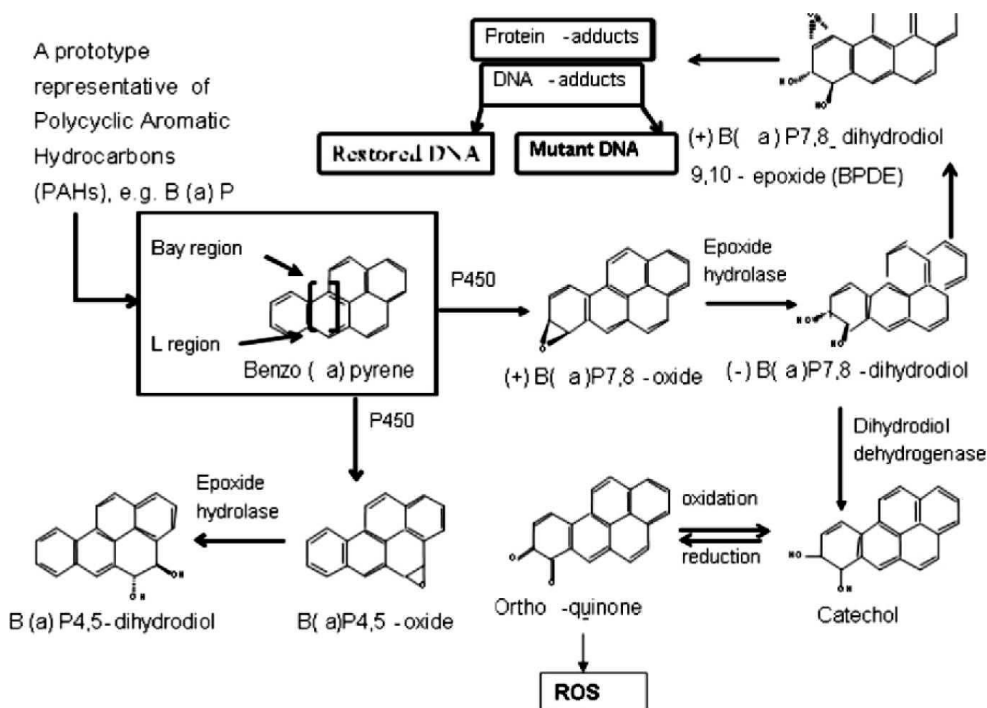


Figure 52 : Voies métaboliques du benzo[a]pyrène (128)

La peau humaine est exposée à des ligands de haute affinité pour le RAh présents dans l'air pollué. Les HAP sont des puissants ligands pour ce récepteur. Ces polluants sont très lipophiles et sont donc capables de pénétrer facilement la peau (125).

Une exposition prolongée aux UV et/ou aux HAP (*Figure 53*) (118) altère les structures moléculaires dans les kératinocytes et les fibroblastes. Ceux-ci vont sécréter des facteurs solubles qui vont stimuler la maturation, la prolifération et l'activation de mélanocytes. L'exposition des kératinocytes humains aux HAP provoque une réponse de l'expression des gènes de pigmentation tels que la pro-opiomélanocortine. De plus, l'activation du RAh par les mélanocytes et les kératinocytes contribue à la prolifération et la synthèse de mélanine dans les mélanocytes. Ces différents mécanismes associés favorisent la formation de taches pigmentaires, signes de vieillissement prématuré cutané.

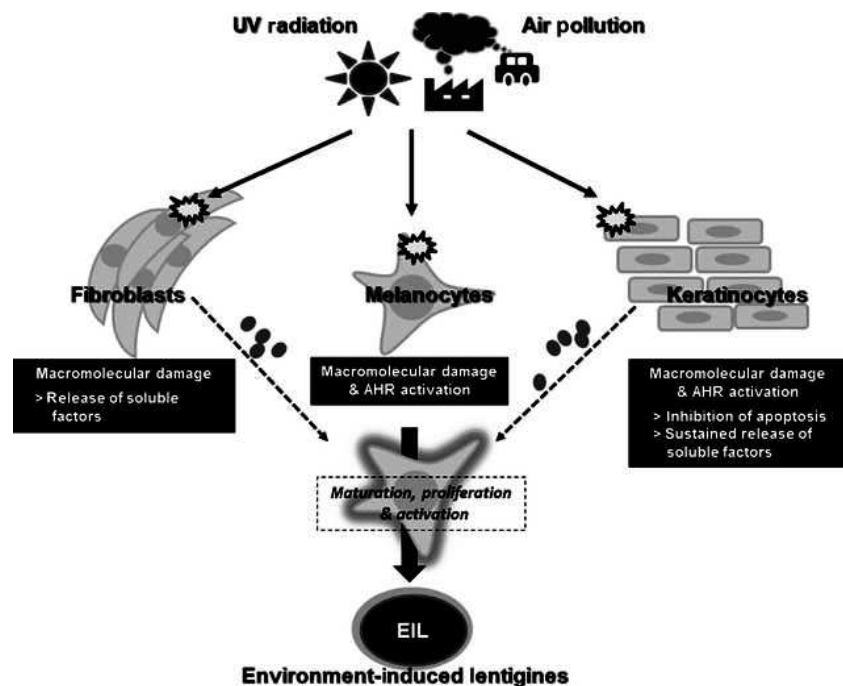


Figure 53 : Formation de lentigos par les HAP et les UV (118)

5. Les composés organiques volatils

La longueur des télomères dans les leucocytes sanguins diminue avec l'augmentation des taux de particules de benzène et de toluène chez les sujets exposés au trafic routier (129). Ceci suggère que le vieillissement biologique précoce, tel que le raccourcissement des télomères, semble être un médiateur des effets de l'exposition du trafic routier sur le vieillissement cutané.

6. L'ozone

L'impact de l'ozone troposphérique a des effets considérables sur la peau. L'ozone, molécule hautement réactive, déclenche l'oxydation et la peroxydation des biomolécules soit directement ou indirectement via des composés secondaires des réactions d'ozone. Ces principales cibles dans la peau sont les couches épidermiques superficielles (*Figure 54*).

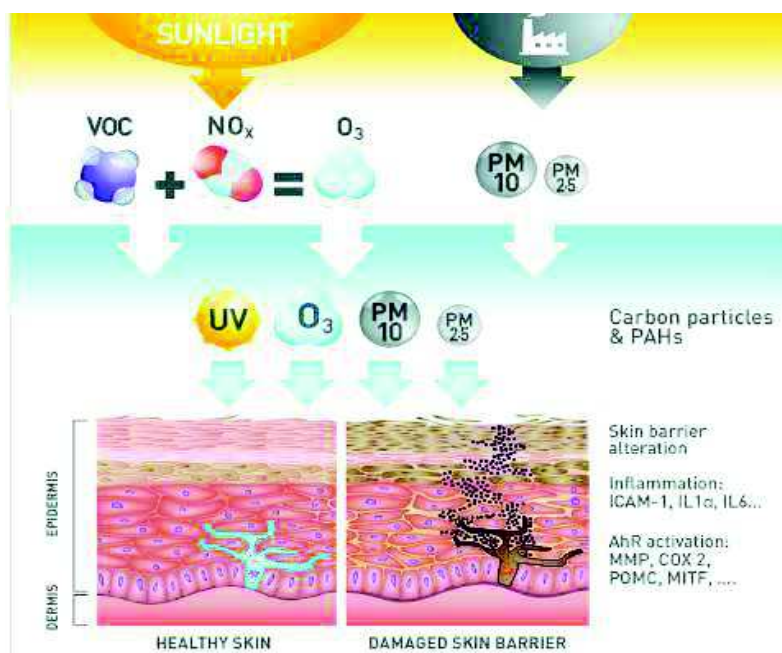


Figure 54 : Altérations de la barrière cutanée induites par l'ozone (52)

L'exposition chronique de l'ozone amène à des signes de stress oxydatif incluant l'appauvrissement d'antioxydants tels que les vitamines E et C (130,131). Une augmentation considérable du malondialdéhyde, produit de la peroxydation lipidique, dans l'épiderme supérieur mais aussi dans les couches inférieures de la peau de souris nude est démontrée. La première cible de l'ozone, du fait du contact direct, est le *stratum corneum*. Il contient une forte teneur en acides et lipides gras insaturés qui sont des substrats pour la peroxydation induite par l'ozone (132). L'ozone induit une peroxydation lipidique mais aussi une oxydation des protéines, suggérant que la pollution environnementale peut générer un dysfonctionnement de la barrière cutanée (95).

L'exposition de la peau humaine à l'ozone à 0.8 ppm pendant deux heures (niveau atteint dans des zones très polluées), diminue significativement la vitamine E de 70 % tout en augmentant considérablement les hydroperoxydes lipidiques dans le *stratum corneum* superficiel (133). On peut conclure que le *stratum corneum* humain est plus sensible aux effets de l'ozone que la peau de murin.

L'exposition de souris nude à 0.8 ppm pendant six heures, donne lieu à un appauvrissement de vitamine E, une induction de marqueurs pro-inflammatoires (COX-2), de protéines de choc thermique (70, 27 HSP32), du facteur NF- κ B et des MMP-9 (134).

En outre, l'exposition à l'ozone affecte non seulement les antioxydants et les marqueurs d'oxydation dans la couche cornée mais induit également des réponses de stress cellulaire dans les couches les plus profondes (135).

Par ailleurs, les effets de l'ozone sur la peau pourraient être médiés par l'activation du RAh et par l'activation du cytochrome P450 (CYP1) (136), une enzyme impliquée dans la voie de détoxification activée, dans la cellule, par des xénobiotiques et des substances cancérigènes. L'exposition à l'ozone de kératinocytes humains en culture, transloque le RAh du cytoplasme au noyau, conduisant ensuite à une augmentation de l'expression de l'ARNm du CYP1 (136). Ceci suggère que le RAh est également impliqué dans l'induction de l'expression du CYP1 induit par l'O₃ et donc dans des altérations de la barrière cutanée.

L'exposition à l'ozone est significativement associée à la formation prononcée de rides sur le visage mais pas ne montre pas de corrélation pour de taches pigmentaires (137).

Tous ces résultats suggèrent que le stress oxydatif cutané induit par l'ozone est produit à partir d'une cascade de réaction radicalaire (52). L'ozone est un facteur de risque accru de développement des rides profondes ce qui contribue au vieillissement extrinsèque de la peau.

Bien que les résultats précédemment exposés soient convaincants, il faut cependant rappeler que l'association de l'ozone à d'autres polluants (PM₁₀, SO₂, NO₂) ne montre aucune corrélation avec l'augmentation du vieillissement prématuré cutané. Il serait donc nécessaire de poursuivre les investigations.

7. La fumée de tabac

La fumée de tabac est composée d'un mélange complexe de particules et de gaz comprenant plus de trois mille huit cent molécules chimiques distinctes (70,138). C'est l'un des polluants les plus nocifs pour la santé des fumeurs et pour leur entourage (tabagisme passif). C'est la source la plus importante de pollution de l'air intérieur. C'est également un des principaux facteurs contribuant au vieillissement prématuré de la peau. Le monoxyde de carbone est très souvent utilisé comme mesure de pollution de la fumée de tabac car il est facilement mesurable et impliqué dans de nombreuses pathologies liées à l'âge (139).

Fumer induit le vieillissement de la peau soit directement en affectant l'intégrité de l'épiderme (augmentation de la dysplasie des kératinocytes), soit indirectement en diminuant le flux sanguin capillaire dans le derme (94). Cette diminution provoque une privation d'oxygène et de nutriments dans les tissus cutanés (140).

L'induction d'ARNm des MMP-1 et MMP-3 (*Figure 55*) (132,141) implique, au niveau du derme, une diminution de la synthèse des fibres de collagène de type I et III, une dégradation des fibres élastiques et une altération de l'expression de protéoglycanes.

L'apparition de rides profondes est le signe clinique majeur de vieillissement prématuré cutané chez un fumeur. On observe également une modification du teint qui tend à devenir grisâtre. Chez les deux sexes, la fumée de cigarette est associée à une augmentation de l'élastose (142). Cependant, seulement chez les hommes, l'apparition de télangiectasie (taches rouges) est très caractéristique (140).

La fumée de tabac peut diminuer le taux d'hydratation du *stratum corneum* du visage ce qui contribue à la formation de rides à cause de la toxicité directe de la fumée (142). De plus, le fait de se pincer les lèvres et de plisser les yeux en fumant provoque une contraction des muscles du visage entraînant la formation de rides.

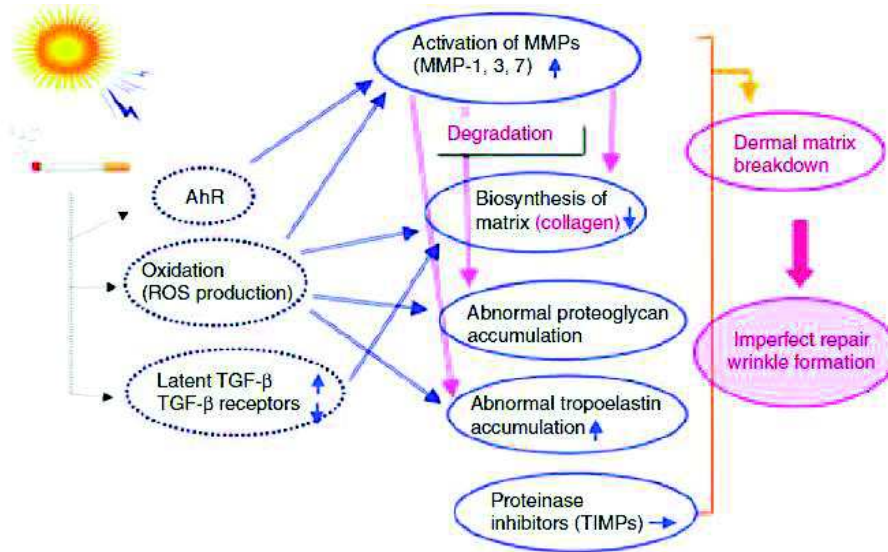


Figure 55 : Mécanismes moléculaires de la fumée de tabac induisant le vieillissement prématuré cutané (141)

La fumée de tabac génère directement des ERO via ses composants. En effet, la fumée de tabac contient des niveaux très élevés de radical hydroxyle, peroxyde d'hydrogène et superoxyde. Les ERO vont augmenter l'expression des MMP-1 dans les kératinocytes et les fibroblastes dermiques, se traduisant par une dégradation de la matrice de la peau et donc favorise le vieillissement prématuré cutané (94,143).

Le facteur de croissance TGF-β1, régule la prolifération et la différenciation cellulaire. C'est un inhibiteur puissant de la croissance de l'épiderme alors que dans le derme, ce facteur favorise la synthèse des protéines de la MEC. L'extrait de fumée de tabac induit la forme latente du TGF-β1 dans du surnageant de fibroblastes cutanés en culture. Du fait que les réponses des fibroblastes à TGF-β1 sont médiées à travers sa forme active, la fumée de tabac inhibe la réactivité cellulaire au TGF-β1 par l'induction de la forme latente et la régulation du récepteur TGF-β1. Ceci résulte en la dégradation de la synthèse des protéines de la MEC (143).

Récemment, il a été suggéré que la voie du RAh (*Figure 53*) (117) pouvait jouer un rôle dans le processus de vieillissement prématuré de la peau induit notamment par le tabagisme. En effet, la fumée de tabac est une source significative de HAP dont le benzo[a]pyrène, facteur déclencheur de la voie de signalisation du RAh (141). Le benzo[a]pyrène va augmenter l'expression des MMP-1 dans les kératinocytes et les fibroblastes humains (112).

Par ailleurs, l'association des UVA avec des extraits de fumée de tabac provoque une forte induction de l'expression des MMP-1, dans les fibroblastes humains en culture, que la fumée de tabac ou les UVA seul (144). Les deux facteurs contribuent indépendamment au vieillissement prématuré de la peau par l'activation des MMP.

Ces différents mécanismes entraînent le développement précoce de rides et l'apparition d'une peau moins élastique et flasque chez les fumeurs par rapport à des non-fumeurs (140). Fumer est associé à une augmentation de rides sur les lèvres supérieures, une augmentation de l'élastose solaire, une télangiectasie et un relâchement cutané plus prononcé (50).

8. L'exposition à l'air intérieur

L'utilisation d'appareils à combustibles solides pour la cuisson est impliquée dans l'apparition des rides profondes et d'un relâchement de la peau (145). Les signes de vieillissement cutané liés à la pollution de l'air intérieur sont observés dans deux populations d'études indépendantes mais sont plus fréquents dans les populations rurales. L'effet de la pollution de l'air intérieur agit négativement sur presque tous les signes de vieillissement cutané, sauf les rides au niveau des plis naso-labiaux.

III. Les moyens préventifs

A. Préambule

L'un des symptômes de l'action du temps sur la peau sont les stigmates du vieillissement, du fait de l'impact des différents polluants environnementaux. Même s'il est impossible d'influer sur le vieillissement intrinsèque, il est toutefois envisageable de réduire l'impact de la pollution sur le vieillissement extrinsèque. Après avoir détaillé les mécanismes d'action des polluants de l'air sur le vieillissement cutané, nous allons nous intéresser aux moyens préventifs.

La prévention est le meilleur moyen et le plus efficace, pour retarder et lutter contre les effets du vieillissement cutané extrinsèque. Les gestes quotidiens de prévention passent par des soins de peau adaptés, un apport en antioxydants, une photo-protection, des traitements anti-âge.

Nous allons constater que la meilleure stratégie de prévention contre les actions néfastes des espèces réactives de l'oxygène (37) est un mode de vie sain, c'est à dire une alimentation riche en antioxydants, éviter les rayonnements solaires...

B. Les soins de peau

Les soins quotidiens de la peau vont améliorer la régénération cutanée, l'élasticité, la douceur. Il est important de bloquer la dégradation des fibres de collagène et élastiques et prévenir la formation de rides (37). Une peau agressée présente une couche cornée altérée, ses capacités protectrices sont diminuées et la peau est déshydratée.

Pour protéger la peau contre les dommages induits par la pollution, il est recommandé de (52) :

- Utiliser des produits nettoyants doux chaque jour et se démaquiller tous les soirs pour enlever le film invisible de polluants recueillis au cours de la journée.
- Hydrater la peau pour créer une barrière entre la peau et les polluants, pour ainsi réduire les irritations et la perte insensible en eau (146). L'utilisation d'émollients préserve, restaure la fonction barrière et réduit la sécheresse de la peau. Les

émollients peuvent être constitués d'huiles végétales hydrogénées, d'huiles minérales, de karité, d'acides gras, de céramides...

- Faire des gommages 1 fois par semaine pour améliorer le renouvellement cellulaire, enlever les cellules mortes et conserver l'éclat cutané.
- Eviter de laver le visage avec de l'eau chlorée au risque d'endommager la fonction barrière protectrice de la peau ; préférer l'eau minérale ou des lotions toniques.
- Boire de l'eau pour garder la peau hydratée.

C. Les antioxydants

Un régime riche en agents antioxydants permet de ralentir le vieillissement cutané. Les antioxydants sont très largement répandus dans le domaine de l'industrie cosmétique du fait de leur capacité à réparer et prévenir les lésions de la peau.

1. La vitamine C

La vitamine C (L-acide ascorbique), de formule brute $C_6H_8O_6$ (*Figure 56*) (147) est le principal agent antioxydant hydrosoluble. Son niveau dans la peau diminue avec l'âge notamment dans l'épiderme.

La vitamine C n'est pas synthétisée par l'organisme humain et doit être obtenue par des sources alimentaires. Les sources naturelles de la vitamine C sont les fruits et légumes comme les agrumes, la goyave, le piment, la tomate, le brocoli, les fraises. Un apport alimentaire suffisant en vitamine C est recommandé et essentiel dans le cadre d'une alimentation équilibrée (148). Les apports recommandés sont de 35 à 60 mg par jour pour un enfant et de 60 à 100 mg pour un adolescent ou un adulte. Une carence en vitamine C, appelée scorbut se traduit par de la fatigue, une inflammation cutanée, un saignement des gencives, une cicatrisation lente, des lésions telles que des pétéchies, des ecchymoses (148).

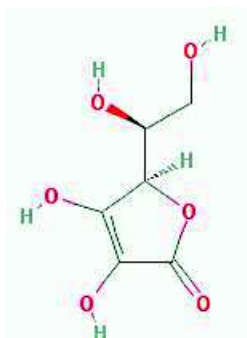


Figure 56 : Représentation de la vitamine C (147)

La vitamine C s'utilise soit par voie orale via l'alimentation (la meilleure source) ou par la prise de compléments alimentaires, soit par voie cutanée sous forme de crèmes, de sérums ou de patchs transdermiques.

La vitamine C agit principalement par piégeage des ERO ou bien par recyclage de la vitamine E pour aider à la prévention de l'oxydation des lipides. La vitamine C a une efficacité sur la réparation dermique en jouant un rôle dans la biosynthèse du collagène. En effet, celle-ci sert de cofacteur pour le prolyl et le lysyl hydroxylase, responsables de la stabilisation des molécules de collagène (149). Par ailleurs, la vitamine C régule la synthèse du collagène en inhibant la production des MMP-1, responsable de la dégradation du collagène (37). Cet effet de la vitamine C sur le derme réduit les ridules et améliore la structure de la peau.

Elle protège les kératinocytes en inhibant la peroxydation lipidique induite par les UVA (150) et stimule la biosynthèse des protéines de la jonction dermo-épidermique (laminines).

La vitamine C est considérée également comme un agent dépigmentant. En effet, par interaction avec des ions métalliques, elle inhibe la tyrosinase et donc diminue la formation de mélanine, responsable de la pigmentation (149).

L'application topique peut présenter des propriétés photo-protectrices. La vitamine C protège la peau contre le stress oxydant en piégeant les ERO. La vitamine C est efficace contre les UVB et les UVA mais fournit une meilleure protection en agissant de manière synergique avec la vitamine E, qui potentialise quatre fois l'action de la vitamine C (149). Cette association réduit l'apoptose cellulaire.

La vitamine C en application topique est très utilisée pour la prévention anti-âge, antitaches et pour l'éclat du teint.

2. La vitamine E

La vitamine E, de formule brute $C_{29}H_{50}O_2$ (Figure 57) (151), est liposoluble dans les membranes cellulaires et les lipoprotéines circulantes. C'est un groupe complexe de huit molécules appelées tocophérols.

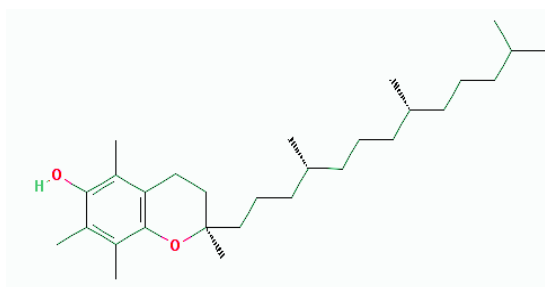


Figure 57 : Représentation de la vitamine E (151)

Elle est présente naturellement à la surface de la peau en étant apportée directement par les glandes sébacées (150). Dans l'épiderme, la D- α -tocophérol est la forme la plus répandue de vitamine E. La vitamine E naturelle se trouve dans les huiles végétales (tournesol, soja, maïs), les légumes, la viande. Les apports conseillés sont de 3 à 10 mg par jour pour un enfant et de 12 mg pour un adolescent et un adulte. En cosmétologie, elle est sous forme acétate à une concentration de 0.02 à 0.05 %.

Du fait de son faible poids moléculaire, c'est un piègeur des ERO agissant notamment sur l'oxygène singulet 1O_2 . La vitamine E s'oppose à la réticulation du collagène dans les fibroblastes vieillissants et à la peroxydation des acides gras en peroxydes, au niveau de l'épiderme, via des réactions radicalaires. Elle est impliquée dans la stabilisation de la membrane cellulaire en inhibant l'oxydation des acides gras polyinsaturés et préserve les constituants cellulaires (acides nucléiques et protéines) contre les dommages oxydatifs. Comme décrit dans la vitamine C, son association en synergie à cette dernière favorise la photo-protection.

De plus, la vitamine E maintient le taux d'humidité du *stratum corneum*. Le taux de PIE est donc diminué ce qui améliore la fonction barrière de la peau. En augmentant la capacité de rétention d'eau cutanée, la vitamine E améliore la texture de la peau et diminue l'amplitude des rides. La peau est plus souple, lisse et douce (37).

La stabilisation des membranes, au niveau vasculaire, améliore la microcirculation cutanée impliquant une amélioration d'apport en nutriments (4). La peau retrouve son éclat.

3. Les rétinoïdes

La vitamine A (rétinol) et ses dérivés naturels comme le rétinaldéhyde et l'acide rétinoïque (trétinoïne) appartiennent à la famille des rétinoïdes (*Figure 58*) (150,152). La vitamine A n'est pas synthétisée par le corps humain. Elle est présente dans le lait, le jaune d'œuf, le fromage, les poissons gras. Il est recommandé d'avoir un apport de 800 µg par jour pour un enfant et de 1 mg chez un adolescent et un adulte.

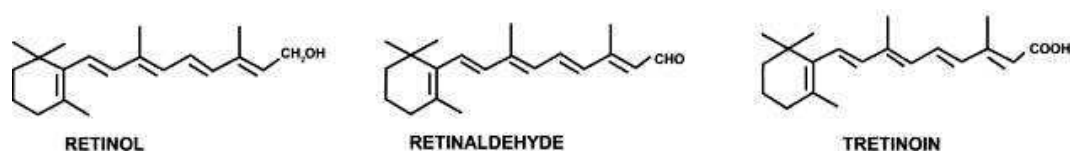


Figure 58 : Structures chimiques des principaux rétinoïdes (152)

Les rétinoïdes améliorent les fonctions dermiques notamment en augmentant la production des protéines de la matrice extracellulaire (MEC). Les rétinoïdes agissent en induisant la synthèse des fibres de collagène de type I par les fibroblastes dermiques et en réduisant l'expression des MMP-1 et des MMP-9. Par ailleurs, via l'activation des ligands comme l'HB-EGF (heparin binding EGF like growth factor), ils stimulent la croissance des kératinocytes de l'épiderme (153).

L'application topique de rétinol (150) sur une peau photo-vieillie, diminue les ridules. Il stimule la prolifération des kératinocytes, augmente l'épaisseur de l'épiderme et stimule la production de fibres de collagène et de glycosaminoglycanes. Il améliore la synthèse de fibres élastiques dans les fibroblastes dermiques. Cependant, c'est une substance instable qui se dégrade facilement. Il est retrouvé régulièrement dans les produits anti-âge comme agent de desquamation ou stimulant cellulaire.

L'application topique de trétinoïde 0.05 %, après quelques semaines de traitement sur une peau photo-vieillie, permet de lutter contre les rides superficielles, l'hyperpigmentation irrégulière et la rugosité de la peau (37,47). La trétinoïde agit principalement en induisant l'expression génique du pro-collagène, en inhibant l'induction de c-Jun bloquant ainsi le complexe AP-1 impliquée dans la transcription des MMP, et en stimulant la synthèse

d'élastine dans les fibroblastes cutanés (150). Cependant, comparé au rétinol, il provoque des irritations telles que rougeur, desquamation, érythème, brûlure (37).

Le rétinaldéhyde en application topique à 0.05 %, quant à lui, joue un rôle fondamental puisqu'il peut se transformer en rétinol ou en trétinoïde. Il augmente la prolifération des kératinocytes et stimule la réactivité de la filaggrine dans l'épiderme. Il prévient la formation, induite par le rayonnement solaire, des coups de soleil et des lésions de l'ADN. Sa tolérance est meilleure comparée au trétinoïde à 0.05 % (150).

4. Les polyphénols

Les polyphénols (Ar-OH), constituent une famille de molécules largement présente dans les substances végétales. Ce sont des antioxydants secondaires qui agissent au milieu de la cascade oxydative. Ils font partis, depuis quelques années, de la recherche anti-âge, grâce à leurs propriétés anti-oxydantes (154). Ils sont classés en différentes catégories en fonction du nombre de cycles phénoliques qu'ils renferment et les éléments structuraux qui lient ces cycles. Les flavonoïdes, les acides phénoliques, les stilbènes et les lignines constituent des classes de polyphénols (*Figure 59*) (155).

L'apport journalier recommandé n'est pas défini. Ils sont très abondants dans les fruits (pomme, raisin, poire), les légumes, les noix, le thé vert, le cacao, les céréales (155)... Les polyphénols contribuent aux effets bénéfiques pour la santé des produits alimentaires.

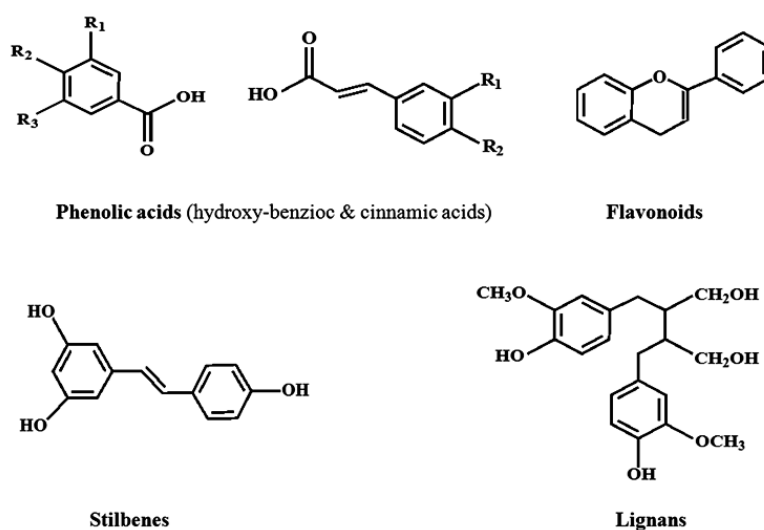


Figure 59 : Structures chimiques des différentes classes de polyphénols (155)

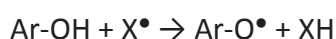
Les acides phénoliques se comportent comme des antioxydants capables de piéger les ERO. Le resveratrol a la capacité de neutraliser les radicaux libres permettant de lutter naturellement contre l'oxydation des cellules et le ralentissement du vieillissement cutané (154,156).

Les flavonoïdes protègent la matrice dermique et les fibres de collagène par l'inhibition de l'activité d'enzymes synthétisées par les fibroblastes. Ces molécules neutralisent les ERO et chélatent les métaux. Par ailleurs, elles ont la faculté d'inhiber les MMP-1, MMP-2 et MMP-9. Par ces différentes propriétés, les flavonoïdes contribuent à préserver la peau des premiers signes de l'âge.

Les polyphénols utilisés en tant que produits anti-âge sont les extraits de pépins de raisin (antioxydant et cicatrisant), le resveratrol (anti-inflammatoire et antiprolifératif), les extraits de peptides de soja (stimulant et redensifiant), le thé vert (photo-protecteur et anti-inflammatoire).

L'activité anti-oxydante des polyphénols est due au piégeage direct des ERO, à la neutralisation d'ions métalliques, à l'inhibition des enzymes du stress oxydatif et à la protection des systèmes de défense antioxydants (149).

Du fait du faible potentiel redox, les polyphénols (notamment les flavonoïdes) peuvent réduire rapidement les ERO par transfert d'hydrogène.



Avec : $\text{X}^\bullet = \text{ERO}$ et $\text{Ar-O}^\bullet = \text{radical aryloxy}$

Le radical aryloxy peut interagir avec un autre radical pour former une quinone plus stable (Figure 60) (149).

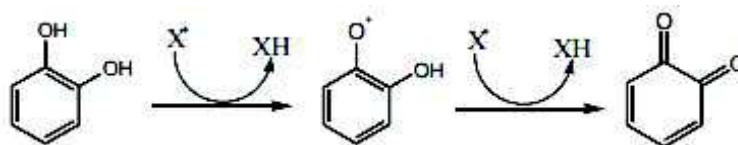


Figure 60 : Piégeage des ERO par des flavonoïdes (149)

Les polyphénols participent à l'inhibition de la production des ERO par la chélation des ions fer ou cuivre. Ceux-ci entrent dans la composition des hémoprotéines et cofacteurs d'enzyme du système de défense antioxydant. Ils intègrent également la réaction de Fenton avec la formation du radical hydroxyle induisant la dégradation de l'ADN. L'autoxydation de ces ions est impliquée dans la production d'ions superoxydes ($O_2^{\bullet-}$ et H_2O_2). Les polyphénols vont former des complexes avec ces métaux puis inhibent le cycle redox des métaux ou bien forment un complexe métalliques insolubles.

L'inhibition de la génération d'ERO par les polyphénols peut s'effectuer via la formation d'un complexe inhibiteur-enzyme et/ou piégeage direct des ERO. En effet, les flavonoïdes ont la capacité d'empêcher la production de superoxyde par inhibition de la xanthine oxydase (formation d'un complexe) ou par réduction du superoxyde produit.

5. Le niacinamide

Le niacinamide est un amide de la vitamine B3. C'est une vitamine hydrosoluble que l'on retrouve sous forme liée dans les plantes et les tissus (157). Elle est ingérée avec la nourriture.

Le niacinamide possède différentes propriétés (157–159). Elle a une fonction anti-oxydante par inhibition des ERO. Elle dispose aussi de propriétés anti-inflammatoires en inhibant le NF- κ B et améliore la barrière cutanée en favorisant la synthèse de céramides épidermiques. De plus, cette vitamine possède des propriétés de dépigmentation. En effet, en inhibant le transfert des mélanosomes des mélanocytes vers les kératinocytes, elle favorise la réduction des taches pigmentaires. Après une application de 5 % de niacinamide pendant huit semaines, les taches pigmentaires sont fortement réduites (160). Par ailleurs, une amélioration de la texture de la peau à douze semaines et une réduction des taches pigmentaires à huit semaines se font ressentir (161).

Son utilisation a prouvé une amélioration de la texture, de l'éclat, de l'élasticité de la peau et une réduction des rides et de l'hyperpigmentation. L'application topique est très utilisée dans les traitements cosmétiques anti-âge à une concentration de 4 %.

6. L'ubiquinone

L'ubiquinone ou Coenzyme Q10 (CoQ10) (148) est une substance liposoluble synthétisée par l'organisme. Elle est présente dans les mitochondries et contribue à la chaîne de transport d'électrons (108) en transférant des électrons des complexes I et II au complexe III. C'est également un antioxydant puissant.

On le retrouve dans les poissons gras, les crustacés, les abats, les épinards et les graines. La quantité de CoQ10 nécessaire est obtenue directement par une alimentation équilibrée ou en supplémentation (compléments alimentaires, produits cosmétiques).

Une supplémentation en CoQ10 entraîne une diminution des dommages oxydatifs des protéines internes de la membrane mitochondriale et inhibe la peroxydation lipidique (162,163). Elle diminue la production de l'IL-6 ce qui stimule les fibroblastes dans le derme. En piégeant les ERO, son caractère lipophile lui permet de stabiliser les protéines mitochondriales provoquant un apport régulier d'énergie. En régulant les MMP, le CoQ10 contribue à la protection des composants dermiques ce qui conduit à un rajeunissement de la peau (164). En association avec la vitamine E et le sélénium, une augmentation de l'épaisseur du *stratum corneum* humain a été montrée. L'application de CoQ10 sur peau âgée a suggéré une réduction des rides par l'augmentation de la synthèse de hyaluronate (165).

D. Les traitements cosmétiques dans le vieillissement cutané

De nombreuses molécules actives sont rencontrées dans les traitements cosmétiques anti-âge.

1. Les peelings chimiques

Une des meilleures pratiques invasives, à réaliser chez un spécialiste, concerne l'exfoliation de la peau par des peelings chimiques. Cette méthode permet de détruire puis régénérer et remodeler les couches endommagées tout en redonnant de l'éclat. Les peelings se classent en trois catégories :

- Peelings de surface (α -hydroxyacides, 10 % < acide trichloracétique < 30 %, rétinoïdes) : exfolient les couches de l'épiderme.

- Peelings moyens (30 % < acide trichloracétique < 50 %) : atteignent le derme réticulaire supérieur.
- Peelings profonds (acide trichloracétique > 50 %, phénols) : pénètrent dans le derme réticulaire inférieur.

La profondeur du peeling dépend à la fois de la substance utilisée mais aussi de sa concentration, de son pH, du temps d'application, du type de peau. Après plusieurs semaines d'application, les peelings permettent de restructurer l'épiderme, d'améliorer la distribution des mélanocytes, de reformer un réseau de fibres élastiques et de collagène...

Immédiatement après l'application d'un peeling, il est fréquent d'avoir des sensations de contraction, de sécheresse, d'irritation, de brûlure, la présence de rougeurs (érythème léger à modéré), d'œdème au niveau des yeux. Quelques jours à quelques semaines après application, un retard de cicatrisation, une hyperpigmentation, des réactions allergiques, des éruptions acnéiformes peuvent apparaître (166).

Les peelings sont contre-indiqués chez les patients ayant des allergies à un ingrédient, ayant une infection virale ou fongique, prenant des médicaments photo-sensibilisants, pour les femmes enceintes, les diabétiques et les patients sous thyroïde. Il est contre-indiqué d'utiliser les peelings chimiques cinq jours avant et après un traitement anti-acnéique tel que la Difféline[®] et Epiduo[®].

Les α -hydroxyacides (AHA), se composent entre autres d'acide lactique et d'acide glycolique. Ils ont pour fonction de stimuler le métabolisme des fibroblastes en générant de l'ATP ce qui favorise la synthèse de collagène (167). Une augmentation des fibres élastiques et du taux de glycosaminoglycanes dans le derme est observée. Du fait de leur pH acide, ils favorisent la prolifération des kératinocytes, accélèrent le processus de desquamation et modulent le renouvellement cellulaire épidermique. L'effet peeling de surface des AHA conduit à une diminution de l'épaisseur de la couche cornée et une accélération du renouvellement épidermique.

L'acide glycolique accélère la synthèse du collagène par les fibroblastes et module également la dégradation de la MEC et la synthèse de collagène par des cytokines libérées par les kératinocytes (168). L'IL-1 α est l'un des médiateurs de cette dégradation.

2. Les autres méthodes invasives

D'autres méthodes sont employées pour lutter contre le vieillissement cutané (37,47). Les injections de matériel implantable (acide hyaluronique, silicone) traitent les rides superficielles et profondes en fonction du site d'injection.

L'acide hyaluronique (HA) est un glycosaminoglycane rencontré préférentiellement dans la matrice extracellulaire. Cette molécule régule la prolifération cellulaire. En injection (37), l'acide hyaluronique favorise le rajeunissement de la peau en augmentant à la fois l'hydratation et l'activation des fibroblastes, et par la suite, la synthèse de collagène et d'élastine. Il retient jusqu'à mille fois son poids en eau. Il diminue l'apparence des rides, redonne du volume à la peau, améliore l'aspect et l'élasticité de l'épiderme, répare les tissus cutanés, active les cellules inflammatoires pour augmenter la réponse immunitaire (169). L'effet des injections dure entre trois à douze mois selon la taille et la composition de HA, la profondeur de placement, la technique d'injection, la présence ou non d'agent anesthésiant.

Le laser permet de réduire les rides superficielles et les signes d'élastose. Les injections de toxique botulinique permettent seulement de traiter les rides d'expression du visage. La cryothérapie permet de traiter les kératoses actiniques, séborrhéiques et les taches pigmentaires. L'électrocoagulation traite les angiomes et les télangiectasies.

E. La photo-protection

Comme décrit dans les fonctions de la peau, la photo-protection se caractérise par l'ensemble des moyens capables de s'opposer aux dommages cutanés provoqués par les rayonnements UV. Elle se décline par la photo-protection naturelle et externe.

La photo-protection externe consiste à empêcher la pénétration des rayonnements UV jusqu'aux cellules cibles grâce à des vêtements photo-sensibilisants ou des produits de protection solaire.

Les vêtements adaptés peuvent procurer une protection efficace contre la pénétration des UV. Les tissus les plus protecteurs sont le coton, la soie et le polyester réfléchissant (33). L'étanchéité du vêtement est le facteur le plus important pour la protection tandis que la couleur joue un rôle mineur (les couleurs sombres protégeant mieux).

Les produits de protection solaire se composent de molécules empêchant la pénétration de la lumière, d'un excipient et d'additifs. Le système filtrant doit répondre à trois critères :

- Chimique : spectre d'absorption le plus large, excellente photosensibilité et bonne résistance à l'eau.
- Toxicologique : bonne tolérance locale et systémique, aucune pénétration dans la peau.
- Cosmétique : toucher agréable et bonnes qualités organoleptiques.

Trois types de produits solaires existent. Les écrans minéraux comportent du dioxyde de titane et de l'oxyde de zinc. Ceux-ci agissent en réfléchissant les rayonnements UV. Ils ont une excellente photostabilité, une tolérance et innocuité parfaites mais des qualités cosmétiques médiocres. Les filtres chimiques se composent de molécules solubles dans l'eau, pouvant absorber les rayonnements UV. Leurs qualités cosmétiques sont très bonnes, mais ils sont peu photostables. Enfin, les écrans organiques, sont des molécules complexes à base de carbone, agissant par absorption de l'énergie des rayonnements UV. Ceux-ci possèdent les avantages des deux produits solaires précédents.

Le critère d'efficacité contre les UVB repose sur le Facteur de Protection Solaire (SPF). Il se définit par le rapport entre la dose minimale érythémateuse¹⁶ (DME) en présence de produit et la DME sans produit. Plus le facteur est élevé plus la protection est importante. L'indice de protection UVA est évalué selon le PPD (Persistent Pigment Darkening) ou pigmentation persistante. C'est la quantité d'UVA à mettre en œuvre pour induire une pigmentation visible et immédiate. Un bon produit solaire doit protéger contre les UVB et les UVA, doit être résistant à l'eau et se mesure par le SPF avant et après immersion dans l'eau. Il est recommandé d'appliquer une protection solaire ayant un SPF50 pour une protection complète. Les crèmes solaires doivent être appliquées quinze à trente minutes avant une exposition au soleil et être renouvelées toutes les deux heures.

¹⁶ La Dose minimale érythémateuse (DME) est exprimée en mJ.cm^{-2} . C'est la plus petite dose de rayonnement UV qui induit un érythème appréciable apparaissant après quelques heures et se développant pendant 24h après l'exposition au soleil.

F. La pollution intérieure

Les moyens de prévention pour lutter contre la pollution de l'air intérieur sont (170):

- La ventilation : au moins deux fois par jour dans chaque pièce (cinq minutes l'hiver et trente minutes l'été).
- L'entretien et le contrôle des appareils de chauffage et de production d'eau chaude.
- Limiter les émissions toxiques : tabac, combustion au charbon, utilisation du gaz et du bois (chauffage, cuisine, cheminée...).
- Passer l'aspirateur (à filtre HEPA) régulièrement pour enlever les particules de poussières sur les surfaces de la maison.
- Eliminer les allergènes, les moisissures...

Conclusion

Les femmes et les hommes aspirent souvent à la jeunesse éternelle. A 40 ans, on rêve tous de retrouver la peau de nos 20 ans.

La peau est soumise au vieillissement. Ce procédé complexe est naturel puisqu'il est déterminé par la génétique mais est également accentué par des facteurs extérieurs comme la pollution environnementale.

La pollution accélère le vieillissement cutané, entraînant une dégradation et une désorganisation des différents tissus cutanés. Différents mécanismes sont mis en jeu, la génération du stress oxydatif, le raccourcissement des télomères et l'activation du récepteur aux hydrocarbures aromatiques. Les particules en suspension, l'ozone, les métaux lourds, les oxydes d'azote, les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont d'autant de polluants favorisant l'apparition des taches pigmentaires, la formation de rides, une perte d'éclat et un relâchement cutané. L'association de polluants à d'autres facteurs externes favorise l'apparition de l'ensemble des signes cliniques du vieillissement cutané extrinsèque.

Cependant, il est impossible d'aller à l'encontre du vieillissement cutané mais il est envisageable de réduire les conséquences visibles dues à la pollution. Les moyens préventifs du vieillissement cutané sont donc essentiels.

Le pharmacien occupe une place fondamentale dans le conseil et la prévention du vieillissement cutané auprès de ses patients. Pour bien vieillir, il est important de réduire sa consommation de tabac, d'éviter de sortir en cas de pic de pollution et de limiter les expositions au soleil, tout en veillant à garder une alimentation équilibrée et riche en antioxydants, une hygiène de vie saine (produit nettoyant doux et une bonne hydratation), une photo-protection adéquate. Il faut cependant éviter de cumuler ces différentes stratégies puisqu'un excès de protection peut être à l'origine d'effets néfastes pour la santé. Mais la clé de la jeunesse éternelle face à ces différentes agressions n'est toujours pas connue.

Permis d'imprimer

FACULTÉ DE PHARMACIE

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1

n° 4

NOM et Prénom : BARTHOMEUF Jessica

TITRE DE LA THESE

L'impact de la pollution environnementale sur le
vieillessement cutané et sa prévention

20 OCT. 2016

Rennes, le

Le Président de thèse :

Pr. Lydie Spaeffel

Le Directeur de thèse :

Dr. Emi Le Follon

VU et Permis d'imprimer

Université de Rennes 1

D. ALIS

Bibliographie

1. La peau humaine normale [Internet]. <http://biologiedelapeau.fr>. 2011. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article9>
2. Structuredela peau - Books - Non-fiction - Online Powerpoint Presentation and Document Sharing - SlideServer.fr [Internet]. SlideServe.fr. Disponible sur: <http://www.slideserve.fr/structuredela-peau>
3. Laplante A. Mécanismes de réépithélialisation des plaies cutanées : expression des protéines de stress chez la souris et analyse à l'aide d'un nouveau modèle tridimensionnel humain développé par génie tissulaire. Laval; 2012.
4. Noyon L. La prévention du vieillissement cutané. Université de Lille 2; 2012.
5. Fortin V. Étude de la régénération de la membrane basilaire au cours de la guérison de plaies cutanées humaines. [Laval]; 2015.
6. Méliopoulos A, Levacher C. La peau: structure et physiologie. Paris; Cachan: Tec & Doc Lavoisier ; Editions Médicales internationales; 1998.
7. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. médecine/sciences. févr 2006;22(2):131- 7.
8. Eckert RL, Rorke EA. Molecular biology of keratinocyte differentiation. Environ Health Perspect. mars 1989;80:109- 16.
9. Crickx B. Comprendre la peau. Ann Dermatol Vénéréologie. nov 2005;132(11):3.
10. Vivier AD. Atlas de dermatologie clinique. De Boeck Supérieur; 1996. 576 p.
11. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: biology and development. Adv Dermatol Allergol. 2013;1:30- 41.
12. Sachdeva S. Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009;75(1):93.
13. Roberts WE. Skin type classification systems old and new. Dermatol Clin. oct 2009;27(4):529- 33, viii.
14. Jaitley S, Saraswathi T. Pathophysiology of Langerhans cells. J Oral Maxillofac Pathol. 2012;16(2):239.
15. Merad M, Manz MG, Karsunky H, Wagers A, Peters W, Charo I, et al. Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions. Nat Immunol. déc 2002;3(12):1135- 41.

16. Mc Dermott R, Ziylan U, Spehner D, Bausinger H, Lipsker D, Mommaas M, et al. Birbeck granules are subdomains of endosomal recycling compartment in human epidermal Langerhans cells, which form where Langerin accumulates. *Mol Biol Cell*. janv 2002;13(1):317- 35.
17. Chapitre 11 - Les systemes mentales [Internet]. Disponible sur: <http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo011.htm>
18. Shimizu H. Shimizu's textbook of dermatology. Japan: Hokkaido University; 2007.
19. Nicolas JF, Michalaki H, Peyron E, Machado P, Cozzani E, Schmitt D. Pathologie acquise de la jonction dermo-épidermique. *médecine/sciences*. 1993;9(4):376.
20. Breitkreutz D, Koxholt I, Thiemann K, Nischt R. Skin Basement Membrane: The Foundation of Epidermal Integrity—BM Functions and Diverse Roles of Bridging Molecules Nidogen and Perlecan. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1- 16.
21. histgen2b [Internet]. Disponible sur: <http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/HISTGENE/histgen1/histgen2/histgen2b.htm>
22. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. Disponible sur: <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/6-monocytes-histiocytes-et-monocytopoiese-cellules-dendritiques>
23. Montagnat-Rentier C. Vieillesse de la peau et les produits cosmétiques anti-âge actuels en pharmacie : la réglementation, leur composition, leur efficacité et l'attente des clients. 30 janv 2014;157.
24. The Extracellular Matrix (ECM) [Internet]. Disponible sur: <http://themedicalbiochemistrypage.org/extracellularmatrix.php>
25. L'OREAL RECHERCHE & INNOVATION [Internet]. Disponible sur: <http://www.skin3d-encyclopedia.com/fr/peau.html>
26. Esko JD, Kimata K, Lindahl U. Proteoglycans and Sulfated Glycosaminoglycans. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al., éditeurs. *Essentials of Glycobiology*. 2nd éd. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
27. Heath JW, Wheeler PR, Stevens A, Young B. *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheeler*. De Boeck Supérieur; 2008. 450 p.
28. Alexandre M, Christine L. *La peau* (2e ed.). Lavoisier; 2012. 288 p.
29. Kornblihtt AR, Umezawa K, Vibe-Pedersen K, Baralle FE. Primary structure of human fibronectin: differential splicing may generate at least 10 polypeptides from a single gene. *EMBO J*. juill 1985;4(7):1755- 9.

30. L'hypoderme | Cosméticofficine [Internet]. Disponible sur: <http://www.cosméticofficine.com/la-peau-et-ses-differentes-couches-tissulaires/lhypoderme/>
31. GLANDES SEBACEES ET SEBUM [Internet]. Disponible sur: <http://www.feasas.com/sebum.php>
32. Goettmann S, Baran R. Maladies de l'appareil unguéal. /data/books/9782294020995/body/sc1501/. 12 sept 2008;
33. LACOUR J, BÉANI J. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire). *Datarevues*0151963801345-C218. 27 mars 2008;
34. Díaz M, Becker DE. Thermoregulation: Physiological and Clinical Considerations during Sedation and General Anesthesia. *Anesth Prog.* mars 2010;57(1):25 - 33.
35. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res.* 1 mars 2010;89(3):219- 29.
36. Sjerobabski-Masnec I, Situm M. Skin aging. *Acta Clin Croat.* déc 2010;49(4):515 - 8.
37. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 1 juill 2012;4(3):308 - 19.
38. Vierkötter A, Krutmann J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. *Dermatoendocrinol.* 1 juill 2012;4(3):227 - 31.
39. El-Domyati M, Attia S, Saleh F, Brown D, Birk DE, Gasparro F, et al. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol.* oct 2002;11(5):398 - 405.
40. Vierkötter A, Ranft U, Krämer U, Sugiri D, Reimann V, Krutmann J. The SCINEXA: a novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci.* mars 2009;53(3):207 - 11.
41. Puizina-Ivić N. Skin aging. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* juin 2008;17(2):47 - 54.
42. Yaar M, Eller MS, Gilchrest BA. Fifty years of skin aging. *J Investig Dermatol Symp Proc Soc Investig Dermatol Inc Eur Soc Dermatol Res.* déc 2002;7(1):51 - 8.
43. Binic I, Lazarevic V, Ljubenovic M, Mojsa J, Sokolovic D. Skin Ageing: Natural Weapons and Strategies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:1 - 10.
44. Gilchrest BA, Krutmann J, éditeurs. *Skin aging: with 24 tables.* Berlin: Springer; 2006. 198 p.
45. Beylot C. Vieillessement cutané : aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Ann Dermatol Vénéréologie.* oct 2009;136:S263 - 9.

46. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol.* janv 2007;211(2):241- 51.
47. Passeron T, Ortonne J-P. Le vieillissement cutané et sa prévention. </data/revues/07554982/00320031/1474/>. 29 févr 2008;
48. Debacq-Chainiaux F, Leduc C, Verbeke A, Toussaint O. UV, stress and aging. *Dermatoendocrinol.* 1 juill 2012;4(3):236- 40.
49. Soleil et peau : qui s’y frotte s’y pique ! [Internet]. Disponible sur: http://www.skin-science.fr/_int/_fr/topic/topic_sousrub.aspx?tc=SKIN_SCIENCE_ROOT%5ETHE_SUN_BE_CAUTIOUS%5EGET_EXPOSED_AT_YOUR_OWN_RISK&cur=GET_EXPOSED_AT_YOUR_OW N_RISK
50. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol.* déc 2010;130(12):2719- 26.
51. Yaar M. Clinical and Histological Features of Intrinsic versus Extrinsic Skin Aging. In: Gilchrest PDBA, Krutmann PDJ, éditeurs. *Skin Aging*. Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 9- 21.
52. Krutmann J, Liu W, Li L, Pan X, Crawford M, Sore G, et al. Pollution and skin: From epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. *J Dermatol Sci.* déc 2014;76(3):163- 8.
53. OMS | Qualité de l’air ambiant (extérieur) et santé [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/fr/>
54. Kura B, Verma S, Ajdari E, Iyer A. Growing Public Health Concerns from Poor Urban Air Quality: Strategies for Sustainable Urban Living. *Comput Water Energy Environ Eng.* 2013;02(02):1- 9.
55. OMS | 7 millions de décès prématurés sont liés à la pollution de l’air chaque année [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/fr/>
56. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and public health: emerging hazards and improved understanding of risk. *Environ Geochem Health.* août 2015;37(4):631- 49.
57. ESA - Eduspace FR - Changement global - La pollution atmosphérique [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.esa.int/SPECIALS/Eduspace_Global_FR/SEMxcf916xf_0.html
58. Besse-Deleaval J. Dynamique des micro-polluants semi-volatils : transferts à l’interface sol-air [phdthesis]. Université Grenoble Alpes; 2013.
59. Master Environnement et Santé [Internet]. Disponible sur: <http://www.m2-ssests.uvsq.fr/spip.php?article1182>

60. Abelsohn A, Stieb DM. Effets de la pollution de l'air sur la santé. *Can Fam Physician*. août 2011;57(8):e280-7.
61. Contexte / Air / Domaines d'intervention / L'ADEME en Île-de-France [Internet]. Disponible sur: <https://ile-de-france.ademe.fr/domaines-dintervention/air/contexte>
62. World Health Organization, éditeur. *Who guidelines for indoor air quality: selected pollutants*. Copenhagen: WHO; 2010. 454 p.
63. World Health Organization, éditeur. *WHO guidelines for indoor air quality: household fuel combustion*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. 160 p.
64. Heseltine E, Rosen J, World Health Organization, éditeurs. *WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould*. Copenhagen: WHO; 2009. 228 p.
65. Bell ML, HEI Health Review Committee. Assessment of the health impacts of particulate matter characteristics. *Res Rep Health Eff Inst*. janv 2012;(161):5-38.
66. Karottki D, Spilak M, Frederiksen M, Jovanovic Andersen Z, Madsen A, Ketzel M, et al. Indoor and Outdoor Exposure to Ultrafine, Fine and Microbiologically Derived Particulate Matter Related to Cardiovascular and Respiratory Effects in a Panel of Elderly Urban Citizens. *Int J Environ Res Public Health*. 2 févr 2015;12(2):1667-86.
67. Kampa M, Castanas E. Human health effects of air pollution. *Environ Pollut*. janv 2008;151(2):362-7.
68. ville D technique T et. Impacts sanitaires de la pollution atmosphérique : retour sur la journée technique du 7 octobre 2013 [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.territoires-ville.cerema.fr/impacts-sanitaires-de-la-pollution-atmospherique-a1186.html>
69. WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition, 2000 (CD ROM version) [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/pre2009/who-air-quality-guidelines-for-europe,-2nd-edition,-2000-cd-rom-version>
70. Drakaki E, Dessinioti C, Antoniou CV. Air pollution and the skin. *Front Environ Sci*. 15 mai 2014;2.
71. Pollution de l'air extérieur : Observation et statistiques [Internet]. Disponible sur: <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/s/pollution-lair-exterieur.html>
72. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease: An Update to the Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 1 juin 2010;121(21):2331-78.

73. Baeza A, Marano F. Pollution atmosphérique et maladies respiratoires: Un rôle central pour le stress oxydant. *médecine/sciences*. mai 2007;23(5):497- 501.
74. Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwartz J, Balducci F, Medina S, et al. Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *BMJ*. 7 juin 1997;314(7095):1658- 63.
75. WHO | Air quality guidelines - global update 2005 [Internet]. WHO. Disponible sur: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_aqg/en/
76. Bilans qualité de l'Air [Internet]. Disponible sur: <http://www2.prevoir.org/content/bilans-qualit%C3%A9-de-lair>
77. CITEPA. Air et climat dont polluants et secteurs [Internet]. Disponible sur: <http://www.citepa.org/fr/>
78. Raub J, International Programme on Chemical Safety, éditeurs. Carbon monoxide. 2. ed. Geneva: World Health Organization; 1999. 464 p. (Environmental health criteria).
79. Baudouin C, Charveron M, Tarroux R, Gall Y. Environmental pollutants and skin cancer. *Cell Biol Toxicol*. 2002;18(5):341- 8.
80. INERIS - Portail Substances Chimiques, accueil [Internet]. Disponible sur: <http://www.ineris.fr/substances/fr/>
81. World Health Organization, Regional Office for Europe, Joint WHO/Convention Task Force on the Health Aspects of Air Pollution. Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution. Copenhagen: World Health Organization Regional Office Europe; 2007.
82. Fabbrocini G, Triassi M, Mauriello MC, Torre G, Annunziata MC, Vita VD, et al. Epidemiology of Skin Cancer: Role of Some Environmental Factors. *Cancers*. 24 nov 2010;2(4):1980- 9.
83. Arikan I, Namdar ND, Kahraman C, Dagci M, Ece E. Assessment of arsenic levels in body samples and chronic exposure in people using water with a high concentration of arsenic: a field study in Kutahya. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(8):3183- 8.
84. World Health Organization, éditeur. Air quality guidelines for Europe. 2nd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2000. 273 p. (WHO regional publications).
85. Zhao J, Shi X, Castranova V, Ding M. Occupational toxicology of nickel and nickel compounds. *J Environ Pathol Toxicol Oncol Off Organ Int Soc Environ Toxicol Cancer*. 2009;28(3):177- 208.
86. Décret n° 2010-1250 du 21 octobre 2010 relatif à la qualité de l'air. 2010-1250 oct 21, 2010.

87. Kang Y, Shao D, Li N, Yang G, Zhang Q, Zeng L, et al. Cancer risk assessment of human exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) via indoor and outdoor dust based on probit model. *Environ Sci Pollut Res.* mars 2015;22(5):3451-6.
88. Levine H, Berman T, Goldsmith R, Göen T, Spungen J, Novack L, et al. Urinary concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in Israeli adults: Demographic and life-style predictors. *Int J Hyg Environ Health.* janv 2015;218(1):123-31.
89. Classification du CIRC | Cancer et environnement [Internet]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>
90. Cicoella A. [Volatile Organic Compounds (VOC): definition, classification and properties]. *Rev Mal Respir.* févr 2008;25(2):155-63.
91. Observatoire régional de santé d'Ile-de-France. Les composés organiques volatils (COV) Etat des lieux : définition, sources d'émissions, exposition, effets sur la santé. 2007.
92. Décret n° 2011-1727 du 2 décembre 2011 relatif aux valeurs-guides pour l'air intérieur pour le formaldéhyde et le benzène. 2011-1727 décembre, 2011.
93. Thiele JJ, Traber MG, Polefka TG, Cross CE, Packer L. Ozone-exposure depletes vitamin E and induces lipid peroxidation in murine stratum corneum. *J Invest Dermatol.* mai 1997;108(5):753-7.
94. Schroeder P, Schieke SM, Morita A. Premature Skin Aging by Infrared Radiation, Tobacco Smoke and Ozone. In: Gilcrest PD, Krutmann PDJ, éditeurs. *Skin Aging.* Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 45-53.
95. Weber SU, Thiele JJ, Cross CE, Packer L. Vitamin C, uric acid, and glutathione gradients in murine stratum corneum and their susceptibility to ozone exposure. *J Invest Dermatol.* déc 1999;113(6):1128-32.
96. APPA Nord-Pas de Calais [Internet]. Disponible sur: <http://www.appanpc.fr/Pages/article.php?art=195>
97. Hill MK. *Understanding Environmental Pollution: A Primer.* Cambridge University Press; 1997. 340 p.
98. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res.* 2011;1:29.
99. Xu F, Yan S, Wu M, Li F, Xu X, Song W, et al. Ambient ozone pollution as a risk factor for skin disorders: Correspondence. *Br J Dermatol.* juill 2011;165(1):224-5.
100. Servais S. *Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone: effets de l'âge et d'une supplémentation en oméga-3.* [Lyon 1]: Claude Bernard; 2004.

101. Poljšak B, Dahmane R. Free Radicals and Extrinsic Skin Aging. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:1- 4.
102. Poljšak B, Dahmane RG, Godić A. Intrinsic skin aging: the role of oxidative stress. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2012;21(2):33- 6.
103. Favier A. Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique - L'Actualité Chimique. nov 2003;(270):108- 15.
104. Lodovici M, Bigagli E. Oxidative Stress and Air Pollution Exposure. *J Toxicol.* 2011;2011:1- 9.
105. Ahsanuddin S, Lam M, D. Baron E, Department of Dermatology, Case Western Reserve University Hospitals, Cleveland, OH, USA. Skin aging and oxidative stress. *AIMS Mol Sci.* 2016;3(2):187- 95.
106. Jung YR, Kim DH, Kim SR, An HJ, Lee EK, Tanaka T, et al. Anti-Wrinkle Effect of Magnesium Lithospermate B from *Salvia miltiorrhiza* BUNGE: Inhibition of MMPs via NF- κ B Signaling. *PLoS ONE.* 6 août 2014;9(8).
107. Li N, Xia T, Nel AE. The Role of Oxidative Stress in Ambient Particulate Matter-induced Lung Diseases and Its Implications in the Toxicity of Engineered Nanoparticles. *Free Radic Biol Med.* 1 mai 2008;44(9):1689- 99.
108. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative Stress in Aging Human Skin. *Biomolecules.* 21 avr 2015;5(2):545- 89.
109. Lee J, Koo N, Min DB. Reactive Oxygen Species, Aging, and Antioxidative Nutraceuticals. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 1 janv 2004;3(1):21- 33.
110. Delfino RJ, Staimer N, Vaziri ND. Air pollution and circulating biomarkers of oxidative stress. *Air Qual Atmosphere Health.* 1 mars 2011;4(1):37- 52.
111. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 1 janv 2009;417(Pt 1):1- 13.
112. Gragnani A, Cornick SM, Chominski V, Ribeiro de Noronha SM, Alves Corrêa de Noronha SA, Ferreira LM. Review of Major Theories of Skin Aging. *Adv Aging Res.* 2014;03(04):265- 84.
113. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. *J Signal Transduct.* 2012;2012.
114. Hwang JS, Hwang JS, Chang I, Kim S. Age-associated decrease in proteasome content and activities in human dermal fibroblasts: restoration of normal level of proteasome subunits reduces aging markers in fibroblasts from elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mai 2007;62(5):490- 9.

115. Terlecky SR, Koepke JI, Walton PA. Peroxisomes and Aging. *Biochim Biophys Acta*. déc 2006;1763(12):1749- 54.
116. Martens DS, Nawrot TS. Air Pollution Stress and the Aging Phenotype: The Telomere Connection. *Curr Environ Health Rep*. 29 juin 2016;
117. Dupont E, Gomez J, Bilodeau D. Beyond UV radiation: A skin under challenge. *Int J Cosmet Sci*. juin 2013;35(3):224- 32.
118. Nakamura M, Morita A, Seité S, Haarmann-Stemmann T, Grether-Beck S, Krutmann J. Environment-induced lentigines: formation of solar lentigines beyond ultraviolet radiation. *Exp Dermatol*. juin 2015;24(6):407- 11.
119. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. Matrix-degrading Metalloproteinases in Photoaging. *J Investig Dermatol Symp Proc Soc Investig Dermatol Inc Eur Soc Dermatol Res*. août 2009;14(1):20- 4.
120. Rui W, Guan L, Zhang F, Zhang W, Ding W. PM_{2.5}-induced oxidative stress increases adhesion molecules expression in human endothelial cells through the ERK/AKT/NF- κ B-dependent pathway: PM_{2.5} effect adhesion molecule expression via the ERK/AKT/NF- κ B pathway. *J Appl Toxicol*. janv 2016;36(1):48- 59.
121. González-Flecha B. Oxidant mechanisms in response to ambient air particles. *Mol Aspects Med*. févr 2004;25(1-2):169- 82.
122. Hou L, Zhu Z-Z, Zhang X, Nordio F, Bonzini M, Schwartz J, et al. Airborne particulate matter and mitochondrial damage: a cross-sectional study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2010;9:48.
123. Hou L, Wang S, Dou C, Zhang X, Yu Y, Zheng Y, et al. Air pollution exposure and telomere length in highly exposed subjects in Beijing, China: A repeated-measure study. *Environ Int*. nov 2012;48:71- 7.
124. Hüls A, Vierkötter A, Gao W, Krämer U, Yang Y, Ding A, et al. Traffic-Related Air Pollution Contributes to Development of Facial Lentigines: Further Epidemiological Evidence from Caucasians and Asians. *J Invest Dermatol*. 1 mai 2016;136(5):1053- 6.
125. Krutmann J, Schikowski T, Hüls A, Vierkötter A, Grether-Beck S. Umweltinduzierte (extrinsische) Hautalterung. *Hautarzt*. févr 2016;67(2):99- 102.
126. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. *EXS*. 2012;101:133- 64.
127. Cöl M, Cöl C, Soran A, Sayli BS, Oztürk S. Arsenic-related Bowen's disease, palmar keratosis, and skin cancer. *Environ Health Perspect*. août 1999;107(8):687- 9.
128. Patri M, Padmini A, Babu PP. Polycyclic aromatic hydrocarbons in air and their neurotoxic potency in association with oxidative stress: A brief perspective. *Ann Neurosci*. 1 janv 2009;16(01):22- 30.

129. Hoxha M, Dioni L, Bonzini M, Pesatori AC, Fustinoni S, Cavallo D, et al. Association between leukocyte telomere shortening and exposure to traffic pollution: a cross-sectional study on traffic officers and indoor office workers. *Environ Health. déc 2009*;8(1).
130. Thiele JJ, Traber MG, Tsang K, Cross CE, Packer L. In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin. *Free Radic Biol Med. 1997*;23(3):385- 91.
131. Thiele JJ, Traber MG, Podda M, Tsang K, Cross CE, Packer L. Ozone depletes tocopherols and tocotrienols topically applied to murine skin. *FEBS Lett. 20 janv 1997*;401(2-3):167- 70.
132. Valacchi G, Sticozzi C, Pecorelli A, Cervellati F, Cervellati C, Maioli E. Cutaneous responses to environmental stressors: Cutaneous responses to environmental stressors. *Ann N Y Acad Sci. oct 2012*;1271(1):75- 81.
133. He QC, Tavakkol A, Wietecha K, Begum-Gafur R, Ansari SA, Polefka T. Effects of environmentally realistic levels of ozone on stratum corneum function. *Int J Cosmet Sci. oct 2006*;28(5):349- 57.
134. Valacchi G, Pagnin E, Corbacho AM, Olano E, Davis PA, Packer L, et al. In vivo ozone exposure induces antioxidant/stress-related responses in murine lung and skin. *Free Radic Biol Med. 1 mars 2004*;36(5):673- 81.
135. Valacchi G, Pagnin E, Okamoto T, Corbacho AM, Olano E, Davis PA, et al. Induction of stress proteins and MMP-9 by 0.8 ppm of ozone in murine skin. *Biochem Biophys Res Commun. 6 juin 2003*;305(3):741- 6.
136. Afaq F, Zaid MA, Pelle E, Khan N, Syed DN, Matsui MS, et al. Aryl Hydrocarbon Receptor Is an Ozone Sensor in Human Skin. *J Invest Dermatol. oct 2009*;129(10):2396- 403.
137. *Epidemiology. J Invest Dermatol. mai 2015*;135:S49- 57.
138. Collishaw NE, Kirkbride J, Wigle DT. Tobacco smoke in the workplace: an occupational health hazard. *Can Med Assoc J. 15 nov 1984*;131(10):1199- 204.
139. Weiss ST, Tager IB, Schenker M, Speizer FE. The health effects of involuntary smoking. *Am Rev Respir Dis. nov 1983*;128(5):933- 42.
140. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci. avr 2008*;30(2):87- 95.
141. Morita A, Torii K, Maeda A, Yamaguchi Y. Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging. *J Invest Dermatol Symp Proc Soc Invest Dermatol Inc Eur Soc Dermatol Res. août 2009*;14(1):53- 5.

142. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J Dermatol Sci.* 1 déc 2007;48(3):169- 75.
143. Farage MA, Miller KW, Maibach HI, éditeurs. *Textbook of aging skin.* Berlin: Springer; 2010. 1220 p.
144. Yin L, Morita A, Tsuji T. Skin aging induced by ultraviolet exposure and tobacco smoking: evidence from epidemiological and molecular studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* août 2001;17(4):178- 83.
145. Li M, Vierkötter A, Schikowski T, Hüls A, Ding A, Matsui MS, et al. Epidemiological evidence that indoor air pollution from cooking with solid fuels accelerates skin aging in Chinese women. *J Dermatol Sci.* août 2015;79(2):148- 54.
146. Seite S, Humbert P, Dreno B, Krutmann J, Luger T, Triller R, et al. Recommendations for managing cutaneous disorders associated with advancing age. *Clin Interv Aging.* févr 2016;141.
147. Pubchem. ascorbic acid | C6H8O6 - PubChem [Internet]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ascorbic_acid
148. Schagen SK, Zampeli VA, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Discovering the link between nutrition and skin aging. *Dermatoendocrinol.* 1 juill 2012;4(3):298- 307.
149. Telang P. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(2):143.
150. Centre de Recherche sur la peau Pierre Fabre. Keratin [Internet]. 2007. Disponible sur: <http://www.recherche-pierre-fabre.com/include/images/keratin/12.pdf>
151. Pubchem. VITAMIN E | C29H50O2 - PubChem [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alpha-Tocopherol>
152. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging.* déc 2006;1(4):327- 48.
153. Vahlquist A, Duvic M, éditeurs. *Retinoids and carotenoids in dermatology.* New York: Informa Healthcare; 2007. 359 p. (Basic and clinical dermatology).
154. Afaq F, Katiyar SK. Polyphenols: Skin Photoprotection and Inhibition of Photocarcinogenesis. *Mini Rev Med Chem.* 1 déc 2011;11(14):1200- 15.
155. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2(5):270- 8.
156. Queen BL, Tollefsbol TO. Polyphenols and aging. *Curr Aging Sci.* févr 2010;3(1):34- 42.
157. Wohlrab J, Kreft D. Niacinamide - Mechanisms of Action and Its Topical Use in Dermatology. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27(6):311- 5.

158. Matts PJ, Oblong JE, Bissett DL. A review of the range of effects of niacinamide in human skin. *ResearchGate*. 5(4):285- 9.
159. Bogdan Allemann I, Baumann L. Antioxidants used in skin care formulations. *Skin Ther Lett*. sept 2008;13(7):5- 9.
160. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol*. 1 juill 2002;147(1):20- 31.
161. Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. juill 2005;31(7 Pt 2):860- 5; discussion 865.
162. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*. juin 2007;2(2):219- 36.
163. Kwong LK, Kamzalov S, Rebrin I, Bayne A-CV, Jana CK, Morris P, et al. Effects of coenzyme Q10 administration on its tissue concentrations, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat. *Free Radic Biol Med*. sept 2002;33(5):627- 38.
164. Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R. Skin Photoaging and the Role of Antioxidants in Its Prevention. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:1- 11.
165. Trookman NS, Rizer RL, Ford R, Ho E, Gotz V. Immediate and Long-term Clinical Benefits of a Topical Treatment for Facial Lines and Wrinkles. *J Clin Aesthetic Dermatol*. mars 2009;2(3):38- 43.
166. Anitha B. Prevention of Complications in Chemical Peeling. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2010;3(3):186- 8.
167. Cohen-Letessier A. Actualités cosmétiques dans le vieillissement cutané. *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2009;136:S367- 71.
168. Okano Y, Abe Y, Masaki H, Santhanam U, Ichihashi M, Funasaka Y. Biological effects of glycolic acid on dermal matrix metabolism mediated by dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2003;12 Suppl 2:57- 63.
169. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 1 juill 2012;4(3):253- 8.
170. Simon I. La pollution intérieure : indoor pollution. *La lettre du pneumologue*. mars 2004;VII.

