



HAL
open science

Prise en charge du vieillissement cutané: comment les cosmétiques s'inspirent des solutions esthétiques

Bérengère Lambert

► To cite this version:

Bérengère Lambert. Prise en charge du vieillissement cutané: comment les cosmétiques s'inspirent des solutions esthétiques. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01997443

HAL Id: dumas-01997443

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01997443v1>

Submitted on 29 Jan 2019

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.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 09 NOVEMBRE 2018

PAR

Mme LAMBERT Bérengère

Né(e) le 09/09/1992 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

PRISE EN CHARGE DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ :
COMMENT LES COSMÉTIQUES S'INSPIRENT
DES SOLUTIONS ESTHÉTIQUES

JURY :

Président : Monsieur PICCERELLE Philippe

Membres : Madame ANDRIEU Véronique
Madame ASPROMONTE Claire

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

Au jury,

À **Véronique Andrieu**, pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et m'avoir aidé et conseillé dans mes démarches et réalisations.

À **Phillipe Piccerelle**, pour avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

À **Claire Aspromonte**, pour avoir accepté, sans une seule hésitation, de participer au jury, et ce, malgré le déplacement parisien. Merci d'avoir été la meilleure manager que l'on puisse avoir depuis plus de 2 ans. Merci de m'avoir accepté en stage et d'avoir toujours cru en moi. Merci de m'avoir soutenue, aidée et guidée afin de m'accomplir professionnellement, tu es ma « maman manager »... Je t'en suis éternellement reconnaissante et je serais toujours là pour toi. Tu resteras toujours à mes yeux la n°1 des managers, quelques soient les prochaines... !

À mes parents,

Aucun mot n'est aujourd'hui assez fort pour qualifier tout l'amour que j'ai pour vous et vous remercier. Vous êtes la raison pour laquelle je suis là aujourd'hui. Merci de m'avoir épaulé toutes ces années et m'avoir donné tous les moyens pour atteindre mes objectifs. Merci pour votre amour, votre confiance et votre éducation qui m'ont donné l'envie de réussir pour que vous soyez fiers de moi. Merci pour votre dévouement inconditionnel, notamment au travers de vos allers retours chaque mois à la Gare st Charles pour venir me chercher et me ramener, de votre aide pour mon emménagement à Cergy, de votre venue pour mon déménagement pour Paris... Vous m'aidez à surmonter chaque difficulté.

Maman, merci d'être ma meilleure amie, ma confidente et de partager la passion de la cuisine et du shopping avec moi. Papa, merci de me transmettre les valeurs culinaires et ton amour du vin, et d'être l'une des personnes les plus cultivées et intelligentes que je connaisse. Vous êtes les meilleurs parents qu'un enfant puisse espérer. Je vous aime tellement. Merci.

À Thomas,

Tu m'as toujours épaulé et permis d'accomplir le meilleur de moi-même. C'est encore plus vrai sur cette thèse où tu m'as soutenue et aidée, répondant à toutes mes interrogations (qui ont été très nombreuses...). Merci d'avoir « enduré » ces quelques mois de dure labeur et m'avoir permis de délivrer un travail bien plus abouti que ce que j'aurais pu accomplir seule. Merci d'être mon complice, mon ami, mon amant, de ta patience et de ta douceur en toutes circonstances. Merci de me comprendre et de me supporter même dans les moments difficiles. Mais surtout, merci de me faire rire avec tes innombrables blagues (même si, tu n'es « pas un gars drôle ») et de me rendre heureuse chaque jour, depuis plus de 7 ans. Je t'aime mon bébé.

À ma sœur,

Merci d'être ma grande sœur, celle qui conseille, qui aide, qui soutient. Merci de m'avoir guidé toutes ces années pour que je réussisse. Merci pour tes innombrables relectures de CV et lettres de motivation. Merci de me faire confiance aujourd'hui pour être la marraine de ta fille. J'en suis extrêmement touchée et je te remercie. Je t'aime.

À Mamie Mireille, Papi Georges, Mamie Zine et Papi Pierre,

Je suis honorée d'être votre petite-fille. Merci à tous pour votre amour inconditionnel, votre soutien, votre présence. Merci de m'avoir transmis des valeurs fortes. Je m'efforce d'être la meilleure des personnes pour vous. Je vous aime tous tellement.

À Alicia, Annabelle et Marion

Mes trois « cacas » ... (oui je l'écris dans mes remerciements de thèse, j'en ai parfaitement conscience). Vous êtes tout simplement « les rencontres de ma vie ». Merci pour tous ces souvenirs inoubliables. Merci Alicia pour m'avoir « accepté » malgré mon ignorance (non voulue) à la BU et m'avoir arraché des bras d'une psychopathe (haha), merci Marion pour avoir fait genre que tu ne savais pas que j'étais ta binôme le premier jour de TP alors qu'on s'était espionné chacune sur Facebook, merci Annabelle pour ne pas m'avoir jugée malgré les « éclaboussures » en TP de chimie ... Merci pour m'avoir fait vivre tous ces fous rires, ces soirées au maxi, ces révisions à la BU... Nous avons encore tellement de choses à partager ensemble et j'ai hâte de les découvrir. Je vous aime mes cacas.

À Lise,

Merci d'avoir été ma meilleure amie et de rester proche, malgré la distance. Merci pour toutes ces années de fous rires, de soirs d'étude (et trousse zippée), de Gad Elmaleh, de chants, de playback, de Starsky et Hutch, de lentille perdue... Tu m'as permis d'apprendre à grandir de la manière la plus drôle que j'aurais pu. Je serais toujours là pour toi.

À Sophie et Stéphanie,

Merci pour tous ces dimanches aux galeries... Merci d'avoir transformé ce job étudiant en moment de copinage, rigolade et potins ! On a noué des liens tellement forts et je suis persuadée qu'on les gardera malgré la distance maintenant.

À mes amis « parisiens » : Yvan, Alexandra, Pauline, Margarita, Julie...

Merci pour m'avoir fait apprécier Paris et m'avoir en quelque sorte « soigné » du mal du pays. Merci pour tous ces fous rires et ces soirées. J'ai noué de réelles et belles amitiés avec vous.

À l'équipe Marketing Développement de Filorga,

Merci pour votre venue et votre soutien sur cette thèse. Merci pour être une équipe « de choc ». Un remerciement particulier à Cindy et Daphné, pour être devenues des amies au delà de simples collègues et me donner l'envie de venir travailler chaque jour.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	7
LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES TABLEAUX.....	16
LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
INTRODUCTION	19
PARTIE A : PHYSIOLOGIE DE LA PEAU ET VIEILLISSEMENT.....	20
A. LA PEAU : STRUCTURE ET RÔLE	20
A.1 L'ÉPIDERME	21
A.1.1 Structure	21
A.1.1.a La couche basale	22
A.1.1.b La couche épineuse.....	23
A.1.1.c La couche granuleuse.....	24
A.1.1.d La couche claire (au niveau palmo-plantaire)	24
A.1.1.e La couche cornée ou stratum corneum	24
A.1.1.f Le film cutané de surface	25
A.1.2 Les cellules de l'épiderme.....	26
A.1.2.a Les Kératinocytes et la kératinisation	26
A.1.2.b Les Mélanocytes et la mélanogénèse	27
A.1.2.c Les cellules de Langerhans et la défense immunitaire.....	28
A.1.2.d Les cellules de Merkel et la réception sensorielle	29
A.1.3 Rôle de l'épiderme	29
A.1.3.a Barrière hydrique	30
A.1.3.b Barrière physique.....	30
A.1.3.c Barrière anti-oxydante	31
A.1.3.d Barrière photoprotectrice.....	31
A.1.3.e Barrière anti-microbienne.....	32
A.2 JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE (JDE).....	32

A.2.1	Structure	32
A.2.2	Rôle	34
A.3	DERME	34
A.3.1	Structure	34
A.3.1.a	Le derme papillaire	35
A.3.1.b	Le derme réticulaire	36
A.3.2	Les cellules du derme	36
A.3.2.a	Les cellules résidentes du derme : les fibroblastes	36
A.3.2.b	Les cellules mobiles du système immunitaire dermique : cellules dendritiques, lymphocytes et macrophages	37
A.3.3	La MEC et ses constituants	37
A.3.3.a	La substance fondamentale	38
A.3.3.b	Les fibres dermiques	39
A.3.3.c	Les glycoprotéines de structure	40
A.3.4	Rôle	41
A.3.4.a	Rôle de soutien	41
A.3.4.b	Rôle de réservoir d'eau	42
A.3.4.c	Rôle de thermorégulation	42
A.3.4.d	Rôle de protection mécanique	42
A.3.4.e	Rôle de nutrition pour l'épiderme	42
A.3.4.f	Rôle de défense immunitaire	42
A.4	HYPODERME	43
A.4.1	Structure	43
A.4.2	Les cellules de l'hypoderme	43
A.4.2.a	Adipocytes matures ou cellules graisseuses	43
A.4.2.b	Les autres cellules de l'hypoderme : la fraction stroma-vasculaire	43
A.4.3	Rôle de l'hypoderme	44
A.4.3.a	Rôle protecteur	44
A.4.3.b	Rôle de réservoir énergétique	44
A.4.3.c	Rôle de synthèse	44
A.5	LES ANNEXES CUTANÉES : GLANDES ET PHANÈRES	45
A.5.1.a	Les glandes sudoripares	45
A.5.1.b	Les glandes sébacées	45
A.5.1.c	Les follicules pileux	45
A.5.1.d	Les ongles	46
B.	LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ	46
B.1	DÉFINITION	46

B.2	LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ INTRINSÈQUE	46
B.2.1	Les facteurs intrinsèques	47
B.2.1.a	Les facteurs génétiques innés	47
B.2.1.b	Les facteurs génétiques acquis : les facteurs chronologiques	49
B.2.1.c	La ménopause : facteur hormonal déterminant chez la femme.....	53
B.2.2	Conséquences histologiques et cliniques du vieillissement intrinsèque	54
B.3	LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ EXTRINSÈQUE	57
B.3.1	Facteurs extrinsèques	58
B.3.1.a	Les facteurs environnementaux non modifiables.....	58
B.3.1.b	Les facteurs environnementaux modifiables	66
B.3.2	Conséquences histologiques et cliniques du vieillissement extrinsèque	70
B.3.2.a	Les conséquences des rayonnements UV : photo-vieillissement ou héliodermie	70
B.3.2.b	Les conséquences du tabac.....	73
 PARTIE B : PRISE EN CHARGE DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ		75
 A. SYNTHÈSE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PRÉOCCUPATIONS PRINCIPALES		75
A.1	CLASSIFICATIONS DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ	76
A.1.1	UNE CLASSIFICATION COMMUNE : LA CLASSIFICATION EN FONCTION DE L'ÂGE	76
A.1.2	UNE CLASSIFICATION DERMATOLOGIQUE : LA CLASSIFICATION DE GLOGAU	77
A.2	LES PRÉOCCUPATIONS MAJEURES	79
A.2.1	Les rides	80
A.2.2	Le relâchement.....	81
A.2.3	La qualité de peau	81
A.2.4	Les taches brunes	82
B.	LES SOLUTIONS ESTHÉTIQUES	82
B.1	LA MÉDECINE ESTHÉTIQUE	82
B.1.1	Définition	82
B.1.2	Le marché en chiffres.....	83
B.2	UNE REVUE DES SOLUTIONS ESTHÉTIQUES ET DE LEURS INDICATIONS.	84
B.2.1	Les pratiques classiques et reconnues	84
B.2.1.a	Les injections de fillers : rides et volume	84
B.2.1.b	Les injections de botox : rides de contraction	96

B.2.1.c	Les peelings : taches, rides et éclat.....	101
B.2.2	Les « nouvelles » pratiques.....	107
B.2.2.a	Mésothérapie esthétique anti-âge	107
B.2.2.b	Vampire Lift.....	114
C.	LES SOLUTIONS COSMÉTIQUES.....	120
C.1	PRODUIT COSMÉTIQUE : GÉNÉRALITÉS.....	120
C.1.1	Définition d'un produit cosmétique et réglementation	120
C.1.2	Le marché en chiffres.....	122
C.2	LA COSMÉTIQUE « MÉDICALISÉE » OU COMMENT LES COSMÉTIQUES S'INSPIRENT DES SOLUTIONS ESTHÉTIQUES	122
C.2.1	La pénétration cutanée et les systèmes de vectorisation	122
C.2.1.a	Pénétration cutanée	123
C.2.1.b	Les différents systèmes de vectorisation.....	124
C.2.2	Actifs inspirés de la médecine esthétique et exemples de produits cosmétiques.....	127
C.2.2.a	L'acide hyaluronique en cosmétique	127
C.2.2.b	Le collagène en cosmétique.....	131
C.2.2.c	Les actifs botox-like.....	134
C.2.2.d	Les alpha-hydroxyacides (AHA).....	137
C.2.2.e	La mésothérapie en cosmétique.....	142
C.2.2.f	Le plasma en cosmétique.....	144
CONCLUSION	149
BIBLIOGRAPHIE	151

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la peau	20
Figure 2 : Structure de l'épiderme.....	21
Figure 3 : Différenciation des cellules souches épidermiques.....	23
Figure 4 : Unité épidermique de mélanisation (UEM)	27
Figure 5 : Structure de la jonction dermo-épidermique	33
Figure 6 : Structure d'une protéoglycane	39
Figure 7 : Les différentes voies de formation des ROS	49
Figure 8 : Réaction de Maillard en 3 étapes	51
Figure 9 : Comparaison d'une section de peau jeune et d'une section de peau âgée	56
Figure 10 : Pénétration des rayonnements UV dans la peau	59
Figure 11 : Les 2 mécanismes principaux du vieillissement par les UVA et UVB.....	60
Figure 12 : Les différents mécanismes moléculaires des rayonnements UV sur la peau	62
Figure 13 : Les dommages de la pollution sur la peau	63
Figure 14 : Mécanisme du vieillissement induit par le tabac.....	68
Figure 15 : Effet des rayonnements UV sur la peau.....	72
Figure 16 : Augmentation des rides péri-orbitales chez un fumeur (52 ans) en comparaison à un non fumeur plus âgé (57 ans) ayant été soumis aux mêmes conditions environnementales (57).....	73
Figure 17 : Effets des facteurs extrinsèques sur la peau de jumelles de 61 ans.....	74
Figure 18 : Illustration du vieillissement cutané en fonction de l'âge	77
Figure 19 : Evolution du nombre d'interventions chirurgicales et non chirurgicales aux Etats-Unis	84
Figure 20: Structure en triple hélice du collagène	87
Figure 21 : Structure chimique de l'acide hyaluronique	92
Figure 22 : Profondeur de l'injection en fonction de la réticulation de l'acide hyaluronique ..	95
Figure 23 : Zone d'injection d'acide hyaluronique en fonction de l'objectif.....	96
Figure 24 : Structure chimique de la toxine botulique.....	98
Figure 25 : Mécanisme d'action du botox	100
Figure 26 : Structure chimique de l'acide glycolique	103
Figure 27 : Structure chimique du TCA	105
Figure 28 : Structure chimique du phénol.....	106
Figure 29 : Protocole d'application recommandée du NCTF 135HA	112

Figure 30 : Les facteurs de croissance issus des plaquettes.....	115
Figure 31 : Préparation du PRP par la méthode double spin	118
Figure 32 : Kits de préparation Eclipse PRP (tubes 11ml et 22ml + centrifugeuse)	119
Figure 33 : Les différentes voies de pénétration cutanée	123
Figure 34 : Structure des liposomes et phospholipides.....	125
Figure 35 : Structure d'un niosome	127
Figure 36 : Exemples de produits cosmétiques à base d'acide hyaluronique..	130
Figure 37 : Exemple de produits cosmétiques à base de collagène	134
Figure 38 : Exemple de produits cosmétiques inspirés des injections botox.....	136
Figure 39 : Illustration du principe du SKINPERF LWG de Codif	139
Figure 40 : Exemples de lotions peeling.....	141
Figure 41 : La gamme NCTF-REVERSE des Laboratoires Filorga inspirée de la mésothérapie	143
Figure 42 : Un exemple de produit inspiré de la mésothérapie : la crème Mésolift de Lierac	143
Figure 43 : Exemple de produit cosmétique à base de plasma végétal : la crème Plasma-Lift- Cell de Dermacur.....	145
Figure 44 : Exemple de produits à base de facteurs de croissance.....	146
Figure 45 : Communication de la gamme Lift-Structure des Laboratoires Filorga.....	146
Figure 46 : Exemple de produits utilisant le terme plasma.....	148

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de Glogau	78
Tableau 2 : Principales préoccupations des femmes concernant leur visage.....	79
Tableau 3 : Degré de givrage lors d'un peeling au TCA et profondeur cutanée atteinte	105
Tableau 4: Liste des principaux AHA utilisés en cosmétique et structures chimiques	137

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AGE : Advanced Glycation End product

AHA : Alpha-hydroxyacides

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASAPS : American Society of Aesthetic Plastic Surgery

BDDE : Butanediol Diglycidyléther

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CDD : Cellules Dendritiques Dermiques

CGRP : Calcitonine Gene Related Peptide

COV : Composés organiques volatiles

DIP : Dossier d'Information sur le Produit

EGF : Epidermal Growth Factor

FDA : Food & Drug Administration

FGF : Fibroblast Growth Factor

GAG : GlycoaminoGlycannes

GSH : Gluthation peroxydases

GUV : Vésicules Unilamellaires Géantes

HAP : Hydrocarbures Polycycliques Aromatiques

IDE : Injection Intra-épidermique

IFOP : Institut Français d'Opinion Publique

IR : Infrarouges

IGF-I : Insulin Like Growth Factor I

JDE : Jonction Dermo-Epidermique = DEJ : Dermal-Epidermal Junction

kDa : Kilo Dalton

KGF : Keratinocyte Growth Factor

LUV : Vésicules Unilamellaires de grande taille

MEC : Matrice Extracellulaire = ECM : Extracellular Matrix

MLV : Vésicules Multi-lamellaires

MMPs : Métalloprotéinases Matricielles

PG : Protéoglycanes

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PRP : Platelet-Riche Plasma = Plasma riche en plaquettes

ROS : Reactive Oxygen Species = Espèces Réactives de l'Oxygène

SFM : Société Française de Mésothérapie

SOD : Superoxyde Dismutase

SOF.CPRE : Société Française de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique

SUV : Vésicules Unilamellaires de petite taille

TAC : Transif Amplifying Cells = Cellules à Amplification Transitoire

TCA = Acide trichloracétique

TGF-Beta : Transforming Growth Factor Beta

UEM : Unité Epidermique de Mélanisation

UV : Ultraviolet

VE : Vieillissement Extrinsèque

VI : Vieillissement Intrinsèque

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

INTRODUCTION

Dans une société dictée par l'exposition de soi et la soif de distinction sociale, l'apparence devient aujourd'hui une préoccupation primordiale pour les individus. Cette apparence se reflète au travers de l'organe le plus imposant de notre organisme : la peau.

La peau constitue en effet la première interface avec le monde extérieur. Au delà de son rôle fonctionnel, elle possède avant tout un rôle social qui va déterminer l'interaction entre les différents individus. La peau définit l'apparence, l'apparence définit notre manière d'interagir avec notre entourage, notre manière d'interagir définit notre cercle social.

Cette peau, cette apparence, est le reflet d'un processus physiologique normal inéluctable : le vieillissement. C'est à son niveau qu'il va revêtir un aspect purement visuel au travers d'un ensemble de modifications : ridules, rides, taches, relâchement... Ce vieillissement est d'autant plus présent dans la société actuelle que nous faisons face aujourd'hui à un accroissement considérable de l'espérance de vie qui bouleverse la pyramide des âges. La société actuelle vit plus longtemps mais veut pour autant conserver sa jeunesse.

Cette « jeunesse » fait aujourd'hui l'objet d'un véritable culte, elle est vecteur d'une apparence et d'un comportement sain qui semblent indispensables pour être socialement reconnue. La demande de prise en charge est de plus en plus forte, notamment au travers des techniques de médecine esthétique qui apportent une solution efficace et rapide. Mais la médecine esthétique a un prix et des risques qui constituent un réel frein pour de nombreuses consommatrices.

En parallèle, les cosmétiques anti-âge s'emparent de cette tendance pour proposer des produits aux actifs et discours directement en lien avec les techniques esthétiques, pour satisfaire ces consommatrices de plus en plus exigeantes.

Dans ce contexte, nous avons choisi de nous pencher sur ce thème au travers du sujet suivant « Prise en charge du vieillissement cutané : comment les cosmétiques s'inspirent des solutions esthétiques ». Afin d'y répondre, il est important de définir dans un premier temps la physiologie de la peau et l'ensemble des causes et manifestations du vieillissement cutané. Dans un second temps, nous étudierons la prise en charge de ce vieillissement via les différentes propositions en médecine esthétique. Enfin, nous nous intéressons aux solutions cosmétiques qui s'inspirent de ces propositions esthétiques.

PARTIE A : PHYSIOLOGIE DE LA PEAU ET VIEILLISSEMENT

A. LA PEAU : STRUCTURE ET RÔLE

La peau constitue l'organe le plus imposant de notre organisme : il est le plus lourd avec un poids de 4kg et le plus étendu avec une surface de 2m². Son épaisseur est variable avec une moyenne de 2mm.

Beaucoup plus qu'une simple enveloppe, la peau forme une barrière de protection de l'organisme contre l'environnement extérieur, tout en assurant en parallèle d'autres fonctions vitales. (1)

Au niveau chimique, elle peut se décomposer selon les éléments suivants : 70% d'eau, 27,5% de protéines, 2% de matières grasses et 0,5% de sels minéraux et d'oligo-éléments (2)

La peau est un tissu à trois composantes : l'épiderme du grec « épi » (dessus) et « derma » (la peau), le derme et l'hypoderme du grec « hypo » (dessous). A ces trois composantes s'ajoutent les annexes cutanées (glande sudoripare, glande sébacée, follicule pileux).

La peau est un organe innervé et vascularisé. (1) (3)

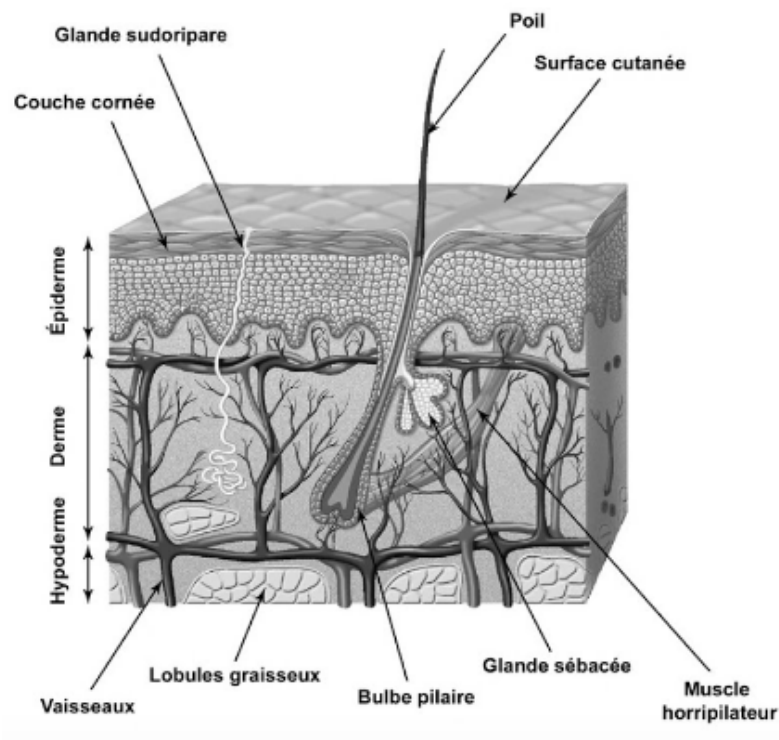


Figure 1 : Structure de la peau (3)

A.1 L'ÉPIDERME

L'épiderme constitue la couche la plus superficielle de la peau. Il se définit comme une zone cellulaire non vascularisée répartie en plusieurs assises cellulaires. Cette zone est le siège d'un renouvellement continu essentiel pour sa fonction de protection de l'organisme contre les agressions extérieures. (1) (4)

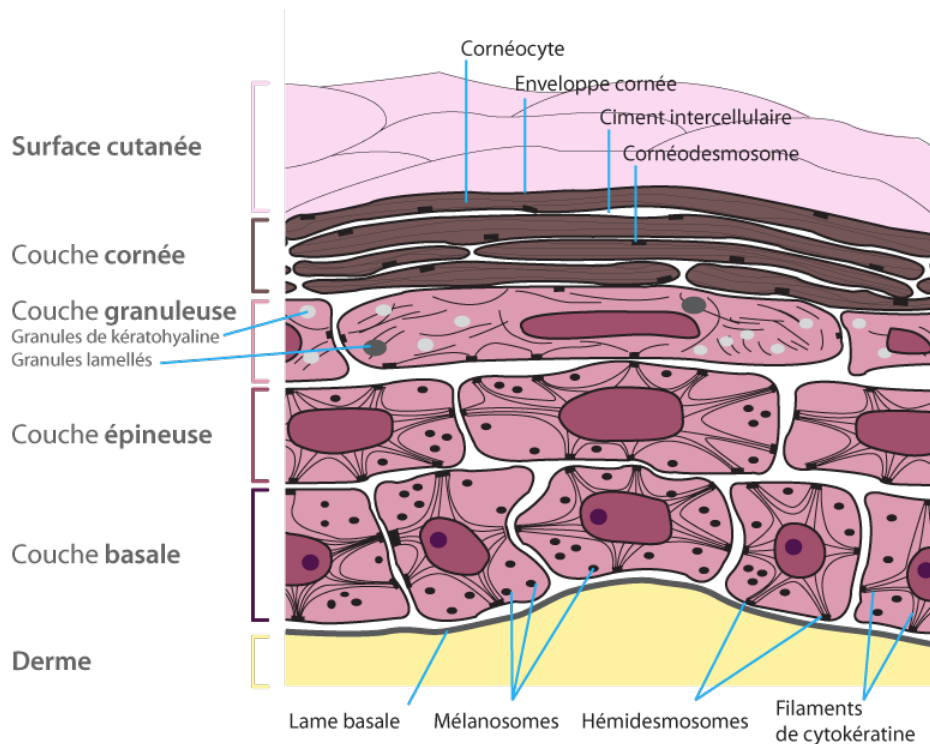


Figure 2 : Structure de l'épiderme (5)

A.1.1 Structure

L'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé. « Pluristratifié » car il comporte plusieurs strates de cellules qui se traduisent par 4 à 5 couches cellulaires superposées. « Pavimenteux » car les cellules superficielles de chaque couche sont aplaties, polyédriques et juxtaposées. Et enfin, « Kératinisé » car il est le siège de la synthèse d'une protéine naturelle : la kératine. (1)(4)

L'épiderme a une épaisseur moyenne de 100 μ m, qui varie selon la zone du corps : de 0,05mm au niveau des paupières jusqu'à 1,5mm au niveau de la paume des mains et la plante des pieds. (1)

C'est une zone non vascularisée : l'ensemble des éléments nécessaires à sa « nutrition » arrivent par diffusion ou imbibition, soit à partir des capillaires du derme au niveau de la Jonction dermo-épidermique (JDE), soit par apport extérieur à travers l'application d'un cosmétique. (1)(4)

Il est innervé et contient de nombreuses terminaisons nerveuses libres qui vont permettre à notre peau d'être sensible au toucher.

Enfin, il se compose de 4 types de cellules : les kératinocytes (cellules épidermiques majoritaires), les mélanocytes, les cellules de Langherans et les cellules de Merkel. (1)(4)

A.1.1.a La couche basale

La couche basale, également appelée « stratum basal » ou « couche germinative » constitue la couche de l'épiderme la plus profonde, directement en lien avec la JDE. C'est elle qui assure la régénération continue de la peau. Elle a une forme ondulée en cohérence avec les papilles dermiques sur lesquelles elle se situe.

Elle est constituée d'une seule assise de cellules cubiques ou prismatiques, rattachées à la JDE par des hémidesmosomes et entre elles par des desmosomes.

Ces cellules sont les cellules souches épidermiques à l'origine du renouvellement continu de l'épiderme. Elles possèdent un fort potentiel prolifératif associé à une capacité d'auto-renouvellement : ainsi, elles se multiplient pour donner naissance à deux cellules filles identiques qui vont d'une part proliférer, d'autre part renouveler le pool de cellules souches existantes. (1)(4) L'une d'elles est ainsi appelée « cellule à amplification transitoire » (TAC = Transit Amplifying Cells) et sera à l'origine des kératinocytes des couches supérieures. (5)

La figure 3 illustre ce processus. (6)

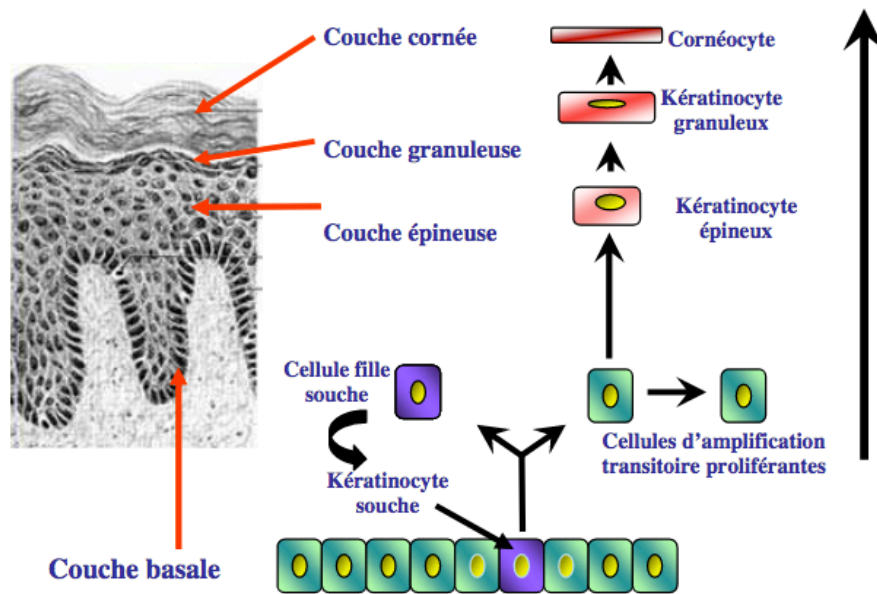


Figure 3 : Différenciation des cellules souches épidermiques (6)

Entre ces cellules souches basales s'intercalent deux types de cellules : les mélanocytes, responsables de la mélanogénèse, et les cellules de Merkel, impliquées dans la réception sensorielle.

A.1.1.b La couche épineuse

La couche épineuse est également appelée « stratum spinosum » ou « couche du corps muqueux de Malpighi ». Elle est constituée de 5 à 6 assises de cellules reliées entre elles par des desmosomes. Ces cellules sont polygonales dans les couches inférieures puis s'aplatissent dans les couches supérieures. (1)(4)

Ce sont les cellules d'amplification transitoire des kératinocytes (ou « amplificatrices ») issues de leur migration de la couche basale. Elles sont nucléées et kératinisées. (7)

Le nombre important de desmosomes qui les relient entre elles et leurs courtes projections cytoplasmiques en forme d'épines sont responsables de l'appellation « épineuse » de cette couche. Ces liens permettent une grande cohésion cellulaire et confèrent ainsi la très grande résistance mécanique de cette couche. (1)(4) (8)

A.1.1.c La couche granuleuse

Aussi appelée « stratum granulosum », elle comporte 3 assises de cellules granuleuses aplaties : les kératinocytes qui sont dans leur phase terminale de différenciation.

Dans cette phase, les cellules sont en cours d'apoptose et contiennent moins d'organites cytoplasmiques et de chromatine nucléaire. On voit également l'apparition de granulations basophiles dans leur cytoplasme, à l'origine de l'appellation couche granuleuse. (9)

Ces granulations sont divisées en 2 types : la kératohyaline et les kératinosomes (ou corps lamellaires d'Odland). Elles vont avoir un rôle clé dans l'agrégation des cellules entre elles au niveau de la couche supérieure. (1)(4)

A.1.1.d La couche claire (au niveau palmo-plantaire)

Egalement appelée « stratum lucidum », cette couche cellulaire est retrouvée uniquement dans les épidermes épais. Elle est composée d'une seule strate de cellules translucides, d'où son appellation de « couche claire ». Elle correspond à la phase de transition entre la couche granuleuse et la couche cornée. (1)

A.1.1.e La couche cornée ou stratum corneum

La couche cornée constitue la couche la plus superficielle de l'épiderme. Son épaisseur est variable : plus importante au niveau de la paume des mains et la plante des pieds (2mm environ), elle s'amincit au niveau des paupières (0,06mm). Son pH est acide, compris entre 4 et 5.5. (1) (4)

A son niveau, les kératinocytes sont totalement différenciés en cellules polyédriques plates anucléées très riches en kératine et entourées d'une enveloppe cornée : on les appelle les « cornéocytes ». Les organites cytoplasmiques ont totalement disparu et le cytoplasme est rempli de trousseaux fibrillaires formés à partir des filaments de kératine et des grains de kératohyaline. (1) (10)

Ces cornéocytes sont étroitement reliés entre eux grâce à deux types d'éléments qui assurent une cohésion cellulaire supérieure à celle des couches précédentes, nécessaire au rôle de barrière cutanée :

- Un ciment lipidique intercellulaire composé de céramides (40 à 50%), d'acide gras polyinsaturés (15 à 25%), de cholestérol (20 à 25%) et de cholestérol sulfate (5 à 10%). (11)
- Des cornéodermosomes, structures simplifiées qui remplacent les desmosomes des précédentes couches. (1)

On peut distinguer suivant la localisation 4 à 20 assises cellulaires, réparties en 2 sous-couches :

- **La couche compacte ou stratum compactum** : couche la plus profonde, au-dessus de la couche granuleuse. En son sein, les cellules sont étroitement soudées les unes aux autres grâce aux nombreux cornéodesmosomes. C'est elle qui assure la fonction barrière de l'épiderme. (1) (10)
- **La couche desquamante ou stratum disjunctum** : couche la plus superficielle. Les cornéodermosomes sont hydrolysés sous l'action de la stéroïde-sulfatase (enzymes sécrétées par les kératinosomes des kératinocytes de la couche granuleuse) : les cellules perdent alors leur cohésion et desquament. (1)(4)(10)

A.1.1.f Le film cutané de surface

L'épiderme est recouvert par un film cutané de surface qui lui permet d'assurer son rôle de barrière protectrice. Ce film est constitué de 2 types d'éléments : les produits issus de la kératinisation épidermique (cellules cornées qui desquament, composés de la matrice fibreuse...) et le film hydrolipidique.

Les produits issus de la kératinisation épidermique regroupent les éléments issus de la désintégration des kératinocytes et de la kératine. Ainsi, les cornéocytes de la couche cornée en desquamant libèrent de nombreuses substances : kératine, acides aminés... Les composants du ciment intercellulaire sont également libérés : céramides, cholestérol et acides gras. (1) (12)

Le film hydrolipidique est une émulsion type eau dans l'huile, on peut donc distinguer 2 phases :

- Une phase hydrosoluble composée essentiellement de sécrétion sudorale (sueur) ainsi que de substances minérales (NaCl, Mg, Ca...) et de substances organiques (glucose, vitamines, acides aminés...). Elle est responsable du pH acide de la peau (entre 5 et 6)
- Une phase liposoluble composée essentiellement de sécrétion sébacée (sébum) ainsi que des lipides synthétisés par les cellules épidermiques : céramides, acides gras, cholestérol. (1) (12)

A.1.2 Les cellules de l'épiderme

A.1.2.a Les Kératinocytes et la kératinisation

Les kératinocytes constituent les cellules majeures de l'épiderme avec un taux de 80%. (1)

Ils sont répartis au niveau des 5 couches épidermiques, dans différents états de différenciation, et sont responsables de l'aspect stratifié de l'épiderme.

La différenciation des kératinocytes est centrifuge : elle s'effectue de la couche basale vers la couche cornée, les cellules se remplissant au fur et à mesure de kératine, une protéine fibreuse naturelle de cohésion et de résistance. On parle de kératinisation. (1)(4) (8)

On peut distinguer plusieurs types de kératinocytes en fonction de leur stade de différenciation :

- Les **cellules souches unipotentes** : ce sont des kératinocytes au stade de cellules non différenciées. Comme décrit précédemment, ces cellules ont une capacité d'auto-renouvellement et de différenciation : elles vont donner naissance à 2 cellules filles identiques, l'une restant dans la couche basale pour se diviser (**cellule post mitotique**) et l'autre migrant vers la couche épineuse pour se différencier (**cellule transitoire amplificatrice**). (1)(4)(6)
- Les cellules amplificatrices vont alors donner naissance aux **kératinocytes épineux** qui vont continuer leur différenciation au fur et à mesure de leur « remontée » en **kératinocytes granuleux** (au niveau de la couche granuleuse) et enfin en **cornéocytes**,

au niveau de la couche cornée, où ils vont alors desquamer. Ce mécanisme est décrit dans la figure 3 précédente.

Ce processus de différenciation, appelé « Turn Over » dure normalement 3 à 4 semaines et va permettre d'assurer un renouvellement continu de la couche cornée. Les kératinocytes ont donc un rôle primordial dans la protection de la peau et ses processus de réparation et cicatrisation. (1)(4) (7) (8)

A.1.2.b Les Mélanocytes et la mélanogénèse

Situés au niveau de la lame basale, les mélanocytes représentent 3 à 5% des cellules épidermiques et sont retrouvés également dans les follicules pileux et l'œil (à densité inférieure). (7)

Le terme mélanocytes est issu du grec « Melas » qui signifie « noir ». Ces cellules sont en effet le siège d'une synthèse importante, le pigment noir « mélanine », synthétisé sous forme de granules : les mélanosomes. (1)(4)

Les mélanocytes se caractérisent comme des cellules de grande taille avec de nombreux prolongements appelés « dendrites ». Ce sont ces dendrites qui vont leur permettre de communiquer avec les kératinocytes et leur transmettre les mélanosomes, qui vont ainsi migrer au travers de ces longs filaments. On compte environ 1 mélanocyte pour 36 Kératinocytes. On parle alors d'Unité Epidermique de Mélanisation (UEM) (1). La figure 4 illustre ce principe.

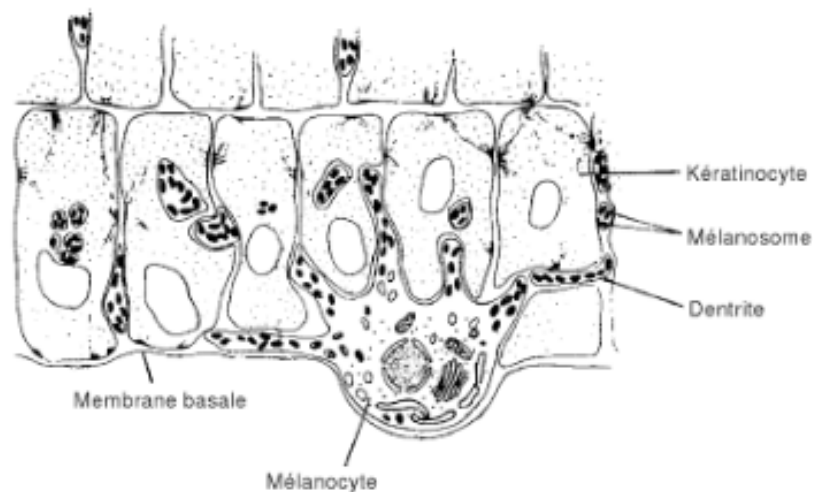


Figure 4 : Unité épidermique de mélanisation (UEM) : 1 mélanocyte est entouré de 36 kératinocytes auxquels il délivre la mélanine. (1)

Les mélanocytes jouent ainsi un rôle majeur dans la pigmentation de la peau au travers de la synthèse de mélanine. On peut distinguer deux types de mélanine :

- L'eumélanine : pigment de couleur brun-noir
- La phéomélanine : pigment de couleur jaune-rouge

Ces mélanines sont produites à l'intérieur des mélanosomes. Ils sont répartis en eumélanosomes et phéomélanosomes selon le type de mélanine qu'ils produisent. (1)(4) (7) (8)

Le rôle majeur de ce pigment est la protection de la peau contre les effets des rayons UV. En effet, les mélanines ont la propriété d'absorber les rayonnements qui pénètrent dans la peau, de 200 à 2 000nm. Elles vont ainsi éviter leur pénétration plus profonde pouvant altérer les organes vitaux des cellules et leurs structures physiologiques environnantes. Elles neutralisent également les radicaux libres formés. (1)

A.1.2.c Les cellules de Langerhans et la défense immunitaire

Les cellules de Langerhans sont localisées au niveau des couches basale et épineuse de l'épiderme et constituent 2 à 5% de la population cellulaire épidermique. On compte ainsi environ 2 à 5 cellules de Langerhans contre 100 kératinocytes. (1)(4) (7) (8)

Les cellules de Langerhans font partie intégrante du système immunitaire cutané, on les appelle également « macrophagocytes intra-épidermiques ».

Décrites par Paul Langerhans en 1868, ce sont des cellules dendritiques au cytoplasme clair sans mélanosomes ni desmosomes, caractérisé par un noyau bilobé et surtout la présence d'organites en forme de raquettes : les granules de Birbeck. (1)

Ces cellules sont dites dendritiques, d'une part par leur structure (expansions cytoplasmiques appelées dendrites) et par le rôle de cellule présentatrice de l'antigène. (7)

Ces cellules de Langerhans ont en effet un rôle primordial dans la réponse immunitaire, on les appelle « les sentinelles du système immunitaire ». Grâce à leurs récepteurs, elles vont détecter les corps étrangers cutanés (antigènes), les capturer et les transporter pour les présenter aux Lymphocytes T situés dans les ganglions lymphatiques régionaux. Pour cela, elles doivent donc

traverser la jonction dermo-épidermique, entrer dans le derme et pénétrer dans les vaisseaux lymphatiques pour accomplir leur rôle.

Elles ont donc un rôle de défense majeur au niveau de la peau contre les agressions extérieures en provoquant une réponse immunitaire spécifique. (1)(4) (7) (8)

A.1.2.d Les cellules de Merkel et la réception sensorielle

Les cellules de Merkel constituent la population cellulaire minoritaire de l'épiderme.

Leur quantité varie en fonction de la zone du corps : elles sont plus abondantes au niveau des lèvres, des paumes des mains et pieds et des doigts (7).

Appelés également « épithélioïdocytes du tact » ou « cellules du toucher », ce sont des cellules d'origine nerveuse qui jouent un rôle primordial de récepteur sensoriel de la peau. Ainsi, leur rôle de mécanorécepteur est impliqué dans la fonction du tact. (1)

Elles sont localisées au niveau de la couche basale et se regroupent en amas, appelés « Corpuscule de Merkel ». Ce sont ces amas qui vont être en contact avec les terminaisons nerveuses, alors responsables de la fonction sensorielle de la peau. (1)(4) (7) (8)

Elles possèdent également une fonction neuro-endocrinienne via la production de neuromédiateur : VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), CGRP (Calcitonine Gene Related Peptide), sérotonine, substance-P, somatostatine et neurotensine. Ceux-ci vont être impliqués dans la communication et la différenciation des cellules cutanées. (1)

A.1.3 Rôle de l'épiderme

L'épiderme constitue la première interface entre l'environnement et l'organisme. Il est donc soumis à de nombreuses agressions, pour lesquelles il doit assurer un rôle de protection : on parle de « barrière épidermique ».

Cette barrière épidermique est renouvelée toutes les 3 à 4 semaines au travers de la desquamation de la couche cornée afin de maintenir son rôle de protection et d'assurer son

intégrité. Elle est multifonctionnelle grâce à la mise en place de différents systèmes qui lui permettent une protection à 360° degrés. (1)(4) (7) (8)

A.1.3.a Barrière hydrique

L'épiderme contient de l'eau. Sa répartition n'est pas homogène : il existe un gradient hydrique cutané de 70% d'eau dans les couches profondes à environ 20% dans la couche cornée. (13)

La fonction de barrière hydrique est primordiale et correspond au maintien de ce gradient quelque soit les conditions.

En effet, l'homéostasie hydrique cutanée est indispensable à de nombreux paramètres :

- Elle assure les paramètres macroscopiques apparents : élasticité et souplesse de la peau. Ces paramètres vont permettre d'assurer une certaine résistance mécanique.
- Elle régule les activités enzymatiques dont les enzymes de desquamation des cornéocytes
- Elle régule la signalisation cellulaire au sein de l'épiderme

Le maintien de cette homéostasie est assuré au niveau de la couche cornée grâce à 3 éléments :

- Les lipides du ciment intercornéocyttaire
- Les cornéodesmosomes qui permettent de maintenir une couche cellulaire soudée
- Le film cutané de surface (1)(7) (13) (11)

A.1.3.b Barrière physique

L'épiderme va également jouer un rôle de bouclier face aux agressions physiques (stress mécanique, changement de température...) grâce à d'une part, la production de kératine. En agissant comme un ciment, celle-ci va souder les cellules entre elles pour créer un maillage dense de kératinocytes, véritable « rempart » face aux agressions.

A ce réseau kératinique s'associent les éléments spécifiques de la couche cornée : le ciment lipidique intercornéocyttaire et les cornéodesmosomes qui vont apporter solidité et résistance à la peau. (13) (14) (11)

A.1.3.c Barrière anti-oxydante

La peau est soumise à de nombreuses agressions extérieures parmi lesquelles de nombreux facteurs exogènes du stress oxydatif : pollution, rayonnements UV... Ces facteurs vont agir via la production de radicaux libres qui vont avoir des effets délétères au niveau cutané : altération élasticité, vieillissement accéléré ... Ces effets seront décrits plus précisément dans le chapitre dédié à l'étude du vieillissement cutané.

L'épiderme possède de nombreux systèmes de défense anti-oxydants regroupés en 2 groupes selon leur nature :

- Enzymatique : Superoxyde dismutase, Catalase, Peroxydase du glutathion.
- Moléculaire : réducteurs endogènes (glutathion, mélanine..) ou exogènes (acide ascorbiques, alpha-tocophérol...) (13)

L'ensemble de ces systèmes va ainsi lui permettre d'assurer un rôle de barrière anti-oxydante.

A.1.3.d Barrière photoprotectrice

La peau constitue la première cible des rayonnements UV. L'épiderme va avoir un rôle protecteur face aux rayons lumineux par réflexion, diffraction et absorption. En effet, les UVB sont absorbés au niveau de la couche cornée (70%) tandis que les UVA qui pénètrent vont être arrêtés par la mélanine (seuls 20-30% arrivent ainsi au derme). (7) (13)

On peut ainsi décrire plusieurs mécanismes de photo-protection à son niveau :

- L'épaississement de l'épiderme : les rayonnements UV provoquent l'augmentation du nombre de couches cellulaires de kératinocytes et cornéocytes afin de limiter la pénétration des rayonnements.
- L'absorption des UV par les mélanines : comme décrit plus haut, ces pigments sont capables d'absorber les rayonnements UV qui pénètrent au niveau de l'épiderme ainsi que les radicaux libres générés. Lors d'une exposition, un ensemble de mécanismes est activé afin de stimuler la mélanogénèse (expression du facteur de transcription MITF par les mélanocytes eux-mêmes, synthèse des hormones alpha-MSH et ACTH par les kératinocytes...) (13)

L'épiderme joue donc un rôle photo-protecteur essentiel.

A.1.3.e Barrière anti-microbienne

L'épiderme assure une fonction de barrière anti-microbienne via deux niveaux de défense : le premier, physique (structure de la couche cornée et du film hydrolipidique), en bloquant l'entrée des micro-organismes ; le second, plus profond, lors de l'entrée d'un micro-organisme, via les cellules de Langerhans, qui participent au système immunitaire.

Ainsi, l'épiderme constitue une barrière anti-microbienne physique via divers éléments :

- L'imperméabilité de la couche cornée
- La desquamation de la couche cornée et le film hydrolipidique renouvelés en permanence qui permettent d'éliminer les micro-organismes adhérents
- Le pH acide de l'épiderme qui permet de détruire certains micro-organismes
- La composition du film hydrolipidique : acides gras, sphingosine qui exercent une activité anti-microbienne ainsi que certaines enzymes présentes dans la sueur pouvant détruire les parois cellulaires des bactéries

En cas de franchissement de la couche cornée par certains virus et bactéries, l'épiderme possède également un système de défense représenté par les cellules de Langerhans comme décrit précédemment. Celles-ci sont impliquées dans le système immunitaire cutané et possèdent un rôle anti-infectieux majeur via leur activité phagocytaire et leur rôle de cellule présentatrice de l'antigène aux Lymphocytes T. (1) (13) (14)

A.2 JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE (JDE)

A.2.1 Structure

Située sous l'épiderme, la jonction dermo-épidermique ou « membrane basale épidermique » est une région acellulaire qui se présente sous forme de ligne ondulée et fine de 0,5 à 0,8 μm d'épaisseur séparant le derme et l'épiderme. Elle est élaborée à la fois par les kératinocytes épidermiques basaux et les fibroblastes dermiques. (1)

Son aspect ondulé est dû à l'alternance de saillies de l'épiderme dans le derme, les « crêtes épidermiques » et de saillies du derme dans l'épiderme, les « papilles dermiques ». (7)

Elle peut être décomposée en 3 couches allant de l'épiderme vers le derme :

- **La couche lamina lucida** : elle se situe sous la couche basale de l'épiderme et est en contact direct avec la membrane plasmique des cellules qui la constituent. Elle comporte des hémidesmosomes qui sont rattachés aux filaments intermédiaires des kératinocytes basaux afin de les lier à la JDE.
- **La couche lamina densa** : elle est riche en collagène de type IV qui forme un réseau bidimensionnel en treillis à l'origine de sa forme et rigidité, ainsi qu'en glycoprotéines (laminine, nidogène).
- **La zone fibrillaire (sub lamina densa)** : elle se trouve dans la continuité du derme papillaire. Elle constitue une zone fibreuse riche en fibres d'ancrage constituées de collagène de type VII et nécessaires à la cohésion dermo-épidermique. Celles-ci vont en effet établir des interactions avec le collagène de type IV à travers les plaques d'ancrage pour former un réseau qui piège les fibres de collagène dermique. On y retrouve également des fibres de collagène de type III. (1)(7)

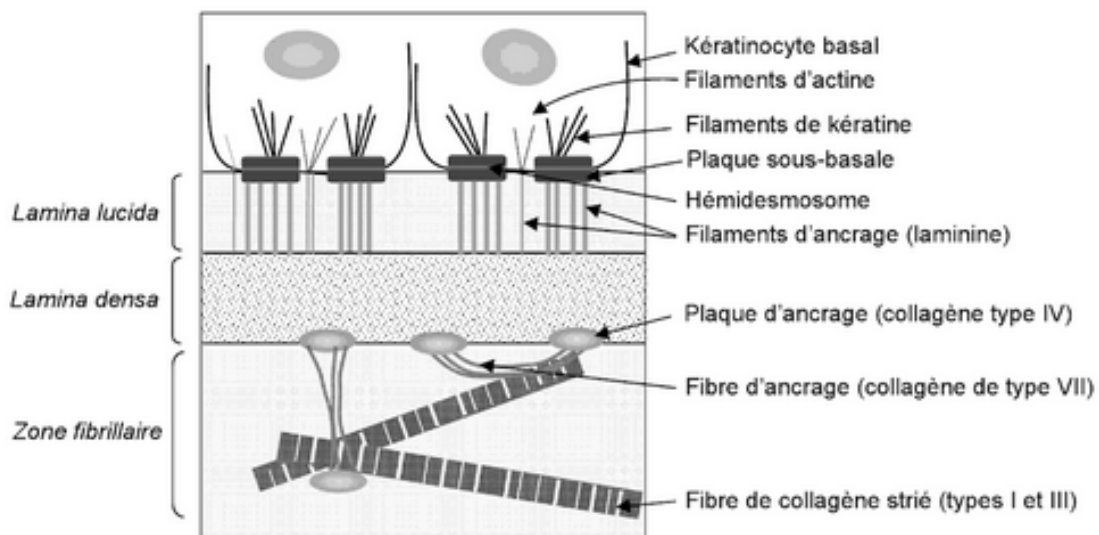


Figure 5 : Structure de la jonction dermo-épidermique (15)

A.2.2 Rôle

La JDE assure plusieurs fonctions fondamentales au niveau cutané :

- Support mécanique : elle offre une matrice d'ancrage pour les cellules basales épidermiques et donc assure la cohésion de l'épiderme au derme.
- Elle détermine la polarité de l'épiderme et joue donc un rôle dans la régulation de la migration cellulaire : elle permet de maintenir les kératinocytes basaux ancrés à la base de l'épiderme et aux cellules filles de migrer vers les couches supérieures. Elle a donc un rôle primordial dans l'organisation structurelle de l'épiderme.
- Barrière sélective : elle constitue une zone contrôlée de diffusion et d'échanges entre le derme et l'épiderme : eau, électrolytes, éléments nutritifs... Elle permet notamment la diffusion des nutriments provenant des vaisseaux sanguins dermiques jusqu'au kératinocytes basaux. (1)(7) (16)

A.3 DERME

Le derme constitue la couche intermédiaire de la peau. Il se définit comme un tissu conjonctif dense fibreux, beaucoup plus épais que l'épiderme, vascularisé et innervé. Cette zone est le siège de synthèse des principales protéines et fibres cutanées (acide hyaluronique, collagène, élastine...) et constitue le support solide de la peau, lui conférant sa résistance et son élasticité. (1)

A.3.1 Structure

Le derme est un tissu conjonctif dense constitué principalement d'une matrice extracellulaire (MEC) produite par les fibroblastes et composée d'une substance fondamentale dans laquelle baignent les cellules et fibres dermiques : fibroblastes, collagène et élastine.

D'une épaisseur variable entre 1 et 4mm, il suit la même logique que l'épiderme avec une épaisseur plus importante au niveau de la paume des mains et plus fine au niveau des paupières (0.6mm). (17)

Il est richement vascularisé, renfermant ainsi le système vasculaire de la peau (vaisseaux lymphatiques et vaisseaux sanguins). Il est également innervé et comprend nerfs et terminaisons nerveuses spécialisées (cellules du toucher, récepteurs mécaniques, récepteurs de la pression...). Les nerfs sont organisés en 2 plexus : le plexus dermique profond et le plexus superficiel.

Il contient également les cellules du système immunitaire qui interviennent dans les mécanismes de défense contre les micro-organismes : macrophages et mastocytes.

Enfin, il constitue le siège d'implantation des annexes cutanées (glandes sébacées, glandes sudoripares et follicules pileux), que nous verrons plus en détail plus tard. (1)

(1) (7)

On peut le diviser en deux zones qui diffèrent par leur composition et organisation : le derme papillaire au plus proche de la JDE et le derme réticulaire, plus en profondeur. (1) (17)

A.3.1.a Le derme papillaire

Le derme papillaire, le plus superficiel, se situe entre les crêtes épidermiques et forme les papilles dermiques. Son épaisseur est de 50 à 100µm. (8)

C'est un tissu conjonctif assez lâche, richement vascularisé et qui contient de nombreuses fines fibres de collagène (type I et III) et des fibrilles d'élastine disposées perpendiculairement par rapport à la JDE. Il est riche en cellules dermiques, plus abondantes que dans le derme réticulaire.

Il contient également un plexus vasculaire à sa base duquel remontent les capillaires sanguins vers la JDE, ainsi que les connexions axonales des terminaisons nerveuses de l'épiderme.

Il a un rôle majeur dans les échanges nutritifs avec la couche basale de l'épiderme. (1) (8) (17)

A.3.1.b Le derme réticulaire

Le derme réticulaire constitue le derme profond et majoritaire. Il est beaucoup plus épais que le papillaire, son épaisseur étant de l'ordre du millimètre (0,8 à 1,2mm) (8)

C'est un tissu conjonctif très dense, caractérisé par de grosses fibres de collagène (majoritairement type I) et fibres d'élastine parallèles à l'épiderme et organisées en faisceaux qui s'entrecroisent, d'où son appellation « réticulaire ».

Il contient à sa base le plexus vasculaire profond qui marque sa limite inférieure et sa transition vers un tissu adipeux, l'hypoderme. (1)(8) (17)

A.3.2 Les cellules du derme

A.3.2.a Les cellules résidentes du derme : les fibroblastes

Les fibroblastes sont les cellules caractéristiques du derme et constituent la principale population cellulaire de cette zone. De forme étoilée aux prolongements fins, ils sont très hétérogènes et aspécifiques ce qui les rend très difficile à caractériser.

Ils sont impliqués dans la synthèse et l'entretien du matériel extracellulaire. Comme indiqué précédemment, leur présence est plus importante dans le derme papillaire que réticulaire. (1) (8)

Les fibroblastes possèdent une forte activité synthétique : synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale, des glycoprotéines de structure et des enzymes de dégradation (collagénases et protéases). Ils interviennent à la fois dans la production et la dégradation des composants de la MEC et possèdent donc un rôle primordial dans les processus de cicatrisation. (1)

Grâce à leurs récepteurs membranaires de type intégrine, ils interagissent avec la matrice extracellulaire et réceptionnent les messages des cellules cutanées qui vont avoir une influence directe sur leur activité métabolique :

- Au contact des kératinocytes et des cellules endothéliales : ils synthétisent le collagène de type IV retrouvé dans la membrane basale de la JDE et les vaisseaux sanguins ; ainsi que du collagène de type VII qui compose les fibres d'ancrage.

- A distance de ces cellules : ils produisent les collagènes de type I et III et l'élastine pour former la MEC dermique. (7) (8) (17)

En plus de leur rôle de synthèse, ils possèdent un rôle de défense anti-infectieuse et antivirale. Ainsi, ils interviennent dans les mécanismes de défense cutanée via la sécrétion d'agents chimiotactiques (chimiokines et interféron alpha). (1)

Enfin, leur prolifération et leur activité est régulée par différents facteurs de croissance notamment l'IGF-I (Insulin Like Growth Factor I) et le TGF-Beta (Transforming Growth Factor Beta) qui stimulent leur production des constituants de la matrice extracellulaire et sont donc impliqués dans les processus de cicatrisation et réparation tissulaire. (1)

A.3.2.b Les cellules mobiles du système immunitaire dermique : cellules dendritiques, lymphocytes et macrophages

A.3.2.b.1 Les cellules dendritiques dermiques (CDD)

Comme leurs analogues épidermiques (cellules de Langerhans), les CDD sont des cellules présentatrices d'antigène et peuvent déclencher des réponses immunitaires spécifiques.

Lorsqu'un antigène réussit à traverser le derme, les CDD le capturent puis vont migrer vers le ganglion lymphatique local afin de le présenter aux lymphocytes et ainsi déclencher la réponse immunitaire. (7) (17)

A.3.2.b.2 Autres types cellulaires

On retrouve également d'autres types de cellules impliquées dans la surveillance immunitaire au niveau des capillaires dermiques : les lymphocytes et les macrophages. (1)

A.3.3 La MEC et ses constituants

La matrice extracellulaire est une structure complexe composée par l'association de 3 types d'éléments : une substance fondamentale représentée majoritairement par les protéoglycanes, des fibres (élastine et collagène) et des glycoprotéines de structure (comme la fibronectine).

Même si on distingue plusieurs familles d'éléments, les interactions entre eux sont très nombreuses (fibres-glycoprotéines de structure/protéoglycane, glycoprotéines de structure-protéoglycane...). C'est cet ensemble complexe d'interactions qui participe à la mise en place et au maintien de la cohésion tissulaire. (1) (18)

A.3.3.a La substance fondamentale

La substance fondamentale regroupe un ensemble de protéoglycanes (PG) et glycosaminoglycanes (GAG) qui lui confèrent sa constitution de gel souple et hydraté au travers duquel les métabolites peuvent diffuser, et apportent au derme une grande résistance aux forces de compression externes. (1) (7)

A.3.3.a.1 *Les glycosaminoglycanes (GAG)*

Les glycosaminoglycanes sont de longues chaînes non ramifiées, formés par la répétition d'unités disaccharidiques. Ils peuvent être divisés en deux groupes :

- Les GAG sulfatés : chondroïtine sulfate, dermatane sulfate, héparine, kératane-sulfate et héparane sulfate. Ils forment les protéoglycanes en établissant des liaisons covalentes avec des protéines.
- Les GAG non sulfatés, représentés uniquement par l'acide hyaluronique qui constitue le GAG le plus abondant. Sa chaîne ne comporte ni groupement sulfate ni partie protéique et représente une longue chaîne polysaccharidique désordonnée d'environ 500nm de diamètre. (1) (9)

A.3.3.a.2 *Les protéoglycanes*

Comme indiqué, les protéoglycanes sont formés par des chaînes de glycosaminoglycanes sulfatés fixées par liaisons covalentes sur un axe protéique. La figure 6 illustre leur structure. (9)

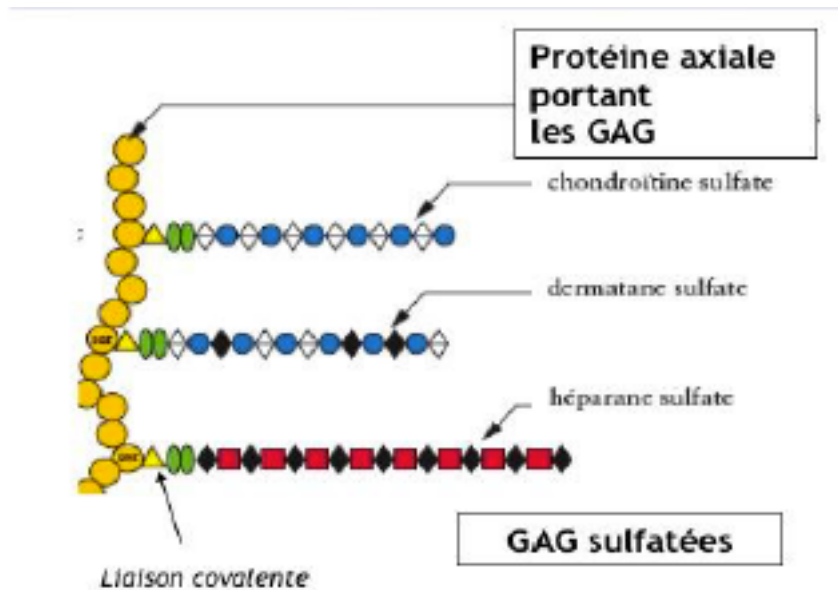


Figure 6 : Structure d'un protéoglycane (9)

A.3.3.b Les fibres dermiques

A.3.3.b.1 Le collagène et les fibres de collagène

Le collagène est la protéine la plus abondante du corps humain. C'est une protéine fibreuse présente dans la majorité des tissus conjonctifs. Sa fonction principale est de stocker les forces de tension afin d'apporter une résistance aux tissus pour qu'ils conservent leur organisation structurale. (1) (7)

Au sein de notre organisme, on peut distinguer 26 types de collagène qui se différencient par leur morphologie, leur séquence d'acides aminés et leurs propriétés. (19)

Au niveau dermique, le collagène est le constituant le plus important (>90%). On y retrouve principalement les collagènes de type I (60 à 80%), de type III (15 à 25%) et de type V (2 à 5%). Ces collagènes sont dits « fibrillaires ». Ils s'auto-assemblent en fibres épaisses qui forment un réseau tridimensionnel dans le derme pour lui fournir sa résistance et son épaisseur. (1) (7) (17).

Dans le derme, les collagènes sont synthétisés par les fibroblastes sous forme d'un précurseur le tropocollagène. Ce tropocollagène se caractérise par l'association de 3 chaînes polypeptidiques en triple hélice. Il est ensuite sécrété dans le milieu extracellulaire où des

enzymes viennent cliver les extrémités N et C pour donner le collagène. Ce collagène s'organise ensuite sous forme de fibrilles puis en fibres plus épaisses. (16)

Le collagène est soumis à une dégradation naturelle réalisée par des enzymes : métalloprotéinases et collagénases notamment. Sa demi-vie est estimée à 2 mois. (7)

A.3.3.b.2 L'élastine et les fibres élastiques

Les fibres élastiques sont des fibres extensibles, plus fines que celles de collagène et qui sont composées d'élastine. Elles sont particulièrement présentes dans les tissus déformables et soumis à des contraintes. En effet, elles donnent au tissu sa capacité de retrouver son état initial après une déformation : on parle d'élasticité. Grâce à elles, la peau peut être étirée jusqu'à 120 à 150% et revenir à son état de départ. (1) (7) (16) (8)

L'élastine est une protéine hydrophobe riche en proline et glycine, qui possède une résistance aux attaques physiques et chimiques. De même que le collagène, elle est synthétisée par le fibroblaste sous forme d'un précurseur : la tropoélastine. Elle est ensuite sécrétée dans le milieu extracellulaire où elle subit une polymérisation grâce à la fibrilline (glycoprotéine de structure) pour former les molécules d'élastine. Celles-ci s'assemblent ensuite pour former des fibres.

On peut distinguer 2 sortes de fibres élastiques : les fibres élastiques immatures (fibres oxytalanes et fibres d'élaunine) et les fibres élastiques matures.

Contrairement au collagène, l'élastine possède une demi-vie très longue (70 ans) et les fibres élastiques sont donc vouées à un maintien tout au long de la vie de l'individu. Cependant, certaines enzymes (métalloprotéases matricielles, sérine protéases) peuvent être activées dans certains contextes (notamment sous l'influence des UV que nous décrivons dans la partie B) et sont alors capables de cliver l'élastine, à l'origine d'une perte d'élasticité. (16) (20)

A.3.3.c Les glycoprotéines de structure

Les glycoprotéines de structure sont des protéines sur lesquelles sont greffées de courtes chaînes glucidiques. Elles constituent une famille très hétérogène de par leur taille, structure et distribution tissulaire variable mais elles possèdent toutes un point commun : la présence de

plusieurs sites de fixation aux cellules et d'interaction avec les macromolécules extracellulaires. Elles jouent un rôle dans l'adhésion, la migration et la communication des cellules entre elles.

Parmi ces glycoprotéines de structure, on peut citer :

- La fibronectine : elle est dite « tissulaire » dans le derme, par opposition à la fibronectine plasmatique retrouvée dans la circulation sanguine. Elle est synthétisée par les fibroblastes dermiques. Elle est impliquée dans la cicatrisation des plaies en permettant la migration des fibroblastes et macrophages vers les sites concernés.
- Les laminines : elles participent à la structure des membranes basales en interagissant avec le collagène de type IV notamment. Elles sont impliquées dans l'adhésion, la différenciation et la prolifération des cellules à ce niveau.
- Les autres glycoprotéines de structure : vitronectine, l'entactine, les ténectines, les thrombospondines, l'ostéonectine ... Elles vont former une « charpente » sur laquelle se déposent les molécules de tropélastine pour former les fibres élastiques.

(21) (18)

A.3.4 Rôle

Le derme constitue le support solide de la peau : il lui apporte résistance et élasticité et offre un rôle de protection des plans sous-jacents.

A.3.4.a Rôle de soutien

De par sa richesse en fibres élastiques, le derme possède un caractère extensible (capable d'être étiré), compressible et élastique (capable de revenir à l'état initial après un étirement) qui offre un rôle majeur de soutien et apporte à la peau sa résistance. (7) (22)

A.3.4.b Rôle de réservoir d'eau

Grâce à leurs propriétés hygroscopiques, les glycosaminoglycanes, particulièrement l'acide hyaluronique, offrent au derme la propriété de réservoir d'eau à l'origine de sa tonicité et fermeté. (7) (20)

A.3.4.c Rôle de thermorégulation

La présence de nombreux vaisseaux lui permet de protéger les plans sous-jacents des variations chaud et froid et d'assurer une température corporelle constante pour maintenir l'homéostasie de l'organisme. (7)

A.3.4.d Rôle de protection mécanique

Le rôle de protection mécanique du derme s'effectue grâce à 2 caractéristiques :

- Sa forte résistance mécanique grâce aux fibres denses de collagène
- Son élasticité grâce aux fibres d'élastine.

Le derme assure ainsi la protection des plans sous-jacents, des vaisseaux et des nerfs qu'il contient face aux agressions mécaniques sus-jacentes. (20)

A.3.4.e Rôle de nutrition pour l'épiderme

Comme décrit précédemment, le derme papillaire renferme des capillaires sanguins et lymphatiques qui permet d'apporter les éléments nutritifs à l'épiderme non vascularisé via un phénomène d'imbibition. (1)

A.3.4.f Rôle de défense immunitaire

Il constitue également la 2ème ligne de défense face aux agents pathogènes grâce à la présence en son sein des cellules de l'immunité : cellules dendritiques dermiques, lymphocytes et macrophages. (7) (17)

A.4 HYPODERME

L'hypoderme constitue la couche la plus profonde de la peau. C'est un tissu adipeux en continuité avec le derme, la différence entre les deux tissus est donc marquée par le changement progressif de la nature et composition du tissu conjonctif. Il est rattaché au derme par des expansions de fibres de collagène et d'élastine.

Il est innervé et vascularisé de par les nombreux vaisseaux et nerfs qui le traversent et arrivent dans le derme. (1) (23)

Il est appelé « tissu adipeux blanc sous-cutané » par opposition au tissu adipeux brun et au tissu adipeux profond (viscéral et intra-abdominal). (1)

A.4.1 Structure

Comme les autres couches cutanées, l'hypoderme a une épaisseur variable en fonction des zones du corps mais également du sexe : il est plus épais chez l'homme au niveau des épaules et de l'abdomen ; tandis qu'il sera plus présent au niveau des cuisses, hanches et fesses pour la femme. Il n'est pas présent sur les oreilles, paupières et organes génitaux masculins. (1) (23)

C'est un tissu conjonctif lâche où l'on retrouve les fibres de collagène et les protéoglycanes (continuité du derme) mais surtout des cellules caractéristiques : les adipocytes. (1)

A.4.2 Les cellules de l'hypoderme

A.4.2.a Adipocytes matures ou cellules graisseuses

Elles constituent la majorité du tissu adipeux. Ce sont des cellules sphériques qui prennent en volume en captant les triglycérides.

Ils sont regroupés en petits lobules séparés par des cloisons conjonctives contenant les cellules de la fraction stroma-vasculaire. (1)

A.4.2.b Les autres cellules de l'hypoderme : la fraction stroma-vasculaire

La fraction stroma-vasculaire regroupe différents types cellulaires parmi lesquels on peut identifier les cellules suivantes :

- Les cellules progénitrices ou cellules souches du tissu adipeux : elles se différencient en différentes lignées cellulaires dermiques (cellules adipocytaires ou cellules endothéliales).
 - Les préadipocytes : cellules immatures se différenciant en adipocyte.
 - Les cellules endothéliales : elles interviennent dans la néovascularisation de l'hypoderme et permettent donc le développement du réseau de capillaires
 - Les lymphocytes et macrophages : cellules d'origine hématopoïétique, qui possèdent un rôle dans l'inflammation
 - Des fibroblastes qui synthétisent comme dans le derme le procollagène et la proélastine.
- (1) (7)

A.4.3 Rôle de l'hypoderme

A.4.3.a Rôle protecteur

De par sa richesse en adipocytes, l'hypoderme a un rôle d'isolant thermique et mécanique qui lui permet d'amortir les chocs et de protéger les organes sous jacents (muscles et os). (1)

A.4.3.b Rôle de réservoir énergétique

L'hypoderme est capable de capter les triglycérides en période post-prandiale et de les stocker : on parle du phénomène de « captation ». En période de jeûne, il va fournir l'énergie nécessaire aux tissus en dégradant les adipocytes stockés en acides gras et glycérol : on parle du phénomène de « lipolyse ». (1)

A.4.3.c Rôle de synthèse

L'hypoderme est le siège de sécrétion de nombreuses substances :

- Les adipocytes sécrètent des molécules bioactives regroupées sous le nom d'adipokines. Celles-ci sont impliquées dans la régulation du métabolisme énergétique et de l'état inflammatoire.
- Les hormones stéroïdes : la présence de l'enzyme aromatase en son sein permet la conversion des androgènes en oestrogènes. (1)

A.5 LES ANNEXES CUTANÉES : GLANDES ET PHANÈRES

Les annexes cutanées englobent 4 éléments : les glandes sudoripares, les glandes sébacées, les follicules pileux et les ongles.

A.5.1.a Les glandes sudoripares

Il en existe 2 types : les glandes eccrines et les glandes apocrines.

- Les glandes eccrines sont présentes sur l'ensemble de la surface corporelle et excrètent la sueur. Elles ont donc un rôle majeur dans la régulation thermique. Elles sont indépendantes des follicules pileux et débouchent à la surface cutanée au travers d'un pore.
- Les glandes apocrines sont liées au poil puisqu'elles débouchent dans le follicule pileux. Elles excrètent la sueur lors de températures élevées ou de montée d'adrénaline et vont être responsables de l'odeur corporelle. On les retrouve au niveau du pubis et des aisselles. (1) (7) (8)

A.5.1.b Les glandes sébacées

Ce sont les glandes impliquées dans la sécrétion du sébum qui fait partie du film hydrolipidique. Ce sébum ayant une fonction fongistatique et bactériostatique, elles ont donc un rôle important dans la protection de l'épiderme contre les agressions extérieures.

Elles sont vascularisées et retrouvées sur l'ensemble du corps, sauf au niveau des paumes des mains et plantes des pieds. (1) (7) (8)

A.5.1.c Les follicules pileux

Ils constituent la base des poils et des cheveux. Chaque follicule est associé à une glande sébacée, on parle alors de follicule pilosébacé. Ils sont présents sur l'ensemble du corps sauf au niveaux des paumes des mains, plantes des pieds et des muqueuses buccales et génitales. (1) (7) (8)

A.5.1.d Les ongles

L'ongle, également appelé « tablette unguéale » constitue une annexe cutanée kératinisée. Il est présent sur la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils. C'est une plaque lisse, dure et translucide composée de cellules kératinisées jointes par des jonctions de types serrées, qui obturent totalement l'espace intercellulaire. (1)

B. LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ

B.1 DÉFINITION

Le vieillissement cutané est un phénomène complexe autant par ses causes que par ses mécanismes et manifestations. Il est la résultante d'un ensemble de facteurs variés, que l'on peut regrouper en 2 différents groupes : des facteurs individuels génétiques dits intrinsèques (âge, génétique) et des facteurs environnementaux dits extrinsèques (rayonnements UV, tabac, nutrition...).

On peut ainsi distinguer 2 types de vieillissement : le vieillissement intrinsèque (VI) et le vieillissement extrinsèque (VE).

Aujourd'hui, il est communément admis que ces deux types de vieillissement ont des mécanismes moléculaires communs et donc que leur association aurait un effet synergique sur l'aggravation du vieillissement cutané. (19)

B.2 LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ INTRINSÈQUE

Le vieillissement cutané intrinsèque est un phénomène inéluctable naturel complexe, lent et progressif, basé sur 2 principes fondamentaux : d'une part l'horloge biologique, on parle alors de « vieillissement chronologique » ou « sénescence » qui est dû à l'usure de notre organisme qui apparaît avec les années qui passent, d'autre part le patrimoine génétique, propre à chaque individu qui va « programmer génétiquement » le vieillissement cutané. C'est donc un vieillissement cutané chronologique, génétiquement programmé.

Ce vieillissement cutané intrinsèque va se manifester via des modifications cellulaires qui vont engendrer des conséquences surtout fonctionnelles ainsi que cliniques.

Ce type de vieillissement n'est présent seul que sur une peau non exposée à l'extérieur, ses manifestations cliniques spécifiques ne peuvent donc être observées qu'uniquement au niveau des zones du corps couvertes (et donc non exposées au vieillissement extrinsèque). (19) (8)

B.2.1 Les facteurs intrinsèques

Les facteurs intrinsèques regroupent les causes à l'origine du vieillissement cutané intrinsèque. Comme décrit plus haut, ce vieillissement est basé sur 2 principes fondamentaux pour lesquels nous pouvons regrouper les facteurs intrinsèques associés.

B.2.1.a Les facteurs génétiques innés

La génétique innée est impliquée dans le vieillissement cutané et va avoir un impact direct sur les processus physiologiques et leur évolution au cours de la vie humaine.

Parmi les facteurs génétiques innés on peut regrouper notamment le phototype et le terrain génétique héréditaire qui vont avoir une influence sur le vieillissement cutané propre à chaque individu. (19)

B.2.1.a.1 Vieillesse pathologique et facteurs génétiques

Cette implication importante de la génétique sur le processus de vieillissement cutané a été largement démontrée au travers de l'étude de maladies comme la Trisomie 21 et la Progeria.

En effet, les patients atteints de trisomie 21 ont une apparence plus âgée. L'étude du chromosome 21 a démontré qu'il était porteur du gène de la Superoxyde Dismutase, système anti-oxydant. Dans cette maladie, ce gène est donc surexprimé et est à l'origine d'altérations irréversibles au niveau fonctionnel et morphologique, donnant cet aspect vieillissant aux personnes atteintes.

Concernant la Progeria, cette maladie entraîne un vieillissement accéléré (5 à 10 fois plus rapide que la normale), et les patients présentent une mutation du gène de la lamine A. Cette protéine fibreuse est impliquée dans la formation de l'enveloppe nucléaire des cellules. Sa mutation

engendre une division cellulaire incorrecte à l'origine de la mort prématurée des cellules. La régénération cellulaire est diminuée, entraînant un vieillissement prématuré. (7)

B.2.1.a.2 La théorie du raccourcissement des télomères dans le vieillissement physiologique

L'ADN de chaque individu est présent dans l'ensemble des cellules de l'organisme sous la forme de chromosomes. Sur ces chromosomes, au niveau de leurs terminaisons, des petites séquences répétitives non codantes de type TTAGGG sont appelées « Télomères ». Elles sont spécialisées dans la protection du matériel génétique de chaque individu. Elles vont en effet empêcher la détérioration du matériel génétique lors des différentes réplifications afin d'assurer la stabilité et l'intégrité de l'information génétique.

Lors des divisions cellulaires, et donc de la réplication de l'ADN, la réplication des télomères est incomplète. En effet, l'ADN polymérase en charge de la réplication n'est pas capable de répliquer les extrémités des chromosomes linéaires. Il y a donc raccourcissement et perte de matériel génétique à chaque cycle de réplication de l'ADN.

Ce phénomène naturel entraîne au bout d'un certain temps le vieillissement de la cellule et sa sénescence. Il permet d'éviter le développement de cellules « en fin de vie » qui, ayant subi de nombreuses divisions mitotiques, ont un risque accru de développement d'anomalies génétiques. La limite de Hayflick indique le nombre maximal de divisions cellulaires que peut effectuer une cellule (52 fois) et permet donc de faire le lien entre la longueur des télomères et la durée de vie d'une cellule. (7) (24)

Dans les tissus à renouvellement comme l'épiderme, on retrouve une enzyme qui reconstruit les télomères : la télomérase, au niveau des cellules souches épidermiques. Sa présence permet donc aux cellules de perdurer dans le temps en conservant leur fonctionnalité.

Au cours du vieillissement, on observe une diminution de son expression, ce qui induit alors une perte progressive des télomères. (25)

Il est intéressant de noter par ailleurs que cette enzyme télomérase est surexprimée dans les tissus tumoraux et à capacité de division décuplée des cellules tumorales. (7) (21)

B.2.1.b Les facteurs génétiques acquis : les facteurs chronologiques

Les facteurs chronologiques sont directement corrélés au temps qui passe et à l'usure de l'organisme. Ils sont la résultante de la combinaison de la génétique (vieillesse cutané programmé) et de l'accumulation des erreurs au fur et à mesure du temps qui passe.

En effet, l'ensemble des processus physiologiques cutanés sont régis par des équilibres : ils sont soumis à une régulation permanente qui va permettre notamment un équilibre d'oxydation (stress oxydant contre-balançé par une activité anti-oxydante), un équilibre de composition de la MEC (synthèse d'une part par les fibroblastes et dégradation d'autre part par les métalloprotéinases) et un équilibre de maintien d'ADN fonctionnel (aberrations usuelles de l'ADN et système de réparation).

Au cours du vieillissement, les mécanismes de régulation vont perdre en précision et présenter des dysfonctionnements : l'équilibre va être perturbé au profit d'une accumulation de dommages cellulaires et une activité catabolique dominante.

B.2.1.b.1 Processus oxydatif : théorie des radicaux libres

Le processus oxydatif est un des facteurs majeurs impliqués dans le vieillissement cutané et reste le plus étudié. Il est basé sur la production accrue des espèces réactives de l'oxygène, les ROS (Reactive Oxygen Species), impliquées dans l'augmentation du processus oxydatif aux effets délétères sur les cellules. On parle du « stress oxydant » du vieillissement cutané. (26) (27)

Les ROS sont des espèces chimiques de grande réactivité produite à partir de l'oxygène. Leur mécanisme de formation est résumé dans la figure 7 suivante.

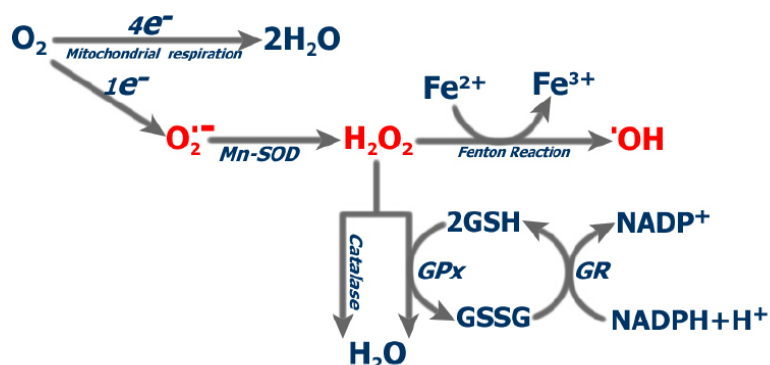


Figure 7 : Les différentes voies de formation des ROS (28)

La forme radicalaire de l'oxygène initiateur est l'anion superoxyde O_2^- formé à partir de l'oxygène O_2 par acquisition d'un électron libre.

L'organisme dispose d'un système antioxydant composé de plusieurs voies de détoxification cellulaire complémentaires :

- **La voie des Superoxyde Dismutases (SOD)** : elle convertit l'anion superoxyde O_2^- en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 .
- **La voie des Catalases et la voie des Gluthation peroxydases (GSH)** qui vont transformer le peroxyde d'hydrogène en eau (H_2O) et ainsi annuler le processus oxydatif.

Ce processus de production de ROS/détoxification est normal. Il est essentiel et cette présence de ROS va entraîner des réactions en chaîne au niveau de différents compartiments cellulaires et provoquer la production de différents éléments hautement réactifs : des radicaux libres secondaires, des hydroperoxydes et des dérivés aldéhydiques. Ces espèces vont entraîner des réactions d'oxydation en chaîne physiologiquement indispensables. (26) (27) (7)

Cependant, au cours du vieillissement, ce processus est perturbé et devient nuisible : la production des ROS est moins maîtrisée et les enzymes antioxydantes sont altérées. Des études chez l'homme après 60 ans ont ainsi montré une baisse du pool de glutathion réduit et des systèmes de défense SOD et GSH. (25)

Avec l'âge, la balance pro/antioxydant est donc déséquilibrée. L'organisme n'arrive plus à éliminer les espèces réactives de l'oxygène, qui s'accumulent avec pour résultante :

- Une altération protéique accrue notamment sur le collagène, l'élastine et l'acide hyaluronique
- Une altération des membranes cellulaires par peroxydation lipidique
- Des modifications nucléiques : dégâts au niveau de l'ADN au travers de lésions oxydatives (marquées par la présence de 8-OH-2-déoxyguanosine) qui vont entraîner l'apoptose cellulaire
- L'accumulation de lipofuscine, produit de dégradation de la peroxydation lipidique, au sein des fibroblastes, qui va perturber leur fonctionnement.

- L'activation de signaux associés à la sénescence réplivative et la dégradation des tissus conjonctifs (21)

B.2.1.b.2 Glycation des protéines

La glycation ou « Réaction de Maillard », est la deuxième voie d'altération protéique avec les radicaux libres. Elle est irréversible et se déroule en 3 étapes. La première consiste en la combinaison d'un sucre réducteur (glucose ou fructose) avec la fonction NH₂ libre d'un acide aminé d'une protéine pour former un carbonylamine : base de Schiff. A la suite de cette étape, un réarrangement moléculaire se produit, connu sous le nom de « réarrangement d'Amadori » et aboutit à la formation des produits d'Amadori. Ceux-ci sont ensuite modifiés pour donner les AGE. (29) (30)

Les 3 étapes de cette réaction sont illustrées dans la figure 8.

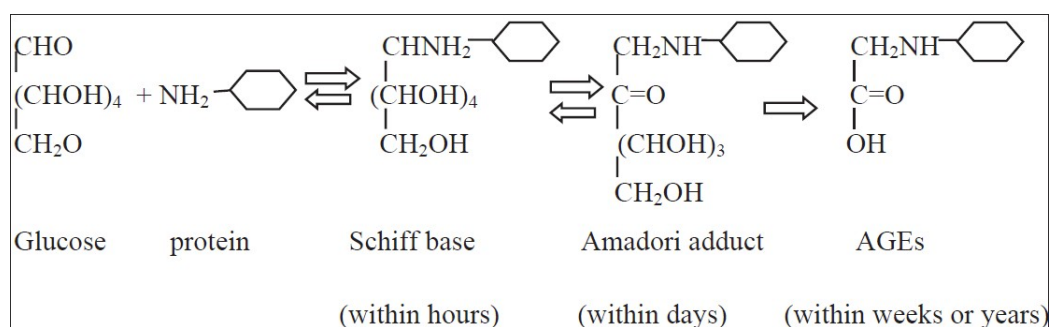


Figure 8 : Réaction de Maillard en 3 étapes (29)

Les produits finaux de cette réaction sont donc les AGE (Advance Glycation End product), on parle des produits terminaux de la glycation. Leur formation, contrairement à celle des produits de glycation précoces (Amadori et base de schiff), ne dépend pas de la glycémie (taux de sucre dans le sang) mais de la durée d'exposition des protéines aux sucres et du temps de renouvellement protéique.

Avec l'âge, ce phénomène de glycation augmente (baisse du temps de renouvellement protéique aboutissant à une exposition prolongée aux sucres) et va toucher au niveau du derme le collagène et l'élastine mais aussi au niveau plus global les enzymes, les récepteurs et facteurs de croissance et donc altérer leur fonction.

Au niveau du collagène et de l'élastine, les protéines glyquées vont alors former des liaisons intra et intermoléculaires irréversibles conduisant à une rigidification du réseau cutané : les propriétés biomécaniques de la peau sont alors modifiées avec une perte de souplesse et d'élasticité notamment.

Au niveau des fibroblastes, les AGE vont provoquer une baisse de synthèse de l'acide hyaluronique, responsable de la déshydratation des peaux âgées. (29) (30) (25)

B.2.1.b.3 Déficience des systèmes de réparation et d'élimination

L'ADN subit des erreurs de réplication à chaque mitose dites « aberrations », spontanément générées par l'organisme ou issus d'agressions extérieures qui s'accumulent au fur et à mesure. Afin d'y remédier, l'organisme dispose de systèmes de réparation : les systèmes antioxydants vu plus haut mais aussi les enzymes telles que les protéases, phospholipases et acétyl-transférases... Au cours du vieillissement cutané, on observe que ces systèmes sont moins performants : l'ADN est altéré.

Au niveau des systèmes d'élimination, le vieillissement cutané se manifeste également par un déclin du fonctionnement. D'une part, au niveau du protéasome, ce système protéolytique impliqué dans l'élimination des protéines oxydées. Mais également au niveau des lysosomes qui ne vont plus reconnaître les protéines chaperonnes porteuses des protéines dégradées. Celles-ci ne sont donc pas dégradées et s'accumulent dans la cellule. (25)

B.2.1.b.4 Diminution de la prolifération cellulaire

Parmi les facteurs du vieillissement intrinsèque, on observe également une diminution de la prolifération cellulaire : on observe ainsi une baisse de 50% de 20 à 70 ans. (31)

Cette diminution est particulièrement visible pour les kératinocytes et fibroblastes, cellules prolifératives cutanées, qui rentrent alors en stade de cellules sénescents et perdent leur capacité de prolifération.

Il a été démontré que la production de protéine p21 était augmentée lors du vieillissement et serait à l'origine de cette perte de capacité de prolifération en bloquant les cellules en phase G1 du cycle cellulaire : les cellules ne se divisent plus et perdent leur capacité de synthèse. L'organisme accumule alors des cellules sénescents moins fonctionnels. (21)

Au niveau du derme, les fibroblastes voient leur capacité de synthèse diminuée voir modifiée : il y a accumulation de fibres désorganisées et le derme perd sa fonction de soutien. (31) (7)

B.2.1.b.5 Déficience de la communication intercellulaire

La communication intercellulaire est primordiale pour maintenir l'homéostasie cellulaire. Cette communication se fait au travers d'éléments déclencheurs, les hormones et cytokines, qui vont fixer des récepteurs membranaires sur les cellules, activant ainsi des messages en cascade. Les cellules réceptives vont ensuite transmettre ces messages à leurs cellules environnantes à l'aide des jonctions gap (canaux transmembranaires).

Au cours du vieillissement, il a été démontré une diminution de la quantité de connexine 43 ainsi que des protéines intervenant dans les jonctions gap des kératinocytes. Ces modifications entraînent un ralentissement voire une absence des fonctions de communication. (31) (7)

B.2.1.b.6 Déséquilibre anabolique/catabolique des protéines

Comme décrit plus haut, l'organisme obéit à un équilibre constant entre des processus opposés. Les protéines sont ainsi renouvelées en permanence grâce à un équilibre entre leur synthèse et leur dégradation. Lors du vieillissement intrinsèque, cet équilibre est rompu et déplacé vers une prédominance du catabolisme. (25)

B.2.1.c La ménopause : facteur hormonal déterminant chez la femme

Avec l'âge, la production d'hormones stéroïdiennes diminue. Chez la femme, cette diminution est corrélée à la baisse de la fonction ovarienne, jusqu'à sa cessation complète : on parle de ménopause. L'équilibre hormonal œstrogène – prostaglandines – androgène est rompu et l'organisme fait face à une carence en œstrogènes et prostaglandines.

Les oestrogènes sont très importants au niveau cutané car ils interagissent avec l'ensemble des éléments cutanés : les cellules cutanées (kératinocytes, fibroblastes), les follicules pileux, glandes sébacées et cellules endothéliales des vaisseaux cutanés qui possèdent des récepteurs aux oestrogènes. Ils vont alors notamment stimuler la production de collagène, d'acide hyaluronique et donc avoir un rôle dans de nombreux processus cutanés.

Lors de la ménopause, la diminution des oestrogènes engendre un dysfonctionnement des processus cellulaires avec de nombreuses conséquences :

- Au niveau de l'épiderme, le renouvellement des kératinocytes est ralenti : le tissu cutané s'atrophie.
- Au niveau du derme, la carence oestrogénique engendre une souffrance fibroblastique : diminution de la synthèse des fibres de collagène (perte de collagène de 1% par an), des fibres d'élastine et de l'acide hyaluronique à l'origine de l'amincissement de la peau (1,1% par an en moyenne) et de sa perte de résistance et d'élasticité. La diminution de la quantité d'acide hyaluronique engendre une baisse d'hydratation du tissu dermique (assèchement profond de la peau qui se flétrit). Cet assèchement est notamment renforcé par la diminution d'activité des glandes sébacées.
- Enfin, la ménopause engendre une hyperandrogénie, les androgènes n'étant plus inhibés par les oestrogènes. Ceux-ci vont alors se fixer sur leurs récepteurs présents au niveau des fibroblastes des matrices papillaires des poils et cheveux : on observe alors d'une part une hyperpilosité et d'autre part une alopecie. (8) (21) (7) (23)

B.2.2 Conséquences histologiques et cliniques du vieillissement intrinsèque

Le vieillissement intrinsèque engendre de nombreuses conséquences au niveau histologique qui vont avoir un impact direct sur la peau et son aspect visuel. Il va impacter l'ensemble des structures cutanées.

Au niveau des manifestations cliniques, il est aujourd'hui difficile de les caractériser comme « propres » au vieillissement intrinsèque car les deux types de vieillissement (VI et VE) étant intimement corrélés, leurs manifestations cliniques le sont également.

B.2.2.a.1 Conséquences du vieillissement intrinsèque au niveau de l'épiderme

Au niveau du stratum cornéum, on constate une augmentation de la taille des cornéocytes avec d'une part, une baisse de leur desquamation, d'autre part, une diminution de leur cohésion et du film lipidique (baisse des lipides intra-cornéocytaires et de la sécrétion de sébum par les glandes sébacées). La couche cornée forme alors une couche moins cohésive qui perd sa fonctionnalité de rétention d'eau et qui accumule les cornéocytes à sa surface.

La peau devient terne, sèche et rugueuse. (31)

Au niveau global, l'épiderme s'atrophie et s'amincit, l'ensemble des cellules épidermiques est touché. Pour les kératinocytes, on observe une diminution de leur taille et nombre ainsi que de leur capacité de prolifération et donc une baisse du renouvellement cutané. (21)

Les mélanocytes, eux, diminuent également en nombre, avec une baisse d'environ 10% tous les ans, engendrant alors une perte de protection face aux UV. (1) Les mélanocytes restants vont alors soit s'agglomérer, à l'origine du lentigo sénile, soit disparaître totalement, formant des taches achromiques. (31)

B.2.2.a.2 Conséquences du vieillissement intrinsèque au niveau de la jonction dermo-épidermique

Lors du vieillissement intrinsèque, la jonction épidermique présente un changement structurel caractéristique : elle s'aplatit. En effet, en cause, la diminution jusqu'à la disparition des fibres élastiques oxytalanes et élaunines qui sont impliquées dans la structure des papilles dermiques. La JDE perd alors en surface d'échange. (31) (21)

A cette perte structurelle, s'ajoute une baisse des intégrines (composante des hémidesmosomes) et de la laminine 5 engendrant une perte de cohésion dermo-épidermique : la peau devient alors moins résistante aux chocs traumatiques provoquant l'apparition de ridules, décollements cutanés et d'éventuelles lésions traumatiques chez les sujets âgés.

On observe également une baisse du taux de collagène IV avec amincissement de la lamina lucida, ainsi qu'une baisse en collagène VII avec amincissement de la lamina densa. (21)

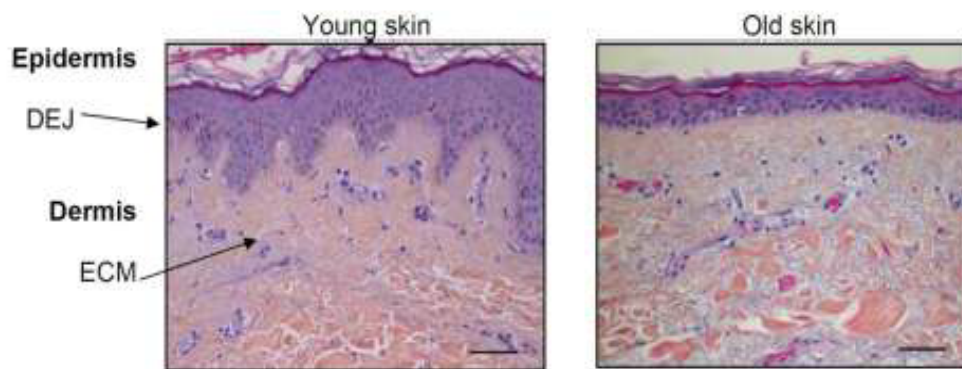


Figure 9 : Comparaison d'une section de peau jeune et d'une section de peau âgée (19)

B.2.2.a.3 Conséquences du vieillissement intrinsèque au niveau du derme

Au niveau dermique, le vieillissement intrinsèque se manifeste par une désorganisation, une baisse de vascularisation ainsi qu'une baisse du contenu cellulaire et protéique. Il en résulte un derme moins épais. Ainsi, son épaisseur peut ainsi diminuer de 20% à partir de 70ans. (31)

Concernant les cellules dermiques : les fibroblastes diminuent en activité et en nombre (baisse de 50% en moyenne entre 20 et 80 ans). L'ensemble des éléments qu'ils synthétisent est donc diminué : baisse de synthèse de collagène de type I et des fibres de collagène, diminution des GAG ou erreur de synthèses surtout au niveau de l'acide hyaluronique (modification quantitative et qualitative). Dès 20 ans, la quantité de collagène diminue de 1% par an. (21)

En parallèle, on observe de manière contradictoire une augmentation de la quantité du collagène III qui constitue les fibres fines. De même, l'expression des élastases et des collagénases est augmentée et à l'origine d'une altération et dégradation respective des fibres élastiques et de collagène.

La particularité au niveau des fibres élastiques est que la conséquence du vieillissement est variable selon leur localisation : au niveau du derme papillaire, leur nombre va diminuer tandis qu'il va augmenter dans le derme réticulaire mais celles-ci seront désordonnées et fragmentées.

L'ensemble de ces modifications engendre une MEC complètement désorganisée et un tissu conjonctif affaibli, moins dense, qui perd sa fonction de protection et support des vaisseaux cutanés. (31) (21) (7)

B.2.2.a.4 Conséquences du vieillissement intrinsèque au niveau de l'hypoderme

Au niveau de l'hypoderme, le vieillissement intrinsèque provoque une redistribution des graisses : les cellules adipeuses régressent au niveau du visage, du dos, des mains et de la voûte plantaire provoquant une atrophie sous cutanée, tandis qu'elles augmentent au niveau du ventre et des cuisses. (32) (25)

B.2.2.a.5 Conséquences du vieillissement intrinsèque au niveau des annexes cutanées

Comme indiqué plus haut, les glandes sébacées sont moins nombreuses : la sécrétion de sébum est diminuée, altérant la qualité du film hydrolipidique. Au niveau des follicules pileux, le bulbe pileux voit son contenu en mélanocytes diminué engendrant la décoloration caractéristique des cheveux lors du vieillissement.

Les ongles quant à eux suivent deux schémas : une baisse de croissance et un amincissement au niveau des mains ; un épaissement au niveau des pieds. (25)

Ainsi, on constate donc que le vieillissement intrinsèque a pour conséquence une altération structurelle et fonctionnelle des différentes couches cutanées avec pour résultante une peau amincie, déshydratée, et moins élastique, plus vulnérable aux traumatismes et agressions extérieures (UV notamment). Vieillesse intrinsèque et extrinsèque sont donc intimement corrélés.

B.3 LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ EXTRINSÈQUE

Le vieillissement cutané extrinsèque peut être considéré comme le vieillissement du « mode de vie ». C'est un vieillissement causé par l'ensemble des facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie, dont le principal, et le plus délétère, est représenté par les rayonnements UV.

Ce vieillissement cutané extrinsèque possède des mécanismes proches du vieillissement intrinsèque qui vont jouer un rôle à la fois d'amplificateur de celui-ci et d'entretien de ses

déficiences. Ses conséquences fonctionnelles et cliniques sont essentiellement dues aux rayonnements UV et se manifestent sur les zones du corps photo-exposées.

B.3.1 Facteurs extrinsèques

Les facteurs extrinsèques peuvent être divisés en 2 groupes : les facteurs environnementaux non modifiables sur lesquels l'individu ne peut agir ; et les facteurs environnementaux modifiables qui sont directement liés au comportement de l'individu.

B.3.1.a Les facteurs environnementaux non modifiables

B.3.1.a.1 Les rayonnements ultra-violets (UV) : le vieillissement photo-induit

Les rayonnements UV constituent le principal facteur du vieillissement extrinsèque.

Ils font partie du rayonnement solaire qui peut être décomposé en plusieurs types de rayonnements : les infrarouges, les rayonnements visibles et les rayonnements invisibles (ultraviolets UVA, UVB et UVC). Chaque rayonnement possède une longueur d'onde spécifique qui détermine son potentiel énergétique : plus la longueur d'onde est importante, plus l'énergie est faible. On peut ainsi détailler les rayonnements suivants :

- Les Infrarouges (IR) : 3000 à 800 nm
- Les Rayons visibles 400 à 320 nm
- Les UV : UVA (400 à 320nm), UVB (320 à 280nm) et UVC (280 à 200nm)

Ces rayonnements avant d'arriver au niveau de la terre et d'être en contact avec la surface cutanée vont subir plusieurs « filtrations » atmosphériques : arrêt des UVC par la couche d'ozone, absorption d'une partie des IR par le gaz carbonique et des courtes longueurs d'onde par l'oxygène... La composition du rayonnement solaire qui arrive au niveau cutané est alors de 10% d'ultra-violet, 40% de lumière visible et 50% d'infra-rouge.

A son niveau, 80% des rayonnements solaires vont être réfléchis et 20% vont pénétrer plus ou moins profondément : les UVB vont rester en majorité en surface au niveau de l'épiderme (les mélanocytes permettent d'en absorber 90%, seulement 10% arrivent alors au derme), les UVA vont pénétrer plus profondément au niveau du derme, tandis que les IR et la lumière visible peuvent pénétrer jusqu'à l'hypoderme. (7)

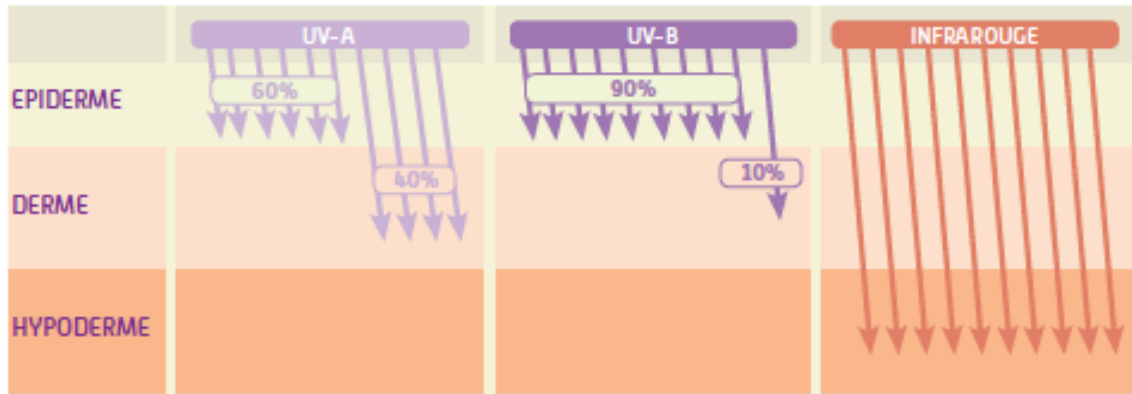


Figure 10 : Pénétration des rayonnements UV dans la peau (33)

Les rayonnements impliqués dans les altérations cutanées et le vieillissement prématuré sont uniquement les rayonnements ultra-violet UVA et UVB, la lumière visible n'ayant qu'un rôle « visuel » sur la peau (éclat, révélateur de couleur) et les infrarouges ayant un rôle calorifique par production de chaleur et de sueur réflexe.

Comme décrit plus haut, la peau dispose d'un système de protection vis à vis des UV via notamment la pigmentation naturelle (synthèse de mélanine par les mélanocytes) et de systèmes de réparation en cas de dégâts cellulaires, moléculaires ou au niveau de l'ADN. Ainsi les UV vont être bénéfiques en faible quantité (synthèse de vitamine D notamment, essentielle pour l'assimilation du Calcium). C'est donc lors d'expositions répétées et excessives que ces UV vont avoir des effets néfastes, les systèmes de réparation étant dépassés.

Les UVA et les UVB vont être responsables du vieillissement cutané via deux mécanismes principaux, similaires à ceux du vieillissement intrinsèque :

➤ **Mécanisme direct : altération de l'ADN par les UVB principalement.**

Par leurs courtes longueurs d'onde, les UVB ont un pouvoir énergétique très haut, ils sont ainsi 1000 fois plus puissants que les UVA. Ils ont une toxicité directe sur les couches superficielles de la peau par interaction avec l'ADN des kératinocytes en provoquant des lésions des nucléotides et la formation de dimères de thymine. Ceux-ci vont alors altérer les processus de transcription et provoquer des mutations pouvant conduire à la mort cellulaire ou être à l'origine d'une carcinogénèse.

Un des mécanismes étudiés est notamment la mutation du gène p53 qui provoque une anomalie de fonctionnement de la protéine p53. Cette protéine permet de bloquer les cycles cellulaires jusqu'à la réparation de l'ADN. Lorsqu'elle est mutée, les cellules défectueuses ne seront pas détectées, ni réparées, ni éliminées pouvant être à l'origine de lésions précancéreuses. Les UVB en dose trop importante entraîneraient également une activation de la protéine p53 à l'origine de l'apoptose des kératinocytes. (7) (34)

➤ **Mécanisme indirect : production massive de ROS par les UVA principalement.**

Les UVA interagissent avec les molécules cutanées, principalement au niveau dermique, et créer des états instables : les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Il en résulte une situation de stress oxydant avec des conséquences similaires à celles décrites lors du vieillissement intrinsèque :

- Dégradations protéiques
- Dégradation des lysosomes par lésion membranaire : les enzymes lysosomiales vont alors être libérées et provoquer l'autolyse cellulaire
- Peroxydation lipidique conduisant à l'apoptose cellulaire
- Mutations de l'ADN mitochondrial

On retrouve ce mécanisme également au niveau des UVB de manière moins prédominante. (7) (34)

La figure 11 suivante illustre ces différents mécanismes.

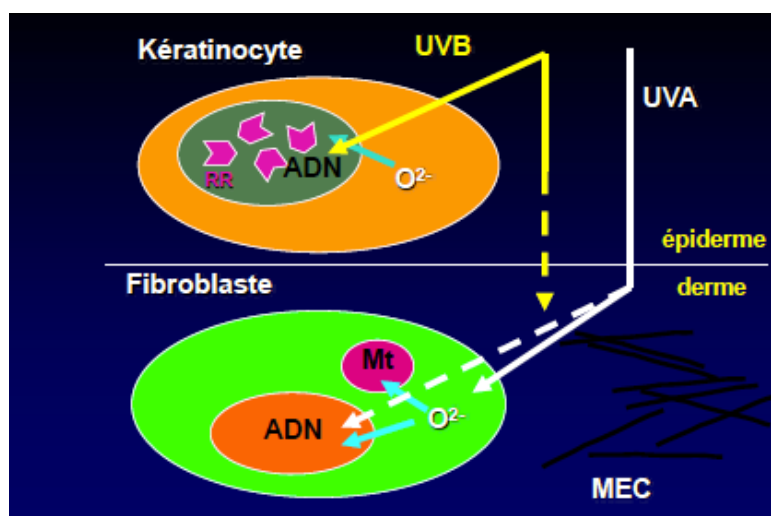


Figure 11 : Les 2 mécanismes principaux du vieillissement par les UVA et UVB (35)

D'autres mécanismes sont également décrits concernant l'action des rayonnements UV sur le vieillissement cutané :

- Augmentation de la division cellulaire donc raccourcissement des télomères (comme décrit lors du vieillissement intrinsèque) qui conduirait donc à la sénescence cellulaire et à un vieillissement cellulaire prématuré. (36)
- Augmentation du facteur de transcription AP-1. Celui va agir à deux niveaux : il provoque l'inhibition de la synthèse de procollagène-1 dans les fibroblastes du derme et la stimulation de l'expression du gène des MMP (MMP-1, MMP-3 et MMP-9). (37) Il en résulte donc une augmentation de l'expression des métalloprotéinases matricielles dans l'épiderme et le derme : ainsi, une exposition de 5 à 10 mn seulement à midi entraînerait une production de collagénase, stromélysine-1 et gélatinase de 92kd. (34). Il a ainsi été démontré que les rayonnements UVB sont un facteur dose-dépendant de l'augmentation de l'activité des MMP. S'en suit alors une dégradation de la MEC et de ses composants, particulièrement une baisse du collagène. (38)
- Diminution de l'immunodéfense cutanée au travers de 2 actions :
 - La modification de l'activité des cellules immunocompétentes : les UV engendrent une baisse de l'activité des cellules de Langherans responsable d'une diminution de la protection cutanée
 - La stimulation de la production d'agents immunosuppresseurs comme les cytokines. En effet, les UV vont provoquer l'augmentation du facteur de transcription NF-kB impliqué dans la production de cytokines proinflammatoires. Celles-ci vont alors bloquer la prolifération des lymphocytes et diminuer les capacités d'immunodéfense cutanées. (7) (38)

L'ensemble des mécanismes d'action des UV sur la peau est résumé dans la figure 12.

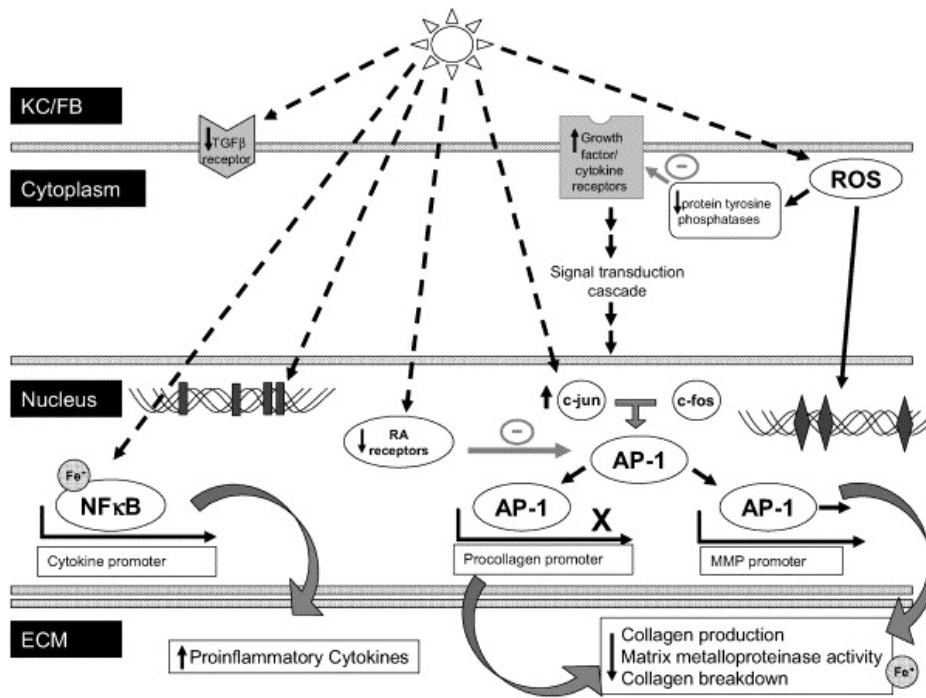


Figure 12 : Les différents mécanismes moléculaires des rayonnements UV sur la peau (39)

Les rayonnements UV ont donc une grande implication dans l'accélération du vieillissement cutané.

B.3.1.a.2 La pollution atmosphérique

« Par pollution de l'air, on entend la contamination de l'environnement intérieur ou extérieur par un agent chimique, physique ou biologique qui modifie les caractéristiques naturelles de l'atmosphère. » (40)

Notre environnement est la somme d'un ensemble de particules et composants émis par diverses sources qui peuvent être classés en polluants chimiques, biologiques ou physiques présents dans l'air et qui vont avoir un impact sur le vieillissement prématuré de la peau.

Ces polluants vont être absorbés directement par la peau, au niveau de l'épiderme, ou par les follicules pileux et glandes sébacées, ou encore vont pénétrer par passage au niveau des alvéoles pulmonaires dans les capillaires sanguins et être délivrés au niveau du derme.

Les principaux polluants qui vont affecter la peau sont les suivants : les oxydes (Dioxyde de soufre (SO₂) et dioxyde d'azote (NO₂), l'Ozone (O₃)), les particules en suspension (PS), les composés organiques volatiles, les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP) et les métaux lourds.

L'ensemble de ces éléments va agir sur le vieillissement cutané principalement par l'induction d'un stress oxydatif dont le mécanisme et les conséquences sont similaires à ceux du vieillissement intrinsèque : activations des facteurs de transcription AP-1 et NF-κB, peroxydation lipidique et réactions en cascade, relargage de médiateurs pro-inflammatoires...

(41)

Face à ce stress, notre organisme possède de nombreux systèmes antioxydants qui vont permettre de se défendre. C'est donc l'accumulation d'agressions et donc des expositions prolongées ou répétées à des niveaux élevés qui vont avoir des impacts négatifs sur la peau par un épuisement des capacités antioxydantes et engendrer ainsi un vieillissement prématuré.

De nombreuses études ont également démontré que chaque composant polluant pouvait agir de manière spécifique sur la peau. C'est pourquoi il est essentiel de les étudier de manière séparée afin de comprendre leur implication propre dans le vieillissement extrinsèque. La figure 13 suivante illustre l'ensemble de ces mécanismes.

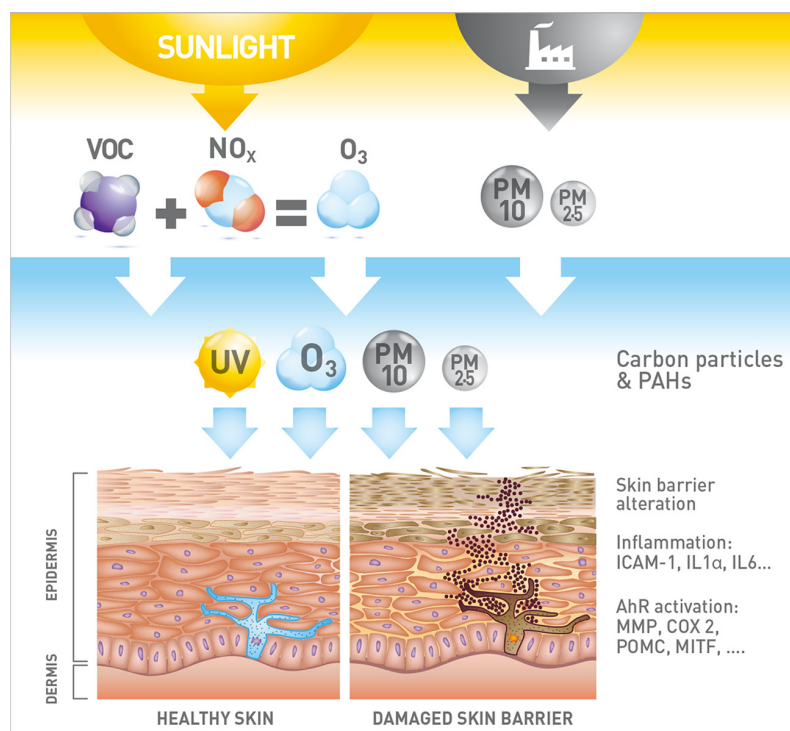


Figure 13 : Les dommages de la pollution sur la peau (42)

B.3.1.a.2.1 L'Ozone et ses précurseurs : composés organiques volatiles (COV) et oxydes d'azote

L'Ozone est un polluant secondaire : il n'est pas émis directement dans l'air ambiant mais est produit par réaction des UV avec les polluants primaires comme les COV, les oxydes d'azote (NO), le monoxyde de carbone (CO). (43)

C'est un des polluants environnementaux les plus toxiques de par sa haute instabilité. Il n'est pas capable de pénétrer dans la peau mais va rester en surface et se localiser dans le stratum corneum où il induit un stress oxydatif via la formation de produits de peroxydation lipidique. Ces produits vont avoir des répercussions dans les couches plus profondes et déclencher notamment des réponses inflammatoires. (44)

Une étude sur les kératinocytes humains a ainsi démontré que l'Ozone provoquait :

- Une inhibition de la prolifération des kératinocytes
- La formation de ROS
- L'activation de NF-kB à l'origine de la synthèse de molécules inflammatoires comme l'interleukine IL-8 (45)

D'autres études ont également montré que son exposition conduirait à une peroxydation lipidique et une oxydation protéique à l'origine du dysfonctionnement de la fonction barrière de la peau.

L'ensemble de ces mécanismes contribue donc au vieillissement prématuré de la peau.

Les précurseurs de l'Ozone auraient également un impact direct sur le vieillissement cutané.

D'une part, les composés organiques volatiles (COV) parmi lesquels on peut citer : les hydrocarbures aliphatiques, les éthers de glycol, l'acétone, le benzène... Ils sont issus des émissions provoquées par les solvants organiques dans les peintures, les carburants, gaz d'échappement... En plus d'être précurseurs de l'Ozone, ils vont également induire l'augmentation des cytokines type interleukines IL-8 et IL-1B dans les kératinocytes à l'origine d'une inflammation cutanée (cause de dermatite atopique et d'eczéma notamment)

D'autre part, les oxydes d'azote sont quant à eux issus de sources de combustions diverses et vont agir principalement par formation de radicaux libres et donc être à l'origine de dommages oxydatifs impliqués dans le vieillissement cutané.

B.3.1.a.2.2 Les particules en suspension (PS) et les Hydrocarbures Polycycliques Aromatiques (HAP)

Les particules en suspension constituent un mélange complexe d'éléments de taille et de composition différents, produites dans le cadre de processus de combustions : usines, centrales électriques, automobiles mais également issues des incendies, des poussières naturelles...

Elles ont une taille variable allant de moins de 100nm (nanoparticules) à 2,5µm qui va jouer sur leur mécanisme d'action. Les grosses particules vont s'accumuler au niveau du milieu de la couche cornée et altérer la fonction barrière de la peau par induction d'un stress oxydatif et inflammation. Les nanoparticules quant à elles, vont pénétrer plus profondément dans la peau. (44)

Ainsi, une étude a mis en évidence que les grosses particules provoquent la production de ROS au niveau de l'épiderme à l'origine d'une oxydation des cellules du stratum cornéum. Ce stress oxydatif déclencherait également des voies pro-inflammatoires via l'activation de NF-kB. (46)
(47)

Concernant les nanoparticules, celles-ci constituent les particules les plus « dangereuses » et les plus délétères pour la peau car contrairement à la majorité des polluants qui induisent essentiellement un stress oxydatif (auquel l'organisme peut se défendre par de nombreux systèmes anti-oxydants), il existe peu de mécanismes de détoxification pour celles-ci.

En effet, ces nanoparticules sont très réactives de part deux spécificités :

- leur très petite taille (moins de 100 nm) : celle-ci va leur permettre de pénétrer via le follicule pileux ou par voie transdermique et de générer un stress oxydatif ; ou elles peuvent également être respirées et se déposer au niveau des alvéoles pulmonaires, pénétrer dans les capillaires pulmonaires et atteindre le derme par circulation sanguine.
- leur grande surface d'interaction : grâce à laquelle elles sont capables de transporter les HAP (Hydrocarbures Polycycliques Aromatiques) considérés comme les polluants organiques les plus répandus et les plus dangereux. Ceux-ci sont très lipophiles et vont pénétrer facilement dans la peau pour ensuite causer des dommages plus profonds. (44)

En effet, les HAP vont avoir plusieurs actions :

- Se localiser dans les mitochondries et induire la formation de ROS impliqués dans le vieillissement extrinsèque provoquant l'apparition de signes de vieillissement cutané : taches pigmentaires, sillon nasogénien...
- Se lier aux récepteurs AhR (Arylhydrocarbon receptor) qui sont des facteurs de transcription présents sur les kératinocytes et mélanocytes. Ces AhR seraient impliqués dans l'augmentation de la production de ROS mais surtout dans l'activation de l'expression de gènes connus pour avoir un impact sur la formation de rides et de taches. (48) (44)

B.3.1.b Les facteurs environnementaux modifiables

B.3.1.b.1 Tabac

Le tabac a un rôle majeur dans l'accélération du vieillissement cutané. Ses effets sur le vieillissement regroupent les mécanismes déjà observés comme l'augmentation des ROS.

Des études ont ainsi révélé que les constituants du tabac régulaient à la hausse 14 gènes impliqués dans le stress oxydatif. (49)

Son action va donc être synergique avec les autres facteurs extrinsèques, notamment les UV, et amplificatrice du vieillissement intrinsèque.

Bien que classé dans la catégorie des facteurs environnementaux modifiables, le tabac a un positionnement particulier en raison du dégagement de sa fumée caractéristique, responsable d'un tabagisme passif qui peut être donc classée dans la catégorie de la pollution environnementale qu'un individu donné subit sans pouvoir y remédier.

Ainsi, le tabac va avoir une implication dans le vieillissement extrinsèque au travers de 2 composantes : une phase particulaire solide composée notamment de la nicotine et de ses dérivés, et une phase gazeuse solide dans laquelle on retrouve notamment du monoxyde de carbone, du dioxyde de carbone et des oxydes de nitrogène.

L'ensemble des constituants du tabac va agir au niveau cutané par différentes voies :

- Transcutanée : la fumée de tabac va se déposer directement sur l'épiderme
- Inhalation et absorption par les poumons, la cavité orale, le foie ... les constituants tabagiques notamment la nicotine vont alors passer dans la circulation sanguine et agir au niveau du derme. (50)

Les deux phases du tabac vont avoir un impact spécifique sur le vieillissement de la peau, c'est pourquoi il est important de les distinguer.

B.3.1.b.1.1 La fumée de tabac

La fumée de tabac contient un ensemble complexe composé de milliers de substances chimiques notamment des espèces réactives de l'oxygène et oxydants. Celle-ci va donc conduire à un vieillissement cutané prématuré au travers de l'induction d'un stress oxydatif. Ainsi, comme déjà constaté dans les mécanismes liés au vieillissement cutané, ce stress oxydatif va induire le déclenchement des systèmes de défense et de réparation de l'organisme. Les expositions répétées ou prolongées à la fumée de tabac vont conduire à un épuisement des défenses et à l'accumulation de lésions et dysfonctionnements.

Ainsi, la surformation de ROS va engendrer une augmentation des Métalloprotéinases associée à un déséquilibre de la biosynthèse des protéines conduisant à une matrice extracellulaire désorganisée :

- Augmentation des MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 et MMP-8
- Diminution des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases de type 1 (TIMP-1)
- Augmentation de la dégradation de collagène
- Baisse de synthèse du collagène de type I et III
- Augmentation de la synthèse de tropélastine anormale conduisant à la formation de fibres élastiques altérées

Il en résulte alors une baisse d'intégrité de la MEC avec des fibroblastes moins étendus, qui perdent leur tension mécanique. Cette situation va provoquer la formation de ROS qui va faire entretenir la situation de stress oxydant et sa cascade de conséquences délétères.

L'ensemble de ces mécanismes est illustré dans la figure 14 suivante.

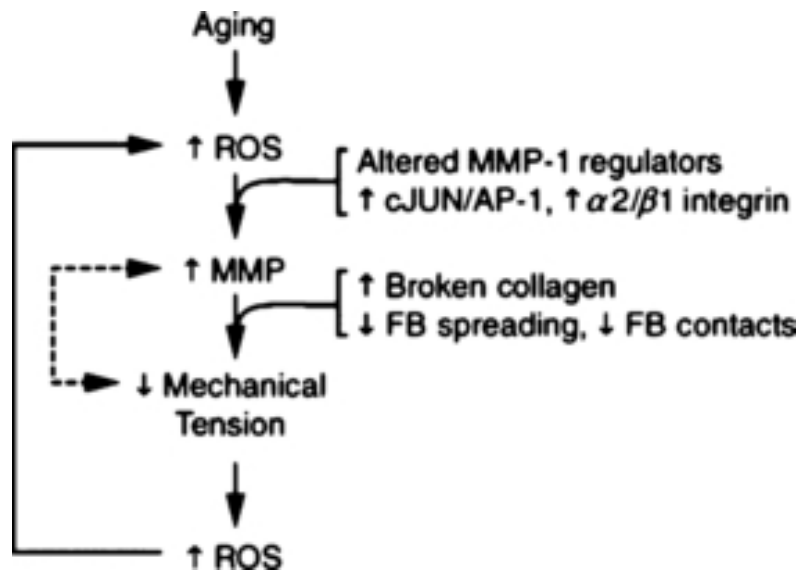


Figure 14 : Mécanisme du vieillissement induit par le tabac (51)

Un autre mécanisme mis en évidence est le blocage de la réponse cellulaire au facteur de croissance transformant, le TGF-B, impliqué dans la prolifération et la différenciation des cellules. Ce blocage se ferait par induction d'une forme non fonctionnelle de TGF-B et la régulation négative du récepteur spécifique TGF-B1, entraînant alors une baisse de la prolifération et différenciation des cellules cutanées. (52)

Une étude sur la souris a également révélé l'implication de la fumée de tabac dans l'augmentation de la translocation cytoplasmique de la protéine HMGB1 (High mobility group box 1), une protéine constitutive de la chromatine impliquée dans l'inflammation qui provoquerait la perte de collagène. (44)

Enfin, la fumée de tabac a un effet au niveau de l'oxygénation tissulaire (diminution de l'apport d'O₂ aux cellules, situation d'hypoxie) ainsi qu'au niveau vasculaire en perturbant la vascularisation cutanée (diminution du débit sanguin). (44)

B.3.1.b.1.2 La nicotine

La nicotine va engendrer également une modification des composés dermiques par la stimulation de production de ROS entraînant une situation de stress oxydant conduisant à :

- Une augmentation des régulateurs de cycle cellulaire et de l'apoptose

- Une augmentation des MMP-1 comme les collagénases : baisse teneur en collagène de la MEC
- Une surproduction d'élastine et la synthèse d'un tissu élastique anormal

De plus, l'ensemble des cellules cutanées exprime des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (nAChR) qui expliquerait l'implication de la nicotine dans la baisse de différenciation des kératinocytes épidermiques. (50)

Enfin, la nicotine a un effet anti-oestrogénique qui induit des effets similaires à ceux décrits précédemment concernant la ménopause. (7)

B.3.1.b.2 Nutrition et Alcool

La nutrition est reconnue comme un des facteurs les plus importants dans le maintien d'une bonne qualité de peau. Ainsi, de nombreuses études ont démontré qu'une nutrition de qualité et en quantité suffisante était le point essentiel d'une belle peau. Une mauvaise nutrition conduisant à des carences en éléments importants comme les vitamines, les oligoéléments et les acides gras essentiels, est ainsi responsable d'altérations impliquées dans le vieillissement cutané extrinsèque. (53)

La peau a en effet besoin d'un ensemble de nutriments afin de préserver son « capital jeunesse » :

- Les acides gras essentiels : notamment l'acide linoléique et gamma-linolénique notamment qui sont retrouvés dans les phospholipides membranaires et participent à la fonction barrière de la peau et au maintien de l'hydratation cutanée.
- Les oligoéléments : notamment le silicium très important pour le tissu conjonctif, le magnésium et sélénium également qui sont cofacteurs d'enzymes anti-oxydants.
- Les vitamines A, E, C, K et les caroténoïdes qui possèdent un rôle anti-oxydant
- L'eau : notre corps a besoin de 1,5L d'eau par jour (7)

En revanche, la surconsommation de graisses riches en acides gras insaturés facilement oxydables engendre une production excessive de radicaux libres impliquée dans le vieillissement cutané. (53)

Par ailleurs, l'étude de certaines maladies carencielles permet notamment de valider l'implication du facteur nutrition dans l'accélération du vieillissement cutané :

- Le scorbut : déficience en vitamine C dont les manifestations cutanées sont la fragilité, les lésions sous forme de pétéchies, saignements des gencives et la cicatrisation lente.
- Le diabète : le fort taux de glycémie favoriserait la glycation à l'origine d'une accélération du vieillissement cutané (altération des protéines dermiques et du réseau de fibres) et de troubles cutanés : xérose, vitiligo...

La consommation excessive d'alcool est également un facteur favorisant le vieillissement précoce au travers d'une combinaison de 2 mécanismes : d'une part, il génère un stress oxydant, d'autre part il induit une vasodilatation au niveau des vaisseaux du derme. La peau devient amincie, grisâtre avec très souvent des signes de couperose. (7)

B.3.2 Conséquences histologiques et cliniques du vieillissement extrinsèque

Le vieillissement extrinsèque engendre de nombreuses conséquences au niveau histologique qui vont venir amplifier les manifestations cliniques du vieillissement chronologique, tout en amenant des manifestations caractéristiques, notamment celles du photo-vieillissement.

Ainsi le photo-vieillissement constitue la principale manifestation du vieillissement extrinsèque au côté du tabac.

B.3.2.a Les conséquences des rayonnements UV : photo-vieillissement ou héliodermie

L'héliodermie, « photo-vieillissement » ou encore « vieillissement photo-induit » regroupe l'ensemble des manifestations histologiques et cliniques spécifiques des rayonnements UV.

Ses conséquences sont la combinaison des facteurs génétiques (phototype de chaque individu) ainsi que des paramètres environnementaux (type d'expositions, durée, heure, répétitions...).

Elles sont donc caractéristiques de chaque individu et plus ou moins importantes. Dans tous les cas, elles constituent une aggravation du vieillissement chronologique. (31)

B.3.2.a.1 Les conséquences des rayonnements UV : au niveau de l'épiderme

Au niveau du stratum cornéum, son épaisseur est augmentée, alors responsable d'une peau rugueuse.

Au niveau global de l'épiderme, les UV provoquent une irrégularité (kératoses séborrhéique et actinique) et un épaissement dans un premier temps. Dans les lésions plus avancées, il s'amincit. L'eau est alors moins bien retenue provoquant dessèchement et rugosité cutanée. (31) (34) (21)

Au niveau cellulaire, les kératinocytes deviennent irréguliers, perdent leur polarité et leur prolifération est donc abaissée. Comme décrit précédemment, la mutation de la protéine p53 engendre une accumulation des kératinocytes sénescents pouvant dans certains cas conduire à une prolifération tumorale. (31)

Les mélanocytes sont plus nombreux et la distribution de mélanine augmente et devient irrégulière donnant lieu aux taches de vieillesse appelées « lentigo actinique ». (31)

On note également une baisse du nombre de cellules de Langerhans d'environ 50% à l'origine d'une baisse de l'immunité. (31) (34)

B.3.2.a.2 Les conséquences des rayonnements UV : au niveau du derme

Le derme est le siège principal et caractéristique de l'héliodermie. C'est à son niveau que se produit la conséquence majeure de l'héliodermie : « l'élastose actinique » une accumulation du tissu élastique anormale. (31) (21)

Lors de l'exposition aux UV, les ROS modifient le programme génétique des fibroblastes à l'origine d'une augmentation anormale de l'élastine responsable de l'élastose actinique. Celle-ci se caractérise par de gros blocs d'élastine dans le derme superficiel responsable d'une coloration du tissu élastique et d'un aspect jaunâtre de la peau. Celle-ci perd ses propriétés élastiques et devient flasque et distendue, marquée de profonds sillons. (34) (31)

Dans le derme moyen et profond, on observe une diminution du collagène et une synthèse de la MEC anormale (augmentation des macromolécules : protéoglycanes et GAG) qui se déposent au niveau des fibres et provoquent des anomalies de structures responsables d'une perte de fonction notamment celle d'hydratation du derme.

Au niveau global, l'altération des fibres de collagène et d'élastine provoque une fragilisation cutanée à l'origine d'un creusement de la peau : on observe l'apparition de nombreuses rides : le caractère « plissé soleil » de la lèvre supérieure, les rides de la patte d'oie, frontales et glabellaires et rides des joues. (31)



Figure 15 : Effet des rayonnements UV sur la peau. Un chauffeur de camion de 69ans ayant été sur-exposé pendant 25 ans du même côté du visage lors de sa conduite. (54)

Enfin, au niveau des vaisseaux, dans un premier temps, ils se raréfient, leurs parois s'épaississent, provoquant une diminution de la vascularisation du derme papillaire. La peau se teinte d'une pâleur « cireuse » (34) Dans un second temps, on observe une réponse proliférative avec des vaisseaux dilatés et élargis dans le derme papillaire et derme moyen à l'origine de possible télangiectasies et couperose sur les zones exposées (31) (34)

B.3.2.a.3 Les conséquences des rayonnements UV : au niveau des annexes cutanées

Le nombre de glandes sudoripares est diminué entraînant une baisse de sécrétion. Les glandes sébacées deviennent hyperplasiques, sans augmentation de leur sécrétion, responsables de nodules blanchâtres sur le visage. (31) (34)

B.3.2.b Les conséquences du tabac

Comme décrit plus haut, le tabac joue un rôle important dans le vieillissement cutané au travers de sa fumée mais également de la nicotine. Au niveau histologique, il provoque une asphyxie des tissus, un épiderme épaissi et déshydraté, et un derme atrophié en raison de la diminution des fibres élastiques.

Au niveau clinique, la peau du tabagique est caractéristique : elle est blafarde, en raison du manque d'oxygénation, jaunâtre avec de multiples télangiectasies et présente de nombreuses rides périorbitaires profondes. Elle présente également des rides caractéristiques au niveau du contour des lèvres qui irradient perpendiculairement, on parle des « rides du code barre ». Enfin, le visage s'amaigrit et s'affaisse avec des contours osseux plus proéminents. (44) (31) (41)

De nombreuses études ont démontré que l'apparition des rides était accélérée chez les fumeurs par rapport à un sujet non tabagique du même âge. Ainsi, Urbanska et al. ont démontré que les rides d'un fumeur de 40 ans ressemblent à celles d'un non fumeur de 70 ans. (55). Ernster et al. ont quant à eux mis en évidence le lien entre apparition des rides et tabagisme chez des sujets de même âge et même race avec chez l'homme fumeur 2,3 fois plus de rides et chez la femme fumeuse 3,1 fois plus de rides. (56)

La figure 16 issue d'une étude de K.E Burke illustre ce principe.

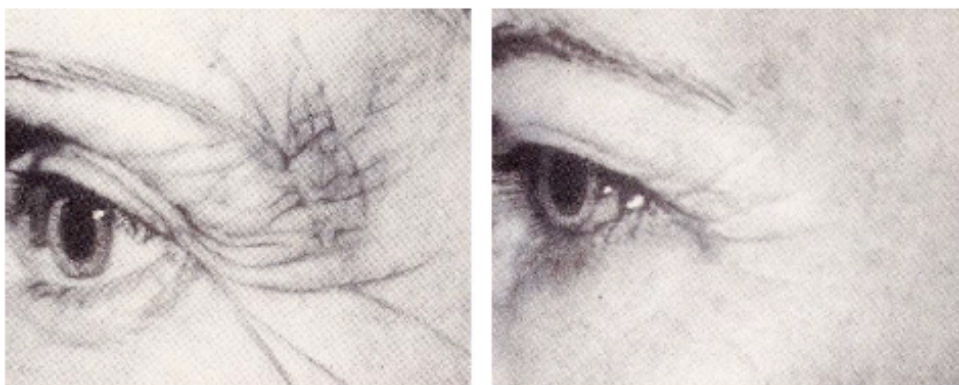


Figure 16 : Augmentation des rides péri-orbitales chez un fumeur (52 ans) en comparaison à un non fumeur plus âgé (57 ans) ayant été soumis aux mêmes conditions environnementales (57)

Ainsi, on constate donc que le vieillissement extrinsèque présente des mécanismes et conséquences communes à celles du vieillissement intrinsèque tout en ayant des

spécificités (élastose actinique de l'héliodermie). On peut également noter suite aux différentes observations, que le vieillissement extrinsèque est un amplificateur du vieillissement intrinsèque au travers de l'accélération de l'apparition des signes du vieillissement cutané comme les rides.

Afin de conclure sur ce chapitre, il est intéressant d'observer les signes du vieillissement cutané chez des jumelles soumises à des conditions environnementales différentes dans la figure 17.



Figure 17 : Effets des facteurs extrinsèques sur la peau de jumelles de 61 ans. A droite, les résultats de 16 ans de tabagisme et d'expositions solaires répétées. (58)

PARTIE B : PRISE EN CHARGE DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ

« On ne peut rien faire face au vieillissement », est une idée qui a longtemps été ancrée dans les mœurs et qui reflétaient jusqu'à présent la croyance collective d'une impuissance de la médecine sur les phénomènes liés à l'âge. Aujourd'hui, on assiste à une évolution des mentalités résultant de la combinaison de l'accroissement des connaissances scientifiques et médicales sur le corps humain ainsi que de l'augmentation fulgurante de l'espérance de vie.

Au niveau épidémiologique, la pyramide des âges a et va subir encore d'importantes modifications, la population de personnes âgées s'accroissant considérablement. La société actuelle vit donc plus longtemps mais veut conserver sa jeunesse.

En effet, la peau constitue « l'organe de relation », c'est la première interface avec le monde extérieur, elle a donc un rôle social très important et son aspect visuel est une préoccupation majeure dans notre société. (34). La « jeunesse » fait aujourd'hui l'objet d'un véritable culte, elle est vecteur d'une apparence et d'un comportement sain qui semblent indispensables pour être socialement reconnu.

Pour l'entretenir, les marchés de l'esthétique et de la cosmétique apportent de nombreuses solutions pour répondre à la demande de plus en plus forte de traitement efficace. (59)

A. SYNTHÈSE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PRÉOCCUPATIONS PRINCIPALES

Dans le précédent chapitre, nous avons pu aborder les différentes conséquences cliniques du vieillissement en fonction de son caractère intrinsèque ou extrinsèque et la spécificité de certains facteurs. Afin de comprendre la prise en charge du vieillissement cutané, il est important d'aborder d'un point de vue plus large les différentes manifestations cliniques du vieillissement et les principales préoccupations qui peuvent amener à une consultation dermatologique ou à une demande de traitement cosmétique.

A.1 CLASSIFICATIONS DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ

A.1.1 UNE CLASSIFICATION COMMUNE : LA CLASSIFICATION EN FONCTION DE L'ÂGE

Même si chaque individu possède ses propres caractéristiques : patrimoine génétique, habitudes alimentaires, solaires, tabagiques... et que le vieillissement cutané est reconnu comme spécifique, il est communément admis une classification du vieillissement cutané en fonction de l'âge. Cette classification, certes empirique, s'appuie sur l'observation de modifications relativement constantes avec le vieillissement selon l'âge. (60)

Ainsi, on peut classer le vieillissement cutané en 4 stades à 4 périodes de la vie :

- **30 ans** : apparition des rides d'expression. 50% des femmes à cet âge ont des rides glabellaires et 38% ont des rides périorbitaires. (61)
- **40 ans** : les rides se marquent au niveau du front et de la région glabellaire. La peau devient plus sèche et se déshydrate. On observe un début de ptose : la partie inférieure du visage s'affaisse progressivement et les volumes se modifient.
- **50 ans** : les rides de la patte d'oie s'accroissent, le regard devient « plissé ». Les rides du contour des lèvres s'intensifient, de même que la ptose. La peau s'amincit et perd en élasticité et fermeté. Des taches pigmentaires peuvent apparaître.
- **60 ans** : la peau s'affine et on observe une résorption des graisses. Les rides se creusent profondément au niveau de la patte d'oie, du front et de la glabelle. La peau devient flasque et le visage s'affaisse. Le teint perd en homogénéité avec une texture de peau modifiée et des taches brunes plus nombreuses et plus intenses.

Même si cette classification s'effectue dès 30 ans, le véritable vieillissement des structures tissulaires est observé dès la quarantaine. (60)

La figure 18 suivante illustre les modifications cutanées en fonction de l'âge.

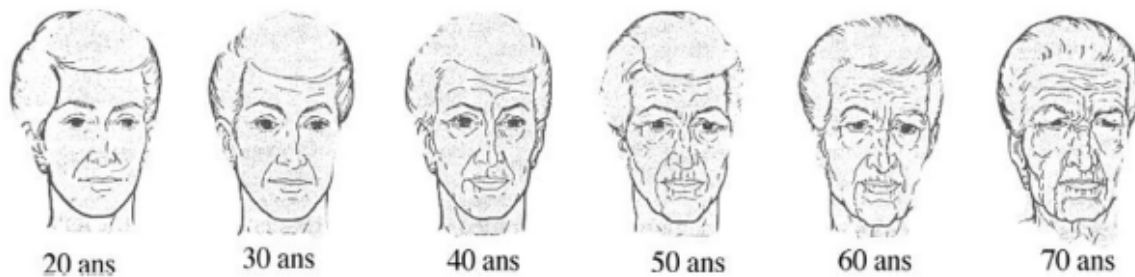


Figure 18 : Illustration du vieillissement cutané en fonction de l'âge (60)

A.1.2 UNE CLASSIFICATION DERMATOLOGIQUE : LA CLASSIFICATION DE GLOGAU

Comme nous avons pu le voir, les signes de vieillissement cutané peuvent être décrits de manière subjective. On remarque que la peau a des rides, perd de l'élasticité et du volume. Cependant, cette description ne prend pas en compte la sévérité des symptômes. Il existe des systèmes standardisés d'évaluation des signes du vieillissement cutané utilisés par les dermatologues lors des consultations. Parmi eux, la classification de Glogau reste la référence.

Cette classification est utilisée par les dermatologues afin d'évaluer les manifestations cliniques du photo-vieillissement. Elle se base principalement sur la sévérité des rides sur une échelle de 1 à 4 et va permettre au dermatologue de déterminer le traitement recommandé.

Elle distingue 4 groupes différents associés à 4 stades du vieillissement cutané (résumés dans le tableau 1) :

➤ **TYPE I (STADE 0) : Absence de rides - Photo-vieillissement discret et débutant**

La peau ne présente pas de rides, elle est lisse et homogène. En revanche, de petites anomalies pigmentaires, les lentigos solaires, font leur apparition. Ce stade est associé à une tranche d'âge de moins de 30 ans.

➤ **TYPE II (STADE 1) : Rides d'expression – Photo-vieillessement modéré**

La peau présente des rides au niveau des zones d'expression : rides péribuccales, périorbitaires et autour des pommettes. Celles-ci ne sont pas permanentes et disparaissent au repos. Les lentigos sont plus présents et une déshydratation apparaît.

Ce stade est associé à une tranche d'âge entre 35 et 50 ans.

➤ **TYPE III (STADE 2) : Rides permanentes – Photo-vieillessement cutané avancé**

Les rides sont désormais permanentes et ne disparaissent plus quand le visage est détendu. Elles sont accentuées au niveau de la patte d'oie, de la glabellle et du contour des lèvres.

La déshydratation précédente laisse place à une sécheresse, la texture de peau est modifiée et on observe un début de relâchement cutané au niveau des contours du visage.

Ce stade est associé à une tranche d'âge entre 50 et 60 ans.

➤ **TYPE IV (STADE 3) : Rides sur l'ensemble du visage – Photo-vieillessement cutané sévère**

C'est le stade de l'élastose dermique. Toute la surface de la peau est recouverte de ridules et rides profondes. La peau perd élasticité et hydratation et se teinte d'une coloration jaunâtre.

Ce stade est associé à un âge supérieur à 60 ans.

Tableau 1 : Classification de Glogau (32)

Groupe photovieillessement	Signes
1. Léger (28-35 ans)	Petites ridules, pas de kératose Pas de maquillage
2. Modéré (35-50 ans)	Rides et kératoses naissantes, dyschromie Maquillage léger
3. Avancé (50-65 ans)	Rides permanentes, troubles pigmentaires avec télangiectasie Kératoses Maquillage obligatoire
4. Sévère (60-75 ans)	Rides de tout type, ptose, kératoses ± cancer Maquillage insuffisant

Cette classification, associée aux spécificités de chaque patient permet au dermatologue de réaliser une prise en charge adaptée. Les patients appartenant aux types I et II peuvent être facilement traités par les cosmétiques, ceux de type III seront orientés vers une prise en charge combinée cosmétique-esthétique, tandis que ceux du groupe 4 seront exclusivement réservés au traitement esthétique voire chirurgical. (31) (32) (62) (63)

A.2 LES PRÉOCCUPATIONS MAJEURES

Au-delà des classifications et des manifestations cliniques en tant que telles, chaque individu va accepter certains changements et en rejeter d'autres qu'il voudra à tout prix corriger. Il est donc important d'intégrer la dimension de « préoccupation » lorsqu'on parle du vieillissement cutané et de ses manifestations. Ainsi, on peut classer par importance perçue pour chaque individu les manifestations du vieillissement, et ainsi déterminer les signes qu'il voudra traiter en priorité, que ce soit via les solutions esthétiques ou cosmétiques.

De nombreuses études sont réalisées fréquemment sur ce sujet afin de déterminer les attentes des individus, principalement des femmes. Ainsi, une étude IFOP a été réalisée en 2015 à la demande des Laboratoires Filorga sur 1000 femmes de 30 à 65 ans. Une des questions portait sur les caractéristiques de leur visage qu'elles souhaiteraient améliorer. Le résultat est résumé dans le tableau 2 suivant.

Tableau 2 : Principales préoccupations des femmes concernant leur visage. (64)

« Parmi les caractéristiques suivantes concernant votre visage, quelles sont celles que vous aimeriez améliorer ou que vous cherchez à améliorer pour vous sentir mieux dans votre peau ? »	
Rides et ridules	48%
Cernes / poches	36%
Texture plus ferme, plus élastique	32%
Air fatigué	28%
Eclat du teint	27%
Grain de peau / pores resserrés	26%
Ovale du visage ou double menton	24%
Taches brunes	22%
Imperfections : boutons, relief irrégulier	21%
Rougeurs	17%
Homogénéité du teint	14%
Peau brillante	11%
Marques /cicatrices	8%
Volume des lèvres	7%
Forme du nez	6%
Forme du menton	5%
Pommettes	2%

Parmi les caractéristiques citées, on retrouve en gris celles directement liées à l'aspect visuel du vieillissement cutané. Ainsi, on peut admettre que les principales préoccupations en termes de vieillissement cutané sont les suivantes : les rides, le relâchement, la qualité de peau (regroupant les items éclat, grain de peau et homogénéité) et les taches brunes.

A.2.1 Les rides

Les rides se définissent comme « des sillons sur la peau du visage, plus marqués avec l'âge ».

(65) Elles sont souvent perçues comme le résultat direct du vieillissement cutané.

Selon leur mécanisme de formation et leur localisation, on peut distinguer différents types de rides :

➤ **Les ridules : rides atrophiques.**

Elles sont la conséquence du vieillissement intrinsèque. Elles sont présentes sur la peau quelque soit l'âge et composent le microrelief cutané en formant des lignes perpendiculaires. Avec l'âge, leur orientation et profondeur changent et elles deviennent parallèles formant alors des ridules. On les retrouve sur l'ensemble du visage. (66)

➤ **Les rides actiniques**

Elles sont la conséquence du vieillissement extrinsèque particulièrement l'élastose issue des rayonnements UV. Elles se présentent sous la forme de rides permanentes au niveau du visage, du cou et des mains. Même lorsque la peau est tendue au maximum, elles ne disparaissent plus. (66)

➤ **Les rides dynamiques également appelées rides d'expression**

Elles se situent au niveau des zones d'expression (front, contour des yeux, contour de la bouche) où la contraction musculaire répétée provoque des « vagues » dans la peau. Au fil du temps, les rides se forment et restent présentes même lorsque les muscles sont détendus. Elles donnent une expression particulière au visage.

Elles sont verticales à la ligne musculaire correspondante. On peut regrouper dans cette classe :

- Les rides du contour des yeux appelées « rides de la patte d'oie », qui expriment la joie.
- Les rides glabellaires ou « rides du lion » qui correspondent aux rides verticales situées entre les deux sourcils. Elles expriment la colère.

- Les rides transversales du front qui expriment l'étonnement.
- Les rides péribuccales ou rides du sourire. (67) (68)

➤ **Les rides statiques ou rides de gravité**

Elles sont dues au relâchement de la peau issu du vieillissement et de l'effet constant de la gravité sur le tissu. Elles sont caractérisées par leur importante profondeur et leur résistance au traitement.

Elles concernent :

- Les rides d'amertume ou « rides de marionnettes » : elles correspondent aux lignes partant des coins de la bouche jusqu'au menton
- Les sillons nasogéniens : lignes se dessinant des ailes du nez jusqu'aux coins de la bouche
- Les rides du cou et du décolleté (du menton jusqu'en bas du cou). (67) (68)

A.2.2 Le relâchement

Le relâchement cutané correspond à une distension de la peau due à la fragilisation des fibres dermiques qui provoque une perte d'élasticité et de fermeté de la peau. Celle-ci finit par se relâcher provoquant un affaissement général du visage.

Ce processus se manifeste principalement au niveau des paupières, de l'ovale du visage et du décolleté et entraîne :

- Un relâchement de l'ovale du visage
- La naissance de ridules
- Le creusement des rides statiques
- La formation de sillons naso-géniens
- L'apparition de poches (69)

A.2.3 La qualité de peau

La qualité de peau regroupe un ensemble d'items qui vont avoir un impact sur sa texture, son apparence et son éclat. Lors du vieillissement, la peau devient moins homogène, le teint se brouille, particulièrement lors du vieillissement extrinsèque (pollution et tabac) qui provoque un manque d'oxygénation cutanée et une baisse de circulation sanguine. La peau perd son éclat :

le teint est gris, terne et moins régulier. Le relâchement cutané décrit précédemment va également provoquer la dilatation des pores qui joue sur cette qualité de peau. (70)

A.2.4 Les taches brunes

Comme décrit précédemment, le vieillissement induit la formation de taches brunes appelées lentigos séniles, dans le cas du vieillissement intrinsèque, et lentigos solaires, dans le cas du vieillissement extrinsèque (UV). Ces lentigos se caractérisent par des taches de couleur brune de tailles variables qui correspondent à un dérèglement des mélanocytes chronologique ou dû à des expositions répétées aux UV dans la majorité des cas.

B. LES SOLUTIONS ESTHÉTIQUES

B.1 LA MÉDECINE ESTHÉTIQUE

B.1.1 Définition

La médecine esthétique regroupe des actes médicaux ayant pour objectif une amélioration physique à la demande du patient. Sa principale indication concerne la prise en charge du vieillissement cutané, qu'elle soit préventive, corrective ou en complément d'une chirurgie, afin de préserver le capital jeunesse et diminuer les signes de l'âge. (71) (72) (73)

En essor considérable depuis une vingtaine d'années, elle regroupe des techniques diverses qui ont su faire leur preuve : injection de botox, d'acide hyaluronique, peeling, mésothérapie... mais également des techniques nouvelles à la pointe de l'innovation comme le Vampire Lift, portées par les célébrités et la nouvelle génération ultra-connectée.

A la différence de la chirurgie esthétique, qui consiste en des actes invasifs pratiqués par un chirurgien, la médecine esthétique regroupe des actes médicaux légers, non invasifs et non chirurgicaux qui se pratiquent en ambulatoire et pour lesquels les résultats sont en majorité rapides voir immédiats, sans éviction sociale.

Elle n'est pas reconnue comme une spécialité médicale et peut être pratiquée par tout médecin inscrit au conseil de l'ordre justifiant d'une formation dans le domaine de l'esthétique médicale : médecins généralistes, dermatologues, chirurgiens esthétiques. (72) (73)

Dans cet écrit, nous traiterons uniquement des solutions apportées par la médecine esthétique et de leur efficacité dans la prise en charge du vieillissement cutané.

B.1.2 Le marché en chiffres

Le nombre de personnes attirées par la médecine esthétique ne cesse d'augmenter aujourd'hui. On assiste en effet à un véritable changement des mentalités dans un but d'être mieux dans sa peau et d'augmenter sa confiance en soi.

D'après l'étude IFOP réalisée pour les Laboratoires Filorga, 1/3 des femmes françaises a déjà eu recours ou envisage d'avoir recours à la médecine esthétique. 62% d'entre elles estiment que la médecine esthétique est capable d'améliorer le bien-être de l'individu et son rapport au vieillissement. (64)

En 2017, le marché mondial de l'esthétique médicale et chirurgicale a connu une croissance de 8,1%, croissance régulière depuis plusieurs années qui s'explique par une croissance économique mondiale mais surtout un désir chez les individus de rester compétitifs dans un monde de travail de plus en plus jeune. Les produits esthétiques sont en plein boom via les produits injectables (toxine botulinique et autres produits de comblement) qui représentent le premier marché en valeur (42%). (74)

En parallèle, l'ASAPS (American Society of Aesthetic Plastic Surgery) a publié un rapport qui montre la croissance fulgurante de la médecine esthétique depuis 1997 : passant de 740 751 procédures pratiquées à plus de 11 millions. Les procédures chirurgicales quant à elles stagnent, illustrant la tendance actuelle pour des pratiques non invasives. Le rapport révèle également les procédures non invasives les plus pratiquées, avec notamment en numéro 1 la toxine botulinique suivie de l'injection d'acide hyaluronique en 2^{ème} position et des peelings en 5^{ème} position. (75)

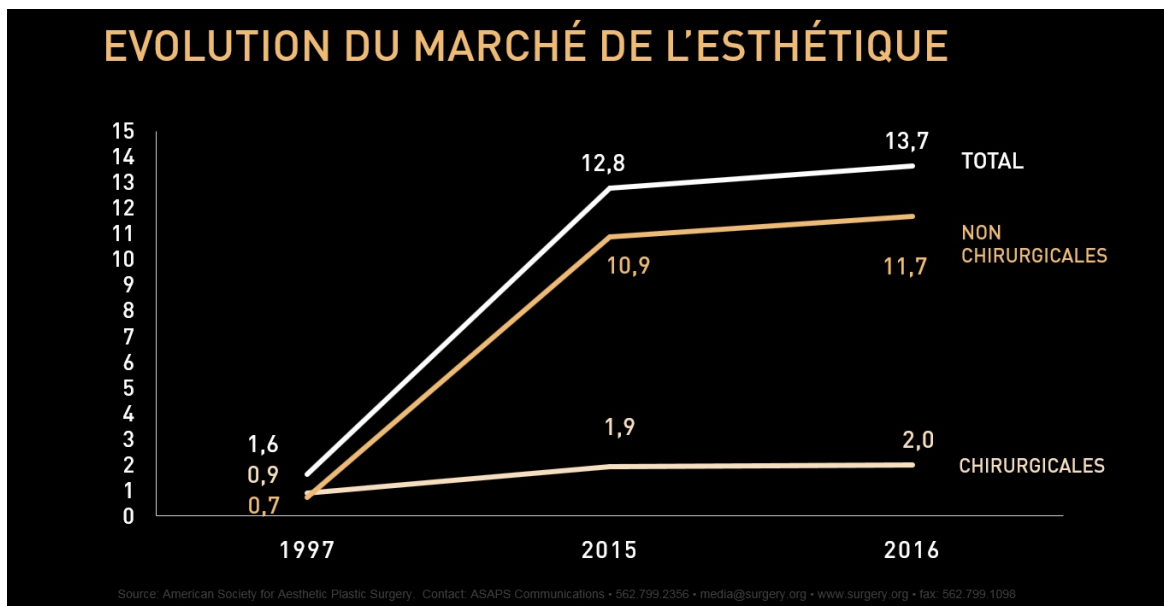


Figure 19 : Evolution du nombre d'interventions chirurgicales et non chirurgicales aux Etats-Unis (75)

Les techniques non invasives sont donc de plus en plus attirantes aujourd'hui. Le vieillissement cutané constitue ainsi le premier motif de consultation en dermatologie esthétique. (31)

B.2 UNE REVUE DES SOLUTIONS ESTHÉTIQUES ET DE LEURS INDICATIONS

B.2.1 Les pratiques classiques et reconnues

B.2.1.a Les injections de fillers : rides et volume

Les « fillers » regroupent un ensemble de matériaux de comblement, injectés à l'intérieur de la peau pour en améliorer les caractéristiques physiques via l'augmentation de volume du tissu mou. Ainsi, la SOF.CPRE (Société Française de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique) définit leur utilisation : « Une injection de produits de comblement se propose de corriger, par un moyen simple et rapide, certains signes de vieillissement ou disgrâces présents au niveau du visage, en remplissant ou en donnant du volume là où cela est nécessaire » (76)

Il existe aujourd'hui une multitude de produits de comblement, chacun ayant ses propres constituants chimiques, ses indications et son efficacité. Ce large éventail de produits permet ainsi au praticien d'adapter le produit en fonction de la zone à traiter et des spécificités propres à chaque patient (morphologie, attentes...). (76)

B.2.1.a.1 Les fillers : historique et classification

La technique de comblement date de 1893 lorsque Neuber décrit pour la première fois les transferts de graisses autologues pour le traitement des défauts faciaux.

Dans les années 1940, le silicone liquide est utilisé en Allemagne, en Suisse et au Japon puis étendu aux Etats-Unis dans les années 1960 où il rencontre un fort succès. Mais les nombreuses complications et effets indésirables qui résultent de son utilisation conduisent à son retrait d'approbation par la FDA et d'AMM en France et Europe dans le domaine esthétique. Il est remplacé par le collagène d'origine bovine en 1980, suivi des nouveaux injectables dès 1990 : acide hyaluronique, polymères biosynthétiques... (77)

Il existe ainsi une multitude de produits de comblement à la durabilité et efficacité différentes. Aujourd'hui, aucune nomenclature européenne n'existe pour identifier la durée des effets et les risques associés à leur utilisation. Cependant, l'ANSM propose une classification basée sur la durée de présence dans l'organisme, on parle de « temps de rémanence » ou « caractère résorbable » du produit. En effet, en fonction de la nature chimique de la molécule injectée, sa durée d'élimination par l'organisme sera différente.

Ainsi, on peut distinguer 3 catégories :

➤ **Les produits de comblement résorbables : collagène et acide hyaluronique.**

Leur temps de rémanence dure entre 3 et 6 mois. On parle également de « produits à faible potentiel de stimulation du fibroblaste » car ils vont uniquement avoir une action « mécanique » de comblement et corriger la dépression cutanée. (78) (79)

➤ **Les produits de comblement lentement résorbables : acide polylactique, céramiques, acide hyaluronique réticulé.**

Leur temps de rémanence dure entre 6 mois et 2 ans. Ce sont des « produits à potentiel de stimulation des fibroblastes », car au contraire des produits résorbables, ils exercent une action biologique en stimulant la synthèse de collagène de type I par les fibroblastes. En effet, la présence d'un corps étranger va induire la production de collagène autour des particules injectées. (78) L'effet volumateur est donc issu d'une double action : mécanique, due au produit injecté lui-même, et biologique, via la création de nouveaux tissus. (79)

➤ **Les produits de comblement non résorbables : polymères acryliques, polyéthylène glycol diacrylate.**

Ils sont définitivement présents dans le corps.

Les produits « résorbables » et « lentement résorbables » vont être éliminés naturellement par l'organisme contrairement aux produits « non résorbables » qui vont persister définitivement dans la peau. A noter, l'utilisation de ces derniers n'est pas recommandée par L'ANSM : « *L'ANSM déconseille aujourd'hui l'utilisation dans une finalité esthétique des produits injectables non résorbables du fait d'un risque non maîtrisé d'effets indésirables graves très retardés.* » (80)

Dans cet écrit, nous nous intéresserons uniquement aux produits de comblement résorbables : le collagène et l'acide hyaluronique.

B.2.1.a.2 Les injections de collagène

Le collagène constitue le composé principal du derme et offre un rôle de soutien et de support à la peau. Comme vu plus haut, la matrice dermique d'un adulte est composée majoritairement de collagène de type I et de type III qui composent les fibres de collagène. Avec l'âge, leur synthèse diminue. L'utilisation de collagène comme produit de comblement est donc une pratique très populaire depuis sa création et qui reste une solution « logique » et efficace dans le traitement du vieillissement cutané. (81)

B.2.1.a.2.1 Historique

Dans les années 1970, les collagènes d'origine animale et humaine commencent à être étudiés dans l'augmentation des tissus mous. Rapidement, les injections de collagène font leur apparition avec le collagène bovin qui constitue alors en 1981 le premier produit approuvé par la FDA pour l'injection « cosmétique ». (82) Il est alors largement utilisé comme produit de comblement et devient la référence dans les années 1980.

Cependant, en raison de son potentiel allergisant et face à l'arrivée de l'acide hyaluronique, parfaitement compatible et très efficace, il est oublié et mis de côté aujourd'hui. (77)

B.2.1.a.2.2 Le collagène

i. Structure chimique

Comme décrit précédemment, le collagène est une protéine fibreuse essentielle dans la constitution du tissu conjonctif. Il est le composé majeur des tissus conjonctifs comme les os, le cartilage et la peau. C'est une molécule composée de 3 chaînes alpha différentes disposées en hélice, qui se combinent entre elles de multiples manières, donnant ainsi divers types de collagène.

Ainsi, le collagène de type I est formé de 2 chaînes alpha1 et 1 chaîne alpha2, tandis que le collagène de type III est composé de 3 chaînes alpha1 identiques. (81)

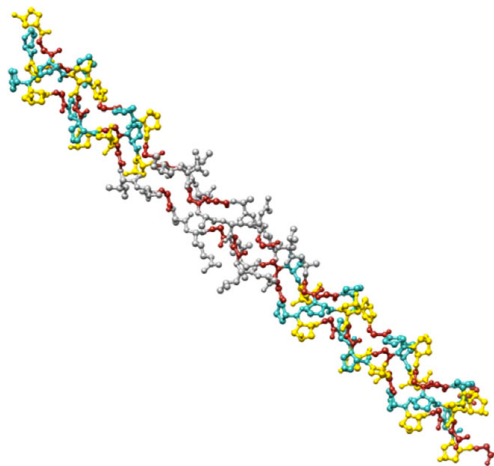


Figure 20: Structure en triple hélice du collagène (81)

Ces molécules de collagène s'assemblent ensuite avec d'autres molécules pour former les fibrilles puis les fibres de collagène. (81)

ii. Propriétés

Le collagène via la formation de fibres va permettre d'apporter à la peau une organisation structurale lui conférant soutien, résistance et fermeté.

Avec l'âge, sa production diminue engendrant une atrophie cutanée. Il est donc intéressant de l'utiliser en injection pour pallier ce déficit et redonner à la peau sa fermeté.

B.2.1.a.2.3 Utilisation en esthétique

i. Les différents types de collagène injectable

Depuis son apparition, le collagène injectable a été commercialisé sous différentes formes qui se distinguent principalement par leur origine.

➤ **Le collagène bovin**

Comme indiqué précédemment, il constitue le 1^{er} collagène injectable, apparu en 1981 aux Etats-Unis. Il est produit par extraction du derme bovin purifié.

Aujourd'hui, il existe 3 types de collagène bovin : Zyderm© (I et II) et Zyplast© qui diffèrent par leur concentration en collagène bovin. Zyderm© I constitue le premier approuvé en 1981, il est composé de 3.5% de collagène bovin mis en suspension dans une solution de chlorure de sodium tamponné avec des ions phosphate et 0.3% de lidocaïne. Zyderm© II est basé sur le même principe, le seul point de différenciation étant sa concentration plus importante en collagène bovin (6.5%). Enfin, le Zyplast©, approuvé par la FDA en 1983, contient 3.5% de collagène bovin réticulé avec du glutaraldéhyde pour renforcer son action et sa durabilité.

Chacun de ces produits contient 95% de collagène de type I et 5% de collagène de type III. Ils sont biodégradables et temporaires. Leur effet peut persister 2 à 6 mois, étant ensuite dégradés par les collagénases. (78) (81) (83)

Ce type de collagène reste utilisé aux Etats-Unis mais n'est plus utilisé en France en raison de deux faits majeurs : d'une part, son caractère immunogène chez l'Homme responsable de réactions allergiques fréquentes. Son utilisation est obligatoirement précédée d'un double test intradermique au niveau de l'avant-bras afin d'assurer son innocuité. (Pons-Guiraud, 2010). D'autre part, le scandale de l'encéphalopathie spongiforme bovine (maladie de Kreytfeld-Jacob) des années 1990 a engendré une crainte sociale quant à l'utilisation des produits d'origine bovine. (78)

➤ **Le collagène porcin**

Ce type de collagène est issu des tendons de porc. Le seul produit commercialisé est Evolence©. Il a été autorisé par la FDA en 2008 pour le comblement des rides modérées du visage. Ses

avantages sont qu'il est moins immunogène que le collagène bovin et ne nécessite pas de tests cutanés au préalable. Les effets de ce type de produit de comblement cutané peuvent persister durant 12 mois.

➤ **Le collagène d'origine humaine**

Ce type de collagène découle de la volonté de supprimer les risques immunitaires.

Il existe actuellement divers produits sur le marché que l'on peut classer selon leur mode d'obtention et origine :

- Cosmoderm© (I et II) et Cosmoplast© constituent les plus utilisés. Ils contiennent un mélange de collagène humain de types I et III. Ces collagènes sont produits par des cultures de fibroblastes humains. Ces produits ont été approuvés par la FDA en 2003. (81)
- Cymetra© contient du collagène obtenu à partir du derme de cadavres humains. Il se présente sous forme d'une poudre à réhydrater avant injection. (83) (81)
- Autologen© est un collagène « autologue » en suspension : il est issu de la propre peau du patient et contient 3.5% de collagène. La procédure d'obtention dure 6 à 8 semaines : prélèvement de la peau du patient par mammoplastie ou abdominoplastie, mise en culture et transformation. L'avantage est sa parfaite compatibilité avec l'organisme du patient et une durée de correction augmentée (jusqu'à 18 mois). (81)

En France, les spécialités de comblement des rides formulées à base de collagène bovin ou humain ne sont plus commercialisées depuis mars 2010 en raison des différentes contraintes citées précédemment (allergie, test avant intervention) ainsi que l'apparition de l'acide hyaluronique à l'usage plus sûr. (78).

ii. Technique d'injection

L'injection de collagène s'effectue en intra-dermique à l'aide d'une très fine aiguille sur le trajet de ride afin de regonfler les sillons et d'effacer la cassure du derme. (84)

iii. Indications et Résultats

Les produits commercialisés regroupent les indications suivantes :

- Comblement des rides :
 - Correction des rides superficielles (rides glabellaires, rides du front, rides de la patte d'oie) ainsi que des cicatrices pour Zyderm© I et II et Cosmoderm©.
 - Correction des rides profondes pour Zyderm© II et Cosmoplast©. (81)
- Augmentation du volume des lèvres pour les spécialités Cymetra© et Autologen©.

Aujourd'hui, le collagène est de moins en moins utilisé, il a clairement été remplacé par l'acide hyaluronique et est considéré « obsolète » par la majorité des praticiens. (84) Cependant, sa possibilité d'injection intra-dermique, son utilisation en combiné avec d'autres produits de comblement ainsi que l'apparition de nouveaux produits à base de collagènes synthétiques offrent un nouveau champ d'action. De plus, le collagène reste une référence dans la croyance collective comme une molécule efficace qui pallie le vieillissement cutané. (81)

B.2.1.a.3 Les injections d'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique constitue le produit de comblement le plus utilisé aujourd'hui pour traiter les pertes de volume et les rides. Devenu leader face au collagène à la suite des scandales et zoopathies (maladies de la vache folle, grippe aviaire...), sa popularité ne cesse de croître par ses résultats immédiats, sa tolérance et son caractère réversible. (85)

B.2.1.a.3.1 Historique

L'acide hyaluronique est isolé pour la première fois en 1934 à New-York par 2 ophtalmologistes Karl Meyer et John Palmer dans l'humeur vitrée d'œil de bœuf. Ainsi,

« hyalos » est issu du grec « vitreux » et « uronique » est issu du fort taux d'acide uronique qu'il contient.

En 1955, les premières injections intra articulaires sont réalisées sur des chevaux dans le traitement des arthropathies post traumatiques.

En 1968, il est utilisé en ophtalmologie comme facteur de visco-supplémentation.

Depuis les années 1990, ses fonctions volumétriques poussent son utilisation au domaine esthétique. (86) (87)

Aujourd'hui, les applications thérapeutiques de l'acide hyaluronique sont nombreuses : ophtalmologie, rhumatologie, médecine esthétique... Dans le cadre de cet écrit, nous nous intéresserons uniquement à son utilisation esthétique.

B.2.1.a.3.2 L'acide hyaluronique

i. Structure chimique

Comme décrit précédemment, l'acide hyaluronique est une macromolécule polysaccharidique appartenant à la famille des glycosaminoglycanes (GAG). Au niveau cutané, il est synthétisé dans la membrane des fibroblastes dermiques.

Il se caractérise par une chaîne linéaire non ramifiée formée d'unités disaccharidiques répétitives, chaque disaccharide représentant l'association d'acide D-glucuronique et de D-N-acétyl-glucosamine. Sa formule chimique est $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$ et sa masse moléculaire est supérieure à 2000 KDa. (86) (87) (88) La figure 21 suivante illustre sa structure chimique.

Structure chimique de l'acide hyaluronique

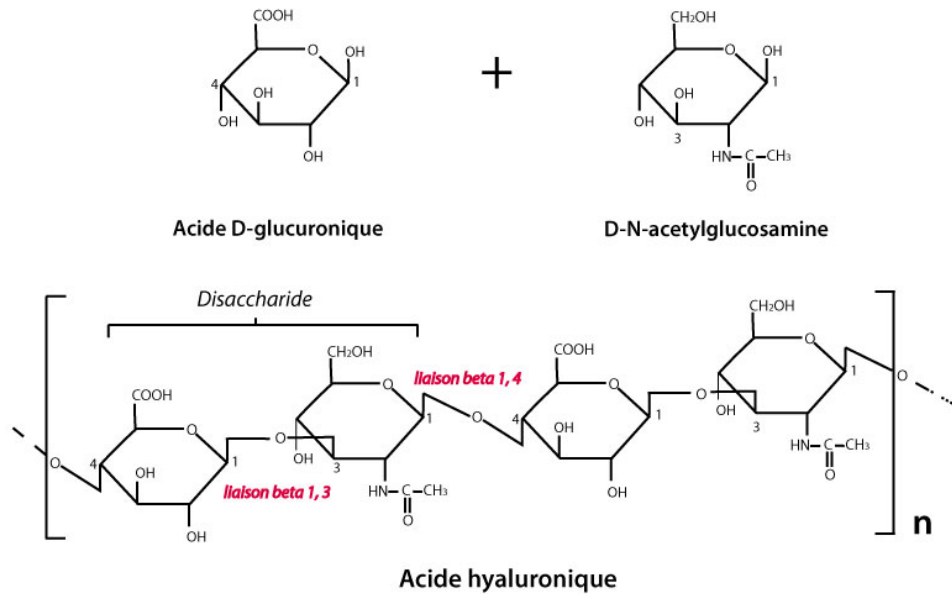


Figure 21 : Structure chimique de l'acide hyaluronique (88)

Sa structure chimique est commune à toutes les espèces et tous les tissus ce qui le rend particulièrement biocompatible et explique sa forte utilisation dans le domaine médical.

Il possède une demi vie très courte (moins de 48h) : il est ainsi rapidement dégradé par les enzymes lysosomiales (hyaluronidases, glucuronidases) et les ROS. (86)

ii. Propriétés

L'acide hyaluronique est le composant majeur de la matrice extracellulaire. Il possède de nombreuses propriétés que nous pouvons regrouper en 2 types : ses propriétés physicochimiques et ses propriétés biologiques.

Au niveau de ses propriétés physicochimiques, on peut citer :

- Sa propriété de capteur d'eau : les molécules d'acide hyaluronique possèdent une forte propriété hygroscopique qui leur permet de piéger les molécules d'eau. Ainsi, chaque molécule d'acide hyaluronique peut retenir jusqu'à 1000 fois son poids en eau. Cette propriété lui permet d'assurer un rôle de remplissage de l'espace pour la stabilisation et lubrification du tissu.

- Sa viscoélasticité : la viscosité correspond à la capacité de résister à l'étalement et l'élasticité à la capacité de retrouver sa forme initiale suite à des contraintes mécaniques. L'acide hyaluronique possède de fortes propriétés viscoélastiques qui expliquent sa fonction d'absorption des chocs par amortissement et renforcement de la MEC. (86) (87) (89)

Au niveau de ses propriétés biologiques, on peut citer :

- Sa capacité de liaison aux autres composants structuraux du derme : l'acide hyaluronique se lie aux récepteurs présents sur les fibroblastes et kératinocytes pour lesquels il va avoir un rôle dans la migration et prolifération cellulaire. Il se lie également au collagène et à la fibrine afin de former une structure complexe stable.
- Il a un effet protecteur anti-oxydant en piégeant les radicaux libres (86) (87) (89)

L'ensemble de ces propriétés associé à sa non spécificité d'espèce en font un matériau de comblement idéal et explique son importante utilisation en médecine esthétique.

B.2.1.a.3.3 Utilisation en esthétique

i. Fabrication, réticulation et propriétés rhéologiques

Initialement produit à partir d'extraits de crêtes de coq, l'acide hyaluronique est aujourd'hui principalement issu de la fermentation bactérienne (*Streptococcus equi*). (87)

En raison de sa demi-vie très courte, les laboratoires utilisent la technique de réticulation ou « cross-linking » chimique, via l'addition d'un agent réticulant, le plus souvent le BDDE (Butanediol Diglycidyléther). Cette technique permet de lier entre elles les chaînes d'acide hyaluronique afin de former une sorte de « grillage ». La structure ainsi créée lui confère alors une grande résistance à la dégradation enzymatique et permet de prolonger son temps de rémanence et donc son efficacité.

Trois paramètres vont ainsi déterminer la résistance de l'Acide hyaluronique à la dégradation : la quantité de BDDE utilisée, le rendement de la réticulation et l'efficacité de la réticulation

(nombre de points créés). Plus un acide hyaluronique sera réticulé, plus il sera visqueux et plus il résistera à la dégradation enzymatique.

De nombreuses solutions injectables d'acide hyaluronique sont présentes sur le marché. On peut distinguer 2 formes :

- **Les produits biphasiques** : solution d'acide hyaluronique non réticulé contenant des particules d'acide hyaluronique réticulé en suspension.
- **Les produits monophasiques** : phase continue d'acide hyaluronique réticulé.

Chaque produit va différer selon la taille particulière, la réticulation, l'agent de réticulation utilisé, la structure phasique, la concentration en acide hyaluronique... Cet ensemble d'éléments va caractériser des propriétés rhéologiques spécifiques pour chaque préparation. (87)

ii. Technique d'injection

1. Méthode d'injection

Les produits sur le marché sont généralement disponibles sous forme de seringues pré-remplies prêtes à l'emploi.

L'injection est réalisée en intradermique plus ou moins superficielle selon l'indication et le type de produit utilisé. En règle générale, plus le défaut à traiter a une profondeur importante (rides profondes, ridules, sillons, atrophie faciale...), plus la réticulation du produit devra être importante et son injection profonde. (77) La figure 21 illustre ce principe.

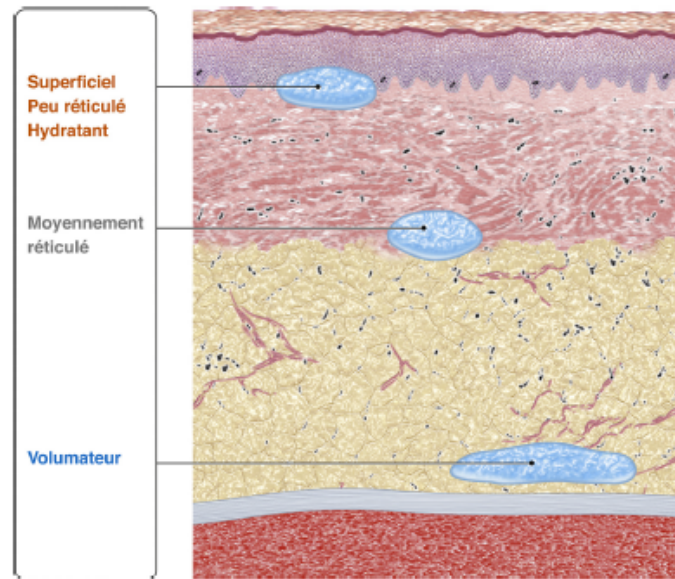


Figure 1 Profondeur de l'injection en fonction de la réticulation de l'acide hyaluronique.

Figure 22 : Profondeur de l'injection en fonction de la réticulation de l'acide hyaluronique (85)

2. Indications et sites d'injection

La multitude de produits disponibles à toutes concentrations et réticulation permet de répondre à tous les aspects du vieillissement :

- Le relâchement cutané issu de la perte d'élasticité et de la sécheresse cutanée : l'acide hyaluronique va permettre de réhydrater la peau en profondeur, lui redonner son élasticité et remodeler le visage.
- La modification des volumes qui se traduit par une atrophie faciale et des sillons marqués : l'injection d'acide hyaluronique fortement réticulé va permettre de restaurer les volumes et combler les sillons profonds
- Les rides et ridules : l'injection va induire soit un lissage des rides superficielles, soit le comblement d'une ride profonde ou d'un sillon en fonction de la profondeur d'implantation.
- La revitalisation et réhydratation cutanées (90) (91)

La figure 23 illustre les différentes zones d'injection en fonction de l'objectif de résultat.

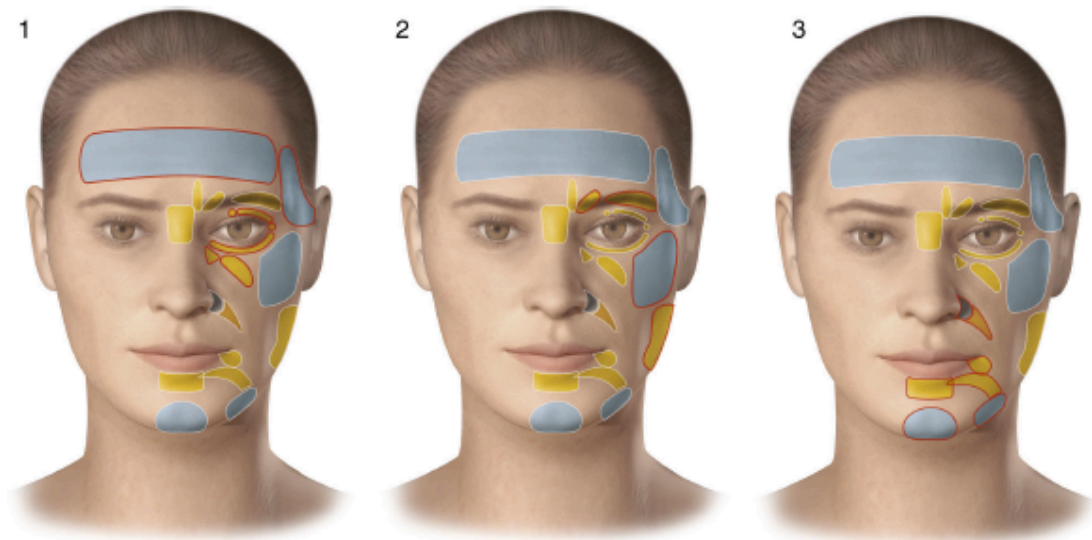


Figure 23 : Zone d'injection d'acide hyaluronique en fonction de l'objectif : (1) corriger l'atrophie liée à l'âge ; (2) lifter ; (3) bloquer la ptose. En bleu les sites d'injection de produit fluide. En orange les sites d'injection de produit dense à visée volumatrice. Cerclées de rouge les zones concernées pour chaque objectif. (87)

iii. Actions et résultats

Les injections d'acide hyaluronique vont avoir une triple action :

- Mécanique : augmentation du volume du tissu mou par le produit lui-même, plus ou moins importante selon la réticulation.
- Physicochimique : augmentation de l'hydratation in situ
- Biologique : stimulation de l'activité des fibroblastes (synthèse de collagène, de MMP-1 et TIMP-1) induisant le remodelage des tissus. (89)

Les résultats vont dépendre du site d'injection, de l'attente du patient et du type d'acide hyaluronique utilisé (lissage des rides, apport de volume, comblement des sillons...). Ces résultats sont tous immédiats en post-injection. La durée moyenne est de 3 à 12 mois. (89)

B.2.1.b Les injections de botox : rides de contraction

L'injection de botox, toxine botulique ou encore toxine botulinique, constitue l'un des traitements esthétiques les plus demandés aujourd'hui. En effet, c'est un traitement simple dans sa réalisation, qui a par ailleurs prouvé son innocuité à court terme et son efficacité. Son principe : réduire les rides par l'induction d'une paralysie transitoire et réversible des muscles traités. (92)

Comme vu précédemment, la répétition de mouvements du visage (froncement, plissement...) induit la contraction des muscles concernés qui vont peu à peu créer des marques au niveau du visage : les rides de contraction. Le botox ou toxine botulique va traiter spécifiquement ce type de rides et ainsi permettre au patient traité d'obtenir un visage totalement détendu, plus reposé et donc plus jeune.

B.2.1.b.1 Historique

La toxine botulique est un complexe protéique produit à partir de *Clostridium Botulinum*, une bactérie anaérobie à gram négatif, découverte au 19^{ème} siècle en Allemagne par Justinus Kerner comme la cause d'empoisonnements alimentaires dus à la consommation de boudin noir. Ainsi, « botulinum » vient du latin « botulinus » qui signifie « boudin ». (93)

Elle est ensuite étudiée dans les années 1970 par Alan Scott, un ophtalmologue américain, qui développe à l'aide d'un biochimiste le Botox comme traitement des spasmes oculaires et du strabisme, pour laquelle il obtiendra une autorisation de la FDA en 1989.

Son utilisation pour les troubles oculaires conduit le Dr Carruthers, un ophtalmologue canadien, à constater qu'un des effets secondaires est la réduction des rides verticales entre les sourcils (rides glabellaires). Elle présente alors les premières utilisations de la toxine botulique à visée esthétique dans le traitement des rides du visage en 1990. (93)

En 2002, le Botox obtient l'autorisation de la FDA pour son utilisation dans les rides verticales inter-sourcillières : les rides glabellaires. En 2003, la France lui accorde une AMM pour la même indication. L'AMM est ensuite étendue en 2013 pour le traitement des rides de la patte d'oie.

Depuis, l'utilisation de la toxine botulique à visée esthétique a connu un essor phénoménal et de nombreux laboratoires pharmaceutiques se disputent le marché, : Vistabel© d'Allergan, Dysport© du laboratoire Ipsen, Azzalure© du laboratoires Galderma ... Allergan restant cependant le principal acteur puisqu'historique : il a en effet racheté le botox à Allan Scott en 1991 et constitue la première toxine botulique commercialisée à visée médicale. (94)

B.2.1.b.2 La toxine botulique : pharmacologie et mode d'action

i. Structure chimique

La toxine botulique est un polypeptide composé de 2 chaînes : une chaîne lourde H (100Kda) et une chaîne légère L (50 Kda), reliées entre elles par un pont disulfure. Sa formule chimique est $C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{210}S_{32}$.

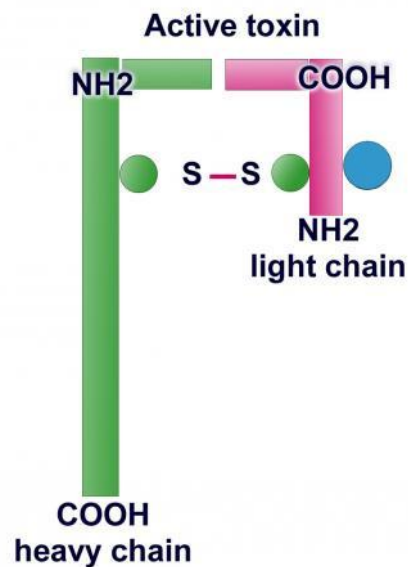


Figure 24 : Structure chimique de la toxine botulique (95)

Au niveau fonctionnel, 3 domaines vont avoir un rôle important : les 2 extrémités terminales de la chaîne lourde (COOH et fonction amine NH₂) et la chaîne légère qui est en fait une protéase.

ii. Mécanisme d'action & effet

1. Introduction : rappel sur la contraction musculaire

Afin de bien comprendre le mécanisme d'action de la toxine botulique, il est important de rappeler le principe de la contraction musculaire.

La terminaison synaptique de la jonction neuromusculaire contient des vésicules membranaires remplies d'un neurotransmetteur : l'Acétylcholine. En temps normal, la stimulation du nerf entraîne une cascade d'événement qui va aboutir à la fusion des vésicules avec la membrane neuronale permettant la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique. La fusion des vésicules d'acétylcholine et de la membrane neuronale est permise grâce à un complexe SNAR. L'acétylcholine ainsi libérée se fixe alors aux récepteurs musculaires et déclenche la contraction musculaire.

2. Mécanisme d'action de la toxine botulique

La toxine botulique, injectée directement dans le muscle, va agir en bloquant la libération d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire.

Ainsi, le mécanisme de la toxine botulique peut être décrit en 4 temps selon le VIDAL (96):

- 1) **La liaison** : l'extrémité COOH de la chaîne lourde va se fixer aux récepteurs cholinergiques des cellules nerveuses.
- 2) **L'internalisation** : le complexe récepteur-toxine va s'internaliser dans une vésicule membranaire par un processus d'endocytose dépendant d'un récepteur
- 3) **La translocation** : le fonction NH₂ de la chaîne lourde va créer un pore dans la membrane de la vésicule permettant à la chaîne légère d'être libéré dans le cytoplasme de la terminaison nerveuse.
- 4) **L'inhibition** : la chaîne légère qui est une protéase, va aller cliver la protéine SNAP25, composant essentiel du complexe SNAR. La libération d'acétylcholine est donc bloquée, empêchant la contraction musculaire.

Ce mécanisme est illustré dans la figure 25 suivante.

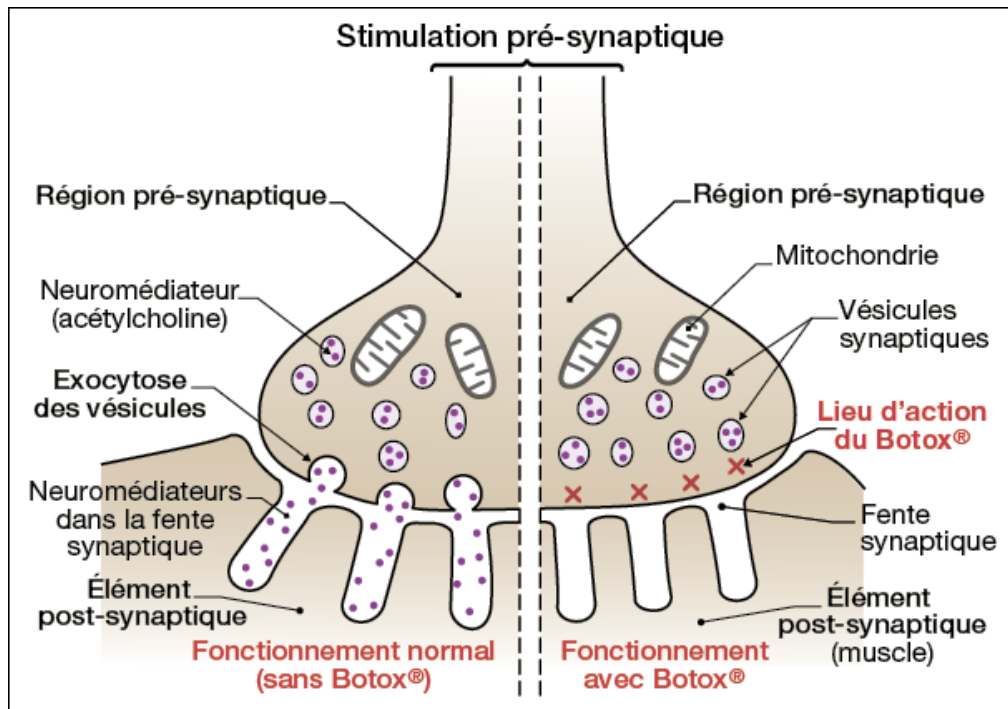


Figure 25 : Mécanisme d'action du botox (97)

Ainsi, l'injection de botox entraîne une dénervation partielle des muscles à l'origine d'une réduction localisée de l'activité musculaire. L'effet sur la peau va se manifester par un lissage des rides de contraction.

Ce blocage est irréversible mais les terminaisons nerveuses vont « repousser » et rétablir d'autres connexions avec le muscle qui se réinnerve donc. Le rétablissement complet de la fonction motrice/conduction nerveuse intervient normalement en l'espace de 3 à 4 mois, d'où la nécessité de répéter les injections.

B.2.1.b.3 La technique d'injection

i. Principe

La toxine botulique est injectée en intramusculaire à l'aide de petites seringues ou d'aiguilles fines (30 gauge ou 32 gauge). L'injection est indolore.

ii. Indications esthétiques & résultats

L'indication la plus courante est la glabelle, entre les 2 sourcils : l'injection va se faire dans le muscle procerus et corrugator supericii. Le botox est également utilisé pour les rides de la patte d'oie, les rides du front ainsi que pour relever le sourcil.

L'injection de toxine botulique induit une relaxation musculaire entre les 2^{ème} et 10^{ème} jours, avec un résultat de « lissage » optimal au bout de 3 semaines. Le lissage des rides dure entre 4 et 6 mois.

B.2.1.c Les peelings : taches, rides et éclat

Le peeling, « desquamation » en anglais, est une technique d'exfoliation à visée régénérative reconnue par les dermatologues et utilisée depuis longtemps pour améliorer les signes de vieillissement cutané et traiter les imperfections du relief cutané.

On peut regrouper sous le terme « peeling », plusieurs types d'abrasion :

- L'abrasion mécanique qui consiste en une action « mécanique » grâce à des particules abrasives qui vont gommer la peau. On peut y classer la dermabrasion, technique chirurgicale qui permet de retirer la couche supérieure du derme.
- L'abrasion chimique qui correspond au peeling proprement dit
- L'abrasion thermique ou laser-abrasion qui utilise différents types de laser pour créer une régénération cutanée. (98)

Dans le cadre de cet écrit, nous nous intéresserons uniquement aux peelings chimiques.

B.2.1.c.1 Historique

L'utilisation des peelings remonte à l'Egypte ancienne où Cléopâtre utilisait un mélange de lait aigre (contenant de l'acide lactique) et d'acide tartrique issu du vin pour exfolier sa peau « chimiquement ».

C'est à partir de 1882 que les peelings chimiques modernes se développent grâce à P.G Unna, un dermatologiste allemand qui décrit l'utilisation de 4 molécules : le résorcinol, l'acide

salicylique, le phénol et l'acide trichloracétique. En 1903, Mackee est le premier à utiliser le phénol dans le traitement des cicatrices d'acné. Le peeling au phénol est ensuite développé dans les années 1950 pour le traitement des rides profondes. C'est ensuite dans les années 1960 que les dermatologues s'intéressent à la recherche de nouveaux agents à utiliser dans ce domaine. Aujourd'hui, les principaux agents utilisés sont l'acide glycolique, l'acide trichloracétique et le phénol. (99) (100)

B.2.1.c.2 Définition et principe

« Le peeling est une technique visant à détruire tout ou une partie de l'épiderme [...] et même une partie du derme [...] afin d'entraîner une exfoliation et régénération tissulaire et d'éliminer certaines imperfections (taches pigmentées, cicatrices, pores dilatés, ridules...) » (32)

Il consiste à appliquer sur la peau des substances chimiques caustiques plus ou moins fortes afin d'induire une destruction limitée et contrôlée des couches cutanées superficielles. Ainsi, il va induire la desquamation via 2 types d'action :

- Soit une diminution de cohésion des cornéocytes.
- Soit un décollement de la couche cornée ou une ablation de l'épiderme et d'une partie du derme. (101)

Un phénomène de ré-épithélisation se met alors en place afin de remplacer la couche cellulaire « perdue » par une nouvelle. Il se produit alors un phénomène de régénération : formation de tissu, fibres de collagène et d'élastine, GAG et fibronectine. (98)

Le but du peeling est donc d'engendrer un renouvellement complet de l'épiderme et du derme ainsi qu'une stimulation cellulaire dermique. (102)

B.2.1.c.3 Les différents types de peeling

Les peelings peuvent être classés en fonction de leur profondeur d'action selon 3 catégories : superficielle, moyenne, profonde. Le choix du dermatologue se portera en fonction du type de lésions à traiter (évaluation du vieillissement par la classification de Glogau) et de l'examen du phototype du patient selon la classification de Fitzpatrick. (102)

Il existe actuellement une multitude de solutions chimiques utilisées pour réaliser l'acte de peeling. Celles-ci vont être choisies en fonction du niveau de lésion à traiter (plus ou moins profond), du type de peau et de la propriété propre de l'agent exfoliant.

Ainsi, l'un des critères principaux sur le choix de l'agent consiste en sa pénétration dans la peau, elle-même dépendante de sa nature, concentration, de la quantité appliquée, de la durée d'application et de la préparation préalable de la peau.

i. Peeling superficiel

1. Principe

Ce type de peeling possède une action jusqu'à la couche basale de l'épiderme, principalement au niveau de la couche cornée. Il permet de traiter les lésions épidermiques et constitue un peeling doux, indolore. Les produits utilisés sont des acides de fruit, alpha hydroxyacides (AHA), principalement l'acide glycolique. (32) (101) (34)

2. Acide glycolique

L'acide glycolique constitue la molécule de référence du peeling chimique. Comme indiqué précédemment, c'est un AHA issu de la canne à sucre.

C'est un acide hydrophile de faible poids moléculaire dont la formule chimique est $C_2H_4O_3$.

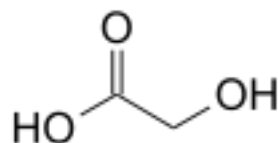


Figure 26 : Structure chimique de l'acide glycolique

Il agit via 2 mécanismes principaux :

- L'affaiblissement de la cohésion des cornéocytes engendrant une augmentation de la desquamation et le renouvellement cellulaire
- La stimulation de la production de collagène. (32) (101) (34)

Il est généralement utilisé entre 30 et 70% et est considéré comme un agent de peeling doux. L'intensité de son effet est directement dépendant de son temps de pose (généralement 2 à 5 minutes). Il doit impérativement être neutralisé à l'aide d'une solution basique afin de stopper son action et éviter une épidermolyse excessive. (34)

3. Indications

Le peeling superficiel est indiqué dans le traitement des lésions prédominantes dans l'épiderme: ridules, manque d'éclat, pigmentation épidermique (lentigo), peau épaisse et rêche.

4. Protocole et suites

Ce type de peeling se déroule sur plusieurs séances, en moyenne 5 à 10, espacées de 15 jours avec des concentrations progressives d'acide glycolique et des relais à domicile entre les séances (application quotidienne de crème contenant de faibles pourcentages d'acide glycolique entre 8 et 20%). (34)

Il présente peu d'effets post-intervention : légères rougeurs, dessèchement et desquamation. L'exposition solaire est contre-indiquée pendant la durée du traitement.

ii. Peeling moyen

1. Principe

Le peeling moyen va agir au niveau des couches moyennes en pénétrant jusqu'au derme papillaire. Il est douloureux et peut nécessiter une anesthésie locale. Il va permettre d'éliminer la couche épidermique et la partie haute du derme.

Le principe actif de ce peeling est le TCA ou acide trichloracétique, utilisé dans différentes concentrations généralement entre 20 et 30%.

2. Acide trichloracétique (TCA)

Le TCA ou acide trichloracétique est l'agent des peelings moyens. C'est un dérivé trichloré de l'acide acétique. Sa formule chimique est $C_2HCl_3O_2$.

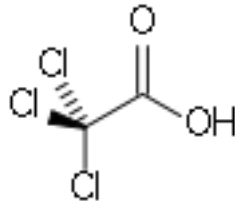


Figure 27 : Structure chimique du TCA

C'est un acide fort qui agit par coagulation des protéines provoquant la nécrose des cellules épidermiques.

Ses concentrations peuvent varier de 10 à 50% mais son utilisation reste recommandée entre 20 et 30% car les autres agents (acide glycolique et phénol) seront privilégiés dans les autres cas.

Contrairement aux AHA, l'intensité de son effet est modulable via sa concentration ainsi que la quantité déposée (nombre de couches appliquées sur la peau). Ainsi, sa profondeur d'efficacité est évaluée par l'apparition d'un « givrage » (blanchiment de la peau) qui indique la profondeur atteinte en fonction de son aspect. Ci-dessous le tableau 3 illustrant le degré de givrage en fonction de la profondeur atteinte.

Tableau 3 : Degré de givrage lors d'un peeling au TCA et profondeur cutanée atteinte (101)

Stade	Degré de givrage	Profondeur atteinte
0	Pas de givrage, peau brillante	Couche cornée
1	Rose avec piqueté blanc (givrage floconneux) Peau souple	Couche de Malpighi
2	Blanc-rosé Peau souple	Couche basale
3	Blanc homogène Peau fripée	Derme superficiel
4	Blanc Peau rigide qui ne plisse plus	Derme moyen

Le TCA permet de réaliser un peeling sur mesure en variant la profondeur d'action selon les lésions à traiter. Ainsi, dès l'apparition du givrage souhaité, le praticien pourra neutraliser le peeling à l'aide d'une compresse imbibée d'eau.

3. Indications

Ce type de peeling est indiqué dans le traitement des lésions épidermiques profondes et dermiques superficielles particulièrement les signes d'héliodermie : taches et rides profondes. Il agit également sur les ridules, les pores dilatés et le relâchement cutané. (103) (32) (34)

4. Protocole et suites

Il nécessite une seule séance et constitue un acte lourd : la peau pèle de manière importante, provoquant oedème et croûtes. La cicatrisation dure environ 7 à 10 jours provoquant donc une éviction sociale durant ce laps de temps. La peau reste rose pendant 1 mois. L'exposition solaire est contre-indiquée pendant 6 semaines. Ce type de peeling est à utiliser avec prudence sur les peaux mates car il peut provoquer un rebond pigmentaire.

iii. Peeling profond

1. Principe

Le peeling profond est un peeling utilisant le phénol. Il possède une action jusqu'au derme réticulaire. C'est un acte lourd qui requiert une anesthésie locale systématique.

Il provoque le renouvellement total de l'épiderme et du derme avec formation de collagène et de nombreuses fibres élastiques.

2. Phénol

Le phénol ou acide phénique, est un dérivé du benzène dont la formule chimique est C_6H_6O .

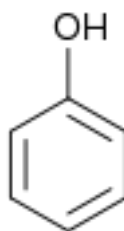


Figure 28 : Structure chimique du phénol

Lorsqu'appliqué sur la peau, celui-ci va provoquer la destruction totale de l'épiderme et du derme par « brûlure chimique ».

3. Indications

Le peeling au phénol est indiqué dans le traitement des lésions dermiques : rides profondes, particulièrement péribuccales et périoculaires, vieillissement marqué (relâchement, sillons), taches, signes d'héliodermie...

4. Protocole

Ces résultats sont visibles après une seule séance. Cependant, la lourdeur de ses suites (éviction sociale avec rougeurs, desquamation et oedème pendant 10 à 14 jours, peau rouge pendant 1 mois) ainsi que ses risques infectieux et cicatriciels limitent aujourd'hui son utilisation et sa demande par les patients. Il n'est pratiqué que sur les peaux claires. (104) (32) (34)

B.2.2 Les « nouvelles » pratiques

B.2.2.a Mésothérapie esthétique anti-âge

La mésothérapie esthétique anti-âge également appelée « mésolift » ou « polyrevitalisation anti-âge » est une technique très utilisée dans le milieu esthétique car très douce et avec une action globale sur les conséquences du vieillissement cutané mais également sur ses causes. En effet, elle est réalisée en ambulatoire, son application est facile pour le médecin et peu douloureuse pour le patient. Son principe : une action biologique en apportant à la peau un cocktail de nutriments essentiels à l'environnement cellulaire.

C'est une technique qui va permettre d'améliorer la qualité de peau : elle permet de réhydrater le derme mais également de corriger les imperfections comme les peaux flétries et les signes de l'héliodermie débutante.

Ses résultats sont immédiats, sans éviction sociale et elle peut être renouvelée à la demande pour une visée traitante autant que préventive du vieillissement cutané.

B.2.2.a.1 Historique

La mésothérapie a été inventé en 1952 par le docteur Michel Pfistor. Celui-ci a constaté que lors du traitement d'un de ses patients pour une crise d'asthme par injection intraveineuse de procaïne, cela provoquait une amélioration de son audition. Il va alors poursuivre l'expérience en injectant de très faibles doses de procaïne autour de son oreille, et constater une amélioration significative.

A la suite de cette expérience, il se rapproche de M. Lebel pour développer une aiguille de 3mm de longueur et expérimenter la technique d'injection locale de médicaments. Il dépose le nom de mésothérapie en 1958.

En 1987, la mésothérapie est reconnue par l'académie de médecine comme « une méthode thérapeutique qui se propose d'utiliser les propriétés du tissu dermique pour obtenir, avec des faibles doses de substances actives, une action pharmacocinétique et pharmacodynamique particulière » (105) (106)

La technique va alors être utilisée pour des indications essentiellement en rhumatologie (traitement de l'arthrose, des lombalgies...), dans le domaine des pathologies circulatoires (migraines, insuffisance veineuse) et dans le domaine sportif (douleurs traumatiques). Rapidement, elle est étendue au domaine de la médecine esthétique avec diverses indications : chute de cheveux, traitements d'acné et vieillissement cutané. (106)

Le mésolift correspond au traitement de mésothérapie appliqué au visage permettant de lisser, tonifier et lifter la peau. Dans le cadre de cet écrit, nous nous intéresserons uniquement à cette technique de mésothérapie.

B.2.2.a.2 La technique

i. Principe

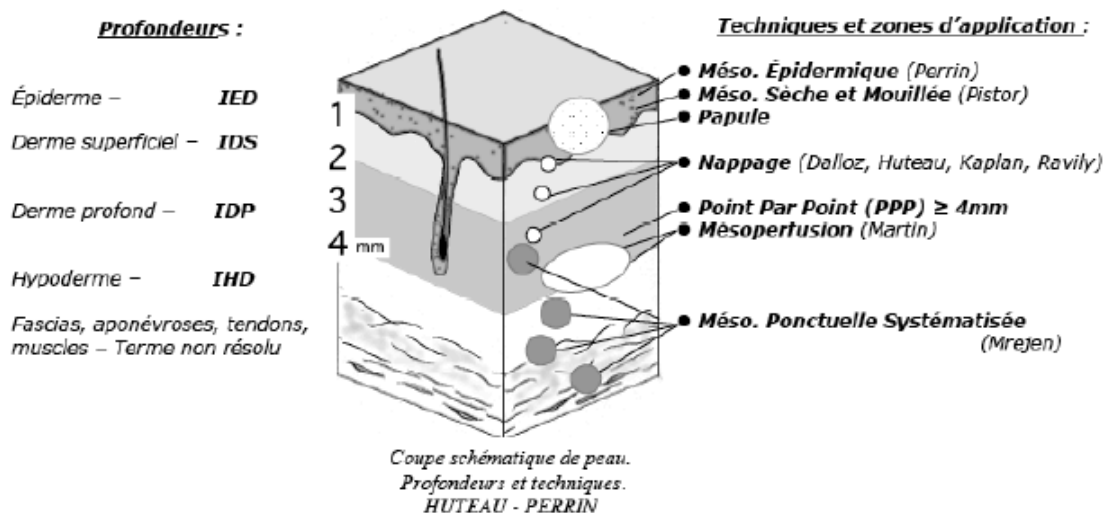
La mésothérapie consiste à injecter localement de façon répétée et en faible quantité un produit spécifique choisi en fonction des besoins de la peau et du résultat souhaité. On parle de « micro-injections ». Dans le cadre du mésolift, l'injection se fera superficiellement le long des rides et en quadrillage sur toute la surface du visage. (107)

L'injection peut se pratiquer manuellement à l'aide de très fines aiguilles ou d'un roller muni de micro-aiguilles (on parle de méso-needling) ou « mécaniquement » à l'aide d'un pistolet injecteur. (108)

Les produits utilisés sont des mélanges nutritifs et revitalisants composés de vitamines, oligo-éléments, minéraux aux propriétés anti-oxydantes qui vont stimuler les cellules cutanées pour relancer leur activité. Ils sont souvent combinés à de l'acide hyaluronique non réticulé aux propriétés hydratantes et repulpantes. La SFM (Société Française de Mésothérapie) précise que seuls les injectables disposants d'une AMM ou un CE médical de produit injectable peuvent être utilisés. Il existe ainsi de nombreux produits sur le marché, notamment le NCTF 135HA des laboratoires Filorga que nous décrivons plus loin, qui répondent à cette exigence. (109)

ii. Méthodes d'injection

Il existe aujourd'hui plusieurs techniques d'injections de mésothérapie selon les résultats désirés. On peut en décrire 6 dans la littérature comme illustré dans la figure ci-dessous. (110)



Celles qui sont utilisées dans la mésothérapie esthétique sont les suivantes :

1. Mésothérapie épidermique

La technique : injection intra-épidermique (IDE). Le produit est appliqué au niveau de l'épiderme à l'aide d'une aiguille par mouvement de va et vient dans son axe. On parle

d'injection « rétrotraçante ». (107) Il définit des « traces » ou « traits » sur l'épiderme plus ou moins serrés qui se croisent pour former un maillage. Les traces de passage vont permettre un effet vasomoteur et réflexe pour favoriser la fabrication de collagène et améliorer la tension cutanée en plus de l'efficacité biostimulante du produit injecté.

Cette technique est utilisée sur l'ensemble du visage et au niveau du cou, particulièrement sur les zones relâchées. Elle va permettre une action principale sur l'homogénéité du teint et la qualité de peau.

2. Papule

La technique : injection au niveau de la lame basale épidermique. Celle-ci va provoquer le décollement de l'épiderme avec blanchiment de la peau (apparition de « papules blanches »). Elle est surtout utilisée sur les zones de la patte d'oie, du plissé jugal et de la zone périmentonnière pour lisser les rides et ridules.

3. Nappage

La technique : micro-injections très superficielles au niveau dermique superficiel ou dermique profond pour stimuler directement le fibroblaste et ses capacités de synthèse.

Elle est utilisée sur l'ovale du visage et les joues pour un effet tonifiant.

B.2.2.a.3 Indications et Résultats

Le mésolift est utilisé afin de prévenir, traiter et corriger le vieillissement cutané. Il est surtout indiqué pour les peaux fines, sèches en manque d'éclat (héliodermie débutante, peau de fumeur...). On peut ainsi citer les indications suivantes : manque d'éclat, déshydratation, relâchement cutané, perte de densité, perte de tonicité, perte de souplesse et surexposition solaire. (111)

Ses résultats sont visibles dès la 1^{ère} séance par une amélioration de la qualité de peau : souplesse, hydratation, traits retendus. Il est recommandé de suivre un programme de traitement d'attaque de 4 séances à 15 jours d'intervalle, puis 1 séance tous les mois pour entretien. Au fil des séances, le teint est plus éclatant, la peau plus ferme et plus lisse. (112)

i. Composition et mécanisme d'action

Le NCTF 135HA, New Cellular Treatment Factor, est un complexe polyrevitalisant créé par le Dr Michel Tordjmann en 1958 et commercialisé par les Laboratoires Filorga. Il se compose d'une cinquantaine d'ingrédients actifs répartis en 6 groupes : vitamines, acides aminés, minéraux, coenzymes, acides nucléiques et anti-oxydants, associés à de l'acide hyaluronique non réticulé. Ceux-ci vont permettre de recréer l'écosystème idéal des cellules de la peau et stimuler les différents métabolismes biologiques pour la restructuration des peaux matures.

Chaque groupe de composants a une fonction bien particulière :

➤ **Les vitamines (A, B, C, E) :** elles vont stimuler les fonctions vitales des cellules

La vitamine A va avoir un rôle dans la régulation de la croissance des cellules épidermiques en favorisant la cicatrisation.

La vitamine B a un rôle anti-carenciel et sa présence est indispensable à l'équilibre biologique de la peau.

La vitamine E possède de fortes propriétés anti-radicalaires, qui font d'elle un anti-oxydant reconnu. Elle permet ainsi le maintien de l'intégrité tissulaire.

La vitamine C stimule la synthèse de collagène et inhibe la synthèse de mélanine. (113)

➤ **Les acides aminés :** ils favorisent la construction des protéines dermiques

En effet, les acides aminés sont les composants structuraux des protéines, une protéine étant une combinaison d'acides aminés. (114)

➤ **Les minéraux Sodium (Na), Potassium (K), Calcium (Ca), Magnésium (Mg) :** ils pallient les déficiences de la peau.

Ils vont intervenir sous la forme d'ions (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺) pour réguler de nombreuses fonctions cellulaires. Ainsi, le Magnésium serait impliqué dans plus de 180 systèmes enzymatiques. (115) (114)

➤ **Les co-enzymes :** elles catalysent les réactions biochimiques des tissus.

Les co-enzymes sont des composés organiques non protéiniques qui, associés à une enzyme, permettent de déclencher son action catalytique. Elles ont donc un rôle d'activateur essentiel dans les processus biochimiques et l'augmentation de leur concentration permet d'augmenter la vitesse de réaction de ces processus. Ainsi, leur injection dans le tissu dermique favorise les réactions biochimiques et permet d'accélérer la vitesse de reconstruction tissulaire. (113) (114)

➤ **Les bases nucléiques** : elles activent la communication cellulaire.

Leur apport par mésothérapie va permettre de stimuler la synthèse des protéines dermiques et restructurer le tissu cutané. (114)

➤ **1 anti-oxydant, le glutathion**, qui permet de réduire la synthèse de radicaux libres

➤ **de l'acide hyaluronique non réticulé** : qui va compenser la perte naturelle d'acide hyaluronique endogène et ainsi redonner souplesse et hydratation à la peau. (111) (114)

ii. Protocole d'application

Le protocole recommandé se déroule sur 3 mois sur la base de 5 séances : 3 premières séances espacées de 15 jours puis 2 dernières espacées de 1 mois.

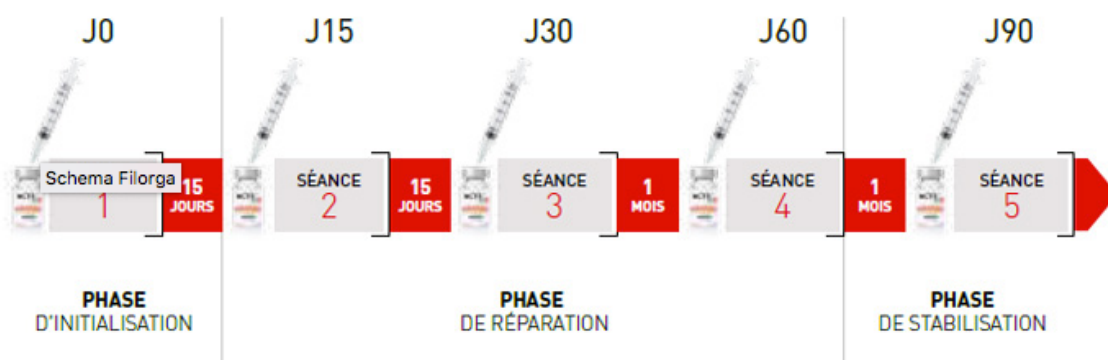


Figure 29 : Protocole d'application recommandée du NCTF 135HA (114)

On identifie ainsi 3 phases de traitement :

➤ **La phase d'initialisation**

Elle dure 15 jours et consiste en une seule injection. Les résultats vont être essentiellement sur la qualité de la peau avec un éclat et une hydratation immédiate. Elle permet d'initialiser le traitement pour les rides et la tonicité.

➤ **La phase de réparation**

Elle dure 1,5 mois et consiste en 3 injections espacées de 15 jours et 1 mois. Les résultats deviennent très visibles au niveau de la réparation des signes de l'âge : tonicité, lissage.

➤ **La phase de stabilisation / entretien / consolidation**

Elle consiste en 1 injection finale 1 mois après la phase précédente afin d'assurer le maintien des résultats et leur durabilité.

iii. Les résultats

Deux études réalisées démontrent l'efficacité du NCTF135 HA : une étude in vitro réalisée par un centre de recherche indépendant en pharmacologie cellulaire et moléculaire, et une étude in vivo (protocole de 5 injections à 90 jours). (111)

Ainsi, les tests in vitro indiquent :

- Une stimulation cellulaire : multiplication et croissance des fibroblastes avec une augmentation de + 147% des fibroblastes en 72h
- Une redensification du derme : augmentation de la synthèse de collagène extra-cellulaire de +256% en 72h
- Une augmentation de la souplesse et tonicité cutanées : stimule l'expression du gène inhibiteur d'élastase (+366%) et ainsi favorise les propriétés élastiques de la peau
- Une protection antiradicalaire : augmentation de +90% après irradiation UVA-B en 24h

Résultats appuyés par les tests in vivo (111) :

- Une amélioration moyenne de l'éclat cutané de 144% (indice de 0,95 à 2,32).
- Une augmentation moyenne de l'hydratation de 132% (indice de 1,00 à 2,32).

B.2.2.b Vampire Lift

Le vampire lift est une technique récente issue de l'utilisation du PRP (Plasma Riche en Plaquettes) pour le rajeunissement du visage. Son principe : l'injection de plasma issu de son propre sang qui va apporter à la peau des plaquettes et facteurs de croissance en haute concentration pour stimuler la réparation et régénération cutanée.

L'injection de PRP est utilisée dans des domaines variés : orthopédie, chirurgie dentaire, médecine esthétique ... On retrouve au sein du domaine esthétique son utilisation pour la réduction des cicatrices (notamment d'acné), le traitement de l'alopécie et le rajeunissement cutané où elle porte le nom de « Vampire Lift ».

Elle offre ainsi des résultats rapides sur la prévention et correction du vieillissement cutané (texture, lissage des traits, tonicité...) tout en apportant une haute sécurité d'utilisation : l'injection étant autologue, elle ne provoque pas de réponse immunitaire, les risques d'effets secondaires sont donc très minimes.

B.2.2.b.1 Le PRP : définition et historique

Le terme « PRP » signifie « Platelet-Rich Plasma » soit « plasma riche en plaquettes » en français. Il représente un nombre de plaquettes élevé concentré dans un petit volume de plasma.

Son utilisation remonte aux années 90, où son action dans la cicatrisation et régénération des tissus s'étend dans divers domaines : chirurgie dentaire, orthopédie, domaine sportif. Il sert alors pour la cicatrisation des tendons, la réparation de la mâchoire et des gencives ... Ses vertus régénératives intéressent aujourd'hui la médecine esthétique dans diverses indications : traitement de l'alopécie, cicatrisation des plaies et rajeunissement du visage. C'est dans cette dernière indication qu'elle porte le nom de « Vampire Lift ». Sa dénomination peu conventionnelle et sa mise en avant par les célébrités en ont fait aujourd'hui une pratique très demandée. (116) (117)

B.2.2.b.2 Mécanisme d'action

Le PRP est une combinaison de plaquettes et de facteurs de croissance à haute concentration qui vont permettre de favoriser la régénération des cellules souches et rétablir l'activité cellulaire au niveau dermique.

Les facteurs de croissance identifiés et impliqués dans son mécanisme d'action sont les suivants :

- PDGF (Platelet Derived Growth Factor) : intervient dans la croissance et la prolifération de plusieurs types de cellules mésenchymateuses impliquées dans les processus de réparation tissulaire (117)
- TGF-beta (Transforming Growth Factor) : impliqué dans la cicatrisation des tissus, la production de collagène et de fibronectine par les fibroblastes
- KGF (Keratinocyte Growth Factor) : impliqué dans la croissance et renouvellement des kératinocytes
- EGF (Epidermal Growth Factor) : impliqué dans les processus de cicatrisation
- FGF (Fibroblast Growth Factor) : impliqué dans la réparation tissulaire et la production de collagène (117) (118)

Ainsi, l'ensemble de ces facteurs est impliqué dans de nombreux processus cellulaires qui vont permettre de stimuler le renouvellement cellulaire, la réparation des tissus et la production de néo-collagène. La figure 30 illustre ces différents facteurs

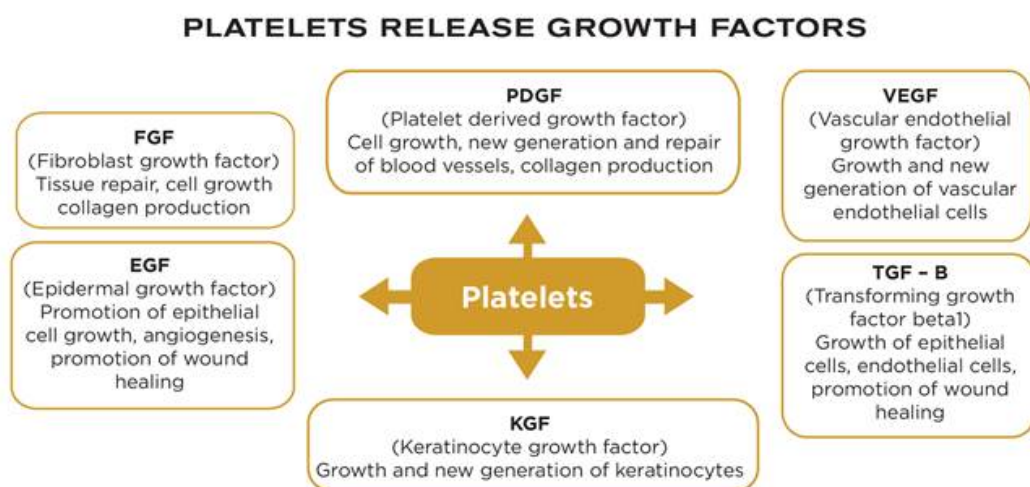


Figure 30 : Les facteurs de croissance issus des plaquettes (118)

Au travers de l'apport de ces facteurs de croissance, le PRP permettrait donc :

- L'augmentation de la prolifération des fibroblastes
- L'augmentation de la synthèse de collagène
- L'augmentation de l'expression des métalloprotéinases (119)

De nombreuses études ont permis de valider ce mécanisme d'action. Ainsi, Na et al. ont démontré que l'injection de PRP induisait une croissance plus importante du collagène et une baisse de la perte d'eau trans-épidermique après injection de PRP. (120) Shin et al. ont quant à eux démontré une augmentation du nombre de fibroblastes associé à une augmentation de la quantité de collagène. (121)

Enfin, Kim DH et al. ont démontré que la concentration élevée en facteurs de croissance provoquait la production de collagène de type I et la stimulation des fibroblastes qui se multiplient. Ils ont également démontré que le PRP permettait la stimulation de collagénase afin de détruire les « restes » de collagène et ainsi assurer une condition optimale pour la production de nouvelles molécules. (122)

B.2.2.b.3 La technique

Elle consiste à effectuer une prise de sang classique puis réaliser une double centrifugation pour isoler le plasma et les plaquettes sanguines (d'où le nom de plasma riche en plaquettes) afin de l'injecter dans la peau du patient.

i. Protocole de préparation du PRP

Le PRP peut être préparé manuellement ou en automatique à l'aide de systèmes disponibles sur le marché.

➤ Préparation manuelle : la méthode « Double spin »

Le PRP peut être obtenu par différentes techniques mais on s'intéressera à la plus répandue : la technique du « double spin » ou « double centrifugation ».

Ainsi, la centrifugation va permettre de séparer les composés du sang en fonction de leur gravité spécifique : les globules rouges (érythrocytes) étant les plus lourds, suivis des globules blancs (leucocytes) et enfin des plaquettes qui sont les plus légères. La méthode du « double spin » va permettre de jouer sur une vitesse de centrifugation différente afin d'obtenir une concentration optimale de plaquettes dans le PRP.

On peut ainsi découper 5 étapes :

1) Prélèvement sanguin

Le médecin effectue une prise de sang sur le patient, entre 8 et 20ml de sang sont insérés dans un tube avec anticoagulant (citrate de sodium le plus souvent) afin d'éviter l'agrégation plaquettaire.

2) 1^{ère} centrifugation : « Light spin » centrifugation

La centrifugation est lente afin d'éviter que les plaquettes ne tombent au fond du tube. Elle permet la séparation du sang en 3 couches distinctes : une couche basale qui contient les globules rouges (érythrocytes), une couche intermédiaire fine regroupant les plaquettes et globules blancs (leucocytes) et une couche superficielle qui représente le plasma (couche acellulaire composée de protéines plasmatiques, de sels, d'eau, de glucose, d'hormones...).
(123)

3) Récupération de la couche supérieure (plasma + leucocytes + plaquettes + surnageant de la couche profonde) dans un nouveau tube

4) 2^{ème} centrifugation : « Heavy spin » centrifugation

La centrifugation est plus rapide afin de séparer les plaquettes qui tombent au fond du tube. On parle de « culot plaquettaire ». On distingue donc 2 couches : la couche de plasma et la couche de plaquettes.

5) Obtention finale du PRP

Les $\frac{3}{4}$ du surnageant sont jetés et le culot plaquettaire est remis en suspension dans la quantité restante de plasma pour obtenir le PRP.

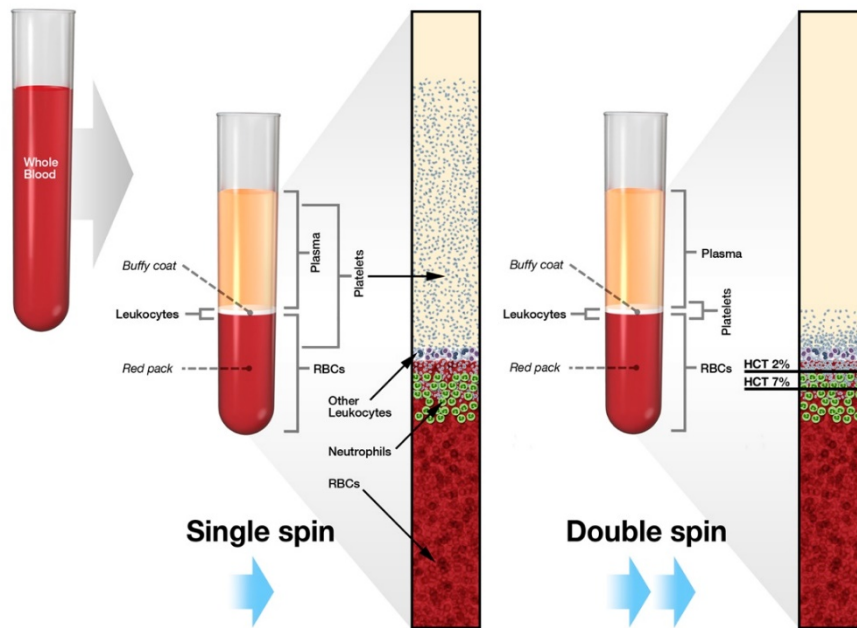


Figure 31 : Préparation du PRP par la méthode double spin (124)

Avant l'injection au patient, le PRP va être activé par des « activateurs » tels que le chlorure de calcium, la thrombine ou encore le collagène, qui vont provoquer la libération des granules plaquettaires contenant les facteurs de croissance.

La concentration de plaquettes va dépendre des paramètres choisis par le médecin : taille et forme du contenant, temps et puissance de centrifugation, anticoagulant utilisé...

Aujourd'hui, aucun critère explicite n'existe concernant la concentration exacte de plaquettes à obtenir pour fabriquer le PRP. Des études présentes dans la littérature suggèrent une concentration optimale de plaquettes d'au moins 1 million/ μ l afin d'obtenir une efficacité. (122)

➤ Préparation automatique

Il existe aujourd'hui sur le marché de nombreux systèmes automatiques qui diffèrent en fonction des paramètres de centrifugation, du type d'anticoagulant, du format de tube... (Eclipse®, Harvest®, Arthrex®...) Il est donc difficile de définir un standard d'obtention du PRP car chaque technique va amener un produit différent avec donc des actions biologiques différentes et une efficacité induite variable en conséquence.

La figure 32 illustre un exemple de système automatisé.



Figure 32 : Kits de préparation Eclipse PRP (tubes 11ml et 22ml + centrifugeuse) (125)

ii. Méthode d'injection

L'injection de PRP est le plus souvent réalisée en intradermique de la même manière qu'une mésothérapie. Les zones d'injection vont concerner l'ensemble du visage : front, paupières, joues, ovale, menton...

D'autres méthodes sont également utilisées comme l'association avec les lasers de type fractionnés et le microneedling ou l'application topique sous système occlusif. Mais aujourd'hui, aucune méthode n'est clairement définie comme référente.

B.2.2.b.4 Indications et résultats

L'injection de PRP est indiquée pour le traitement des patients souhaitant un rajeunissement et un embellissement de la peau du visage, du décolleté, du dos et/ou des mains grâce à son efficacité sur :

- L'amélioration de la texture, densité et luminosité de la peau
- La réduction des rides, ridules et cernes
- L'amélioration des cicatrices
- L'augmentation de la synthèse des fibres dermiques (126)

Les résultats sont rapides : immédiatement après la séance, l'éclat et la tonicité de la peau sont améliorés. Après 1 mois, la peau devient plus souple, plus ferme, le teint est plus homogène et les traits sont lissés.

Afin de conserver les résultats, il est recommandé de renouveler l'opération tous les 6 mois.

Ainsi, nous avons pu aborder les différentes solutions esthétiques qui existent pour répondre à la demande de traitement des signes du vieillissement cutané. Comme indiqué précédemment, ces solutions étant de plus en plus demandées et attirant une clientèle croissante, elles intéressent aujourd'hui les laboratoires cosmétiques qui tendent à proposer des produits de plus en plus techniques à base d'actifs directement en lien avec la médecine esthétique.

C. LES SOLUTIONS COSMÉTIQUES

C.1 PRODUIT COSMÉTIQUE : GÉNÉRALITÉS

C.1.1 Définition d'un produit cosmétique et réglementation

La définition du produit cosmétique est commune à l'ensemble des Etats membres de l'Union Européenne et inscrite dans l'Article 2 du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen. En France, elle est retranscrite dans le code de la santé publique (article L5131.1) de telle sorte : « *Un produit cosmétique est une substance ou un mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* » (127)

Il existe plusieurs types de produits cosmétiques qui peuvent être répartis selon les catégories suivantes (127) :

- Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau
- Masques de beauté

- Fonds de teint (liquides, pâtes, poudres)
- Poudres pour maquillage, les poudres à appliquer après le bain, les poudres pour l'hygiène corporelle
- Savons de toilette, les savons déodorants,
- Parfums, eaux de toilette et eau de Cologne
- Préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels)
- Dépilatoires
- Déodorants et antiperspirants
- Colorants capillaires
- Produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux
- Produits de mise en plis
- Produits de nettoyage pour les cheveux (lotions, poudres, shampoings)
- Produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles)
- Produits de coiffage (lotions, laques, brillantines)
- Produits pour le rasage (savons, mousses, lotions)
- Produits de maquillage et démaquillage
- Produits destinés à être appliqués sur les lèvres
- Produits d'hygiène dentaire et buccale
- Produits pour les soins et le maquillage des ongles
- Produits d'hygiène intime externe
- Produits solaires, les produits de bronzage sans soleil
- Produits permettant de blanchir la peau
- Produits antirides

Dans cet écrit, nous nous intéresserons uniquement aux produits cosmétiques destinés à une application visage et ciblant le vieillissement cutané qui correspondent essentiellement à la catégorie des produits antirides.

Concernant la réglementation, le produit cosmétique ne fait pas l'objet d'une AMM mais doit cependant répondre aux exigences du règlement cosmétique européen ((CE) n° 1223/2009) ainsi qu'aux exigences législatives et réglementaires et garantir son innocuité.

Sa commercialisation est sous l'engagement de la « personne responsable » qui doit s'assurer avant la mise sur le marché à respecter les obligations suivantes qui garantissent la sécurité des consommateurs :

- Composition du produit fini conforme au règlement cosmétique
- Dossier d'information Produit (DIP) complet (formule qualitative et quantitative, description des méthodes de fabrication et contrôle, rapport d'évaluation toxicologique du produit fini)
- Fabrication conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (128)

C.1.2 Le marché en chiffres

Le marché mondial de la cosmétique présente un développement régulier depuis 2010 avec une croissance d'environ +4% par an. Les soins de la peau constituent la première catégorie des ventes (37%) devant les soins pour cheveux et le maquillage. (129)

En France, d'après les chiffres NPD les crèmes de soin anti-âge représentent 44% des ventes en valeur sur l'ensemble des soins. (130)

L'industrie cosmétique est donc un marché porteur qui n'est pas prêt de stopper sa croissance notamment au travers des soins anti-âge qui reste une catégorie privilégiée par les marques.

C.2 LA COSMÉTIQUE « MÉDICALISÉE » OU COMMENT LES COSMÉTIQUES S'INSPIRENT DES SOLUTIONS ESTHÉTIQUES

C.2.1 La pénétration cutanée et les systèmes de vectorisation

Afin d'être efficace, un cosmétique doit pouvoir agir au niveau de son site d'action : l'épiderme profond et le derme dans le cas des cosmétiques anti-âge. Pour cela, les substances actives (les actifs) qu'il contient doivent franchir un obstacle majeur : la barrière cutanée.

Comme nous avons pu le décrire dans la partie A, la peau est une membrane très hétérogène. Elle est constituée d'une surface lipophile (le film hydrolipidique) et de structures hydrophiles dans les couches plus profondes. De plus, la couche cornée forme un véritable rempart imperméable face aux éléments extérieurs qui limite la pénétration des actifs. Outre cette couche cornée, la peau dispose également d'un système enzymatique complet qui va transformer les molécules et influencer sur leur diffusion. (131) (132) (133)

La formulation cosmétique est donc soumise à trois challenges : traverser la couche cornée, s'adapter à la variation hydrophile-lipophile des structures cutanées et résister à la dégradation enzymatique afin d'atteindre les zones cutanées profondes.

Cet enjeu est d'autant plus prioritaire dans les cosmétiques anti-âge qui ciblent majoritairement l'action au niveau du derme et dont la pénétration doit être impérativement optimisée.

C.2.1.a Pénétration cutanée

Les principes actifs contenus dans les cosmétiques lorsqu'ils sont appliqués à la surface de la peau vont pénétrer via différentes voies de pénétration cutanée :

- Voies transépidermiques : principales voies de pénétration, elles regroupent :
 - a. La voie transcellulaire : les actifs diffusent de manière passive de cellule en cellule. Cette voie est celle des molécules hydrophiles.
 - b. La voie intercellulaire : les actifs passent dans le ciment interlipidique puis dans le liquide interstitiel des différentes couches cutanées. C'est la voie des substances lipophiles ou amphiphiles.
- Voie de passage à travers les annexes : cette voie est réservée aux molécules lipophiles qui pénètrent via les glandes eccrines (voie transglandulaire) ou via les follicules pileux (voie transfolliculaire) pour diffuser dans le derme réticulaire. (132) (133) (134)

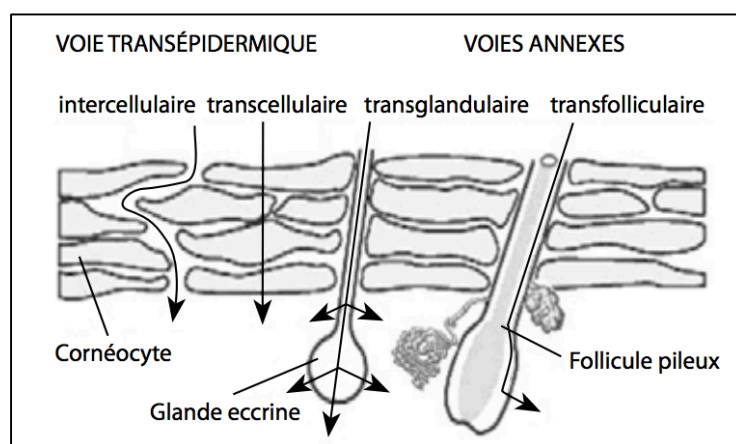


Figure 33 : Les différentes voies de pénétration cutanée (133)

Ces différentes voies de pénétration obéissent toutes à un mécanisme passif défini selon la loi de Fick :

$$j = -D \frac{\partial c}{\partial x}$$

où J représente le flux, D le coefficient de diffusion, C la concentration de l'actif et X l'épaisseur de la membrane. (132) (133)

Le profil de pénétration de l'actif va être dépendant de l'ensemble de ses caractéristiques notamment sa solubilité, sa charge et son poids moléculaire. Concernant ce dernier, plus celui-ci sera faible, plus il pénétrera facilement. Ainsi, en règle générale, les molécules de plus de 500da pénètrent difficilement dans la peau. (134)

Une fois que l'actif a pénétré, il est ensuite soumis au métabolisme cutané via l'action d'enzymes présentes au sein de la peau. Ce métabolisme va avoir plusieurs effets :

- Soit l'activation de prodrogues : l'actif est dans ce cas un précurseur qui deviendra actif une fois métabolisé
- Soit la transformation de l'actif en métabolite inactif (133)

La pénétration d'un principe actif est donc la combinaison complexe d'un ensemble d'éléments principalement dépendants de ses caractéristiques physicochimiques. Aujourd'hui, la littérature scientifique et les innovations des fabricants proposent de nombreux systèmes afin d'optimiser la pénétration des actifs et contourner les obstacles précédemment décrits.

C.2.1.b Les différents systèmes de vectorisation

La vectorisation est une opération qui consiste à contrôler la distribution d'un principe actif en l'associant à un vecteur. On peut citer deux types de vectorisation : la vectorisation moléculaire, qui consiste à fabriquer une prodrogue avec un conjugué, et la vectorisation particulaire, qui consiste à l'encapsulation du principe actif dans une particule d'excipients. C'est cette dernière qui est utilisée dans les systèmes de vectorisation cosmétique. (135)

Ainsi, les systèmes de vectorisation vont permettre d'augmenter l'efficacité de l'actif au site d'action et de le protéger contre la dégradation enzymatique cutanée. Ceci est permis via leur petite taille ainsi que leur composition physicochimique développée dans ce but.

Il existe aujourd'hui de nombreux systèmes de vectorisation dont les plus reconnus en cosmétique sont les suivants : les liposomes et les niosomes (134)

C.2.1.b.1 Liposomes

Les liposomes constituent le premier système de vectorisation utilisé en cosmétique. Ils ont été découverts en 1965 par Alec Bangham qui, en s'intéressant aux phospholipides des membranes de globules rouges, a découvert leur organisation spontanée sous forme de vésicules dans l'eau sous l'agitation par ultrasons (136) (137) (138)

Les liposomes sont donc des vésicules sphériques composés de phospholipides. Leur taille varie de quelques dizaines à quelques milliers de nm de diamètre. (138) Les phospholipides sont des molécules amphiphiles caractérisées par une queue apolaire hydrophobe et une tête polaire hydrophile. Ils s'assemblent sous forme de bicouches concentriques qui forment une membrane encapsulant un domaine aqueux. Ils permettent donc d'encapsuler à la fois des actifs liposolubles au niveau de la membrane lipidique, et des actifs hydrosolubles dans le cœur aqueux. La figure 34 illustre leur structure.

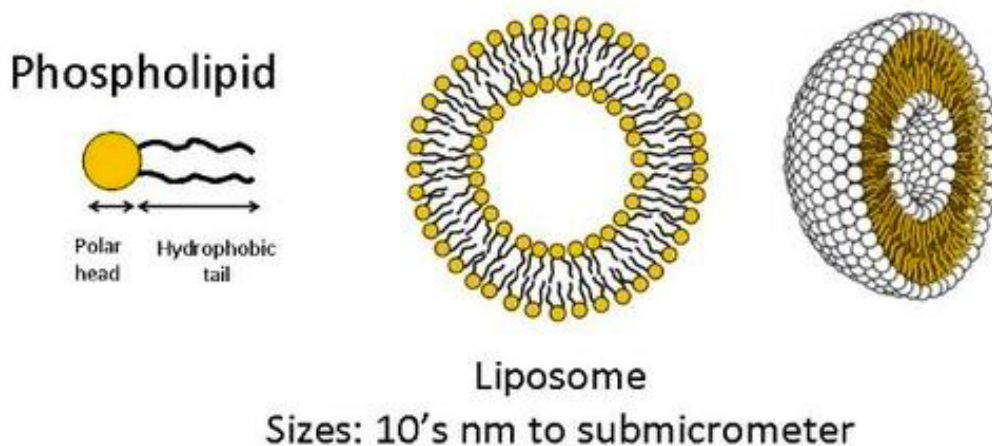


Figure 34 : Structure des liposomes et phospholipides (139)

Leur structure bicouche lipidique va leur permettre de mimer les propriétés de barrière des membranes biologiques et de fusionner avec elles pour libérer leur contenu. Ce principe va permettre d'augmenter la pénétration des actifs au travers de la couche cornée.

Les liposomes peuvent être classés selon leur taille et leur nombre de bicouches : multilamellaires (MLV), unilamellaires de petite taille (SUV), unilamellaires de grande taille (LUV) et géants (GUV). (138)

Il existe aujourd'hui différentes formes de liposomes proposés par les fabricants qui se distinguent selon leur structure (uni-lamellaire, multi-lamellaire), leur taille, leur charge de surface et leur composition lipidique. L'ensemble de ces critères joue sur la performance et la pénétration plus ou moins profonde des actifs dans la peau. (134)

C.2.1.b.2 Niosomes

En 1978, Guy Vanlerberghe et Rose-Marie Haanjan font la découverte des lipopolyglycérols, une famille de lipidiques non ioniques qui présentent le même type d'organisation que les phospholipides. Leur dispersion dans l'eau avec du cholestérol provoque leur organisation en vésicules identiques aux liposomes. (140) Cette découverte mène à la création des niosomes, des vésicules tensioactives non-ioniques obtenues par hydratation de tensioactifs non-ioniques synthétiques (monoalkyl ou dialkyl polyoxyethylene ether) avec incorporation de cholestérol. On les appelle aussi les « liposomes synthétiques ».

Elles sont utilisées dans le même principe que les liposomes pour le transport des actifs lipophiles et hydrophiles mais leur surface non ionique permet une meilleure stabilité et elles sont également plus faciles à produire. (134)

Elles sont utilisées et brevetées pour la première fois en cosmétique par le groupe L'Oréal qui les lancera en 1986. (141)

Leur taille varie entre 10 et 100nm (142) .

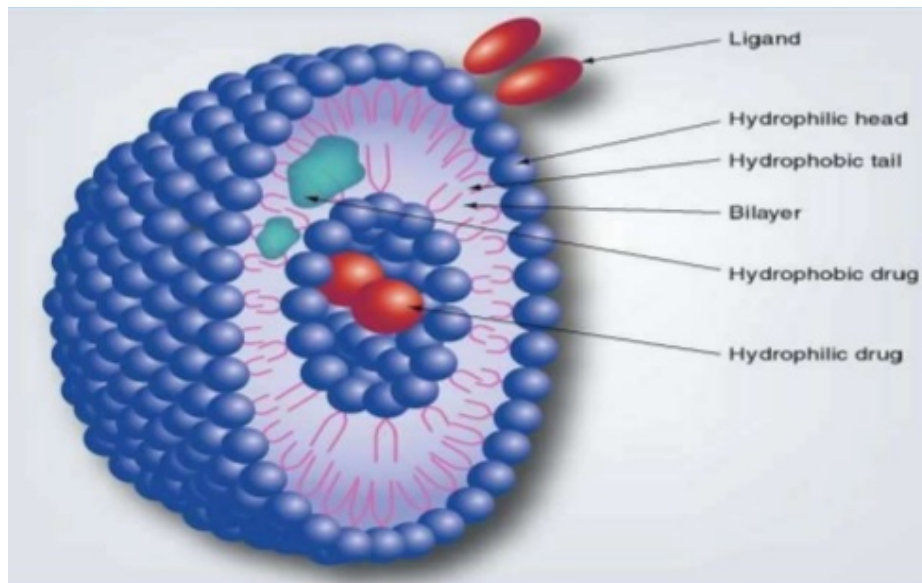


Figure 35 : Structure d'un niosome (142)

Il existe également d'autres systèmes de vectorisation comme les nanoparticules : nanosphères et nanocapsules. Les nanosphères constituent un système matriciel dans lequel les actifs sont disséminés dans un enchevêtrement de chaînes de polymères. Les nanocapsules quant à elles constituent en l'enrobage d'un noyau liquide lipophile dans une membrane solide formée de polymères. Ces systèmes permettent de traverser les barrières physiologiques et leur utilisation est aujourd'hui très controversée dans le milieu cosmétique concernant leurs potentiels effets toxiques. (134)

C.2.2 Actifs inspirés de la médecine esthétique et exemples de produits cosmétiques

C.2.2.a L'acide hyaluronique en cosmétique

De par sa popularité dans le domaine esthétique, l'acide hyaluronique a envahi le marché cosmétique d'une part au niveau des fournisseurs d'actifs qui proposent une multitude de variétés d'acide hyaluronique (différents poids moléculaire, réticulation, système de vectorisation...) et d'autre part au niveau des marques cosmétiques qui revendiquent ses propriétés lissante, hydratante et comblante, n'hésitant pas à lui consacrer des gammes entières.

Son procédé d'obtention obéit au même principe que celui utilisé pour la production de l'acide hyaluronique injectable : la fermentation bactérienne. Il est ensuite hydrolysé de manière contrôlée pour obtenir un poids moléculaire défini. Il est le plus souvent utilisé sous sa forme sel, hyaluronate de sodium.

C.2.2.a.1 Les différents types d'acide hyaluronique utilisés en cosmétique

Les variétés commerciales d'acide hyaluronique sont très nombreuses et répondent à différentes revendications (hydratation, lissage des rides) en fonction du poids moléculaire de l'actif qui va déterminer le degré de pénétration cutanée. La concurrence étant accrue, les fabricants innovent de plus en plus en proposant de nouvelles formes et nouveaux systèmes de distribution pour séduire les laboratoires cosmétiques telle que l'encapsulation et la réticulation.

On peut ainsi classer les acides hyaluroniques du marché selon les catégories suivantes :

➤ **Les formes de haut poids moléculaire (plus de 1 Mda)**

Elles sont destinées à une action hydratante protectrice en formant un film de surface. Elles ne pénètrent pas dans la peau et permettent de limiter la perte insensible en eau. Parmi les variétés commerciales, on peut citer la gamme Cristalhyal® de Givaudan et les Phylcare sodium Hyaluronate HW et MW de Lehvoss. (143) (144)

➤ **Les formes de moyen poids moléculaire (entre 550 et 1000 Kda)**

Elles vont pénétrer un peu plus profondément au niveau de la couche superficielle de l'épiderme, on va parler d'action « repulpante » car elles vont jouer à la fois sur l'hydratation tout en lissant le micro-relief cutané et les ridules. C'est le cas du HyaCare® de Evonik.

➤ **Les formes de très faible et faible poids moléculaire (moins de 550 Kda)**

Elles consistent en de petits fragments d'acide hyaluronique (exemple de PrimalHyal®300) et sont qualifiées de très faible poids moléculaire lorsque le poids moléculaire est inférieur à 50Kda (exemple de HyaCare®50 et PrimalHyal®50). De manière générale, plus le poids moléculaire sera faible, plus l'action sera profonde et significative sur les rides. (145) (144)

➤ **Les formes encapsulées**

L'acide hyaluronique est encapsulé pour permettre une action plus en profondeur. C'est le cas de la gamme Hyalusphere® de Givaudan : un acide hyaluronique de haut poids moléculaire est

encapsulé dans leur système de vectorisation breveté, les Spherulite® (basé sur le principe des niosomes). Celui-ci va pouvoir pénétrer dans les couches plus profondes de la peau pour redensifier et combler les rides. (146)

On peut également citer le Nio-Oligo HA de Naturalis® qui consiste en de l'acide hyaluronique très faible poids moléculaire (50Kda) encapsulé dans des vésicules niosomales avec du kaempferol, un flavonoïde inhibiteur de la hyaluronidase. Le but : stimuler la synthèse d'acide hyaluronique endogène et éviter sa dégradation. (147) (144)

➤ **Une forme réticulée : Ultra Filling sphères® de BASF**

BASF propose une version réticulée de l'acide hyaluronique : les ultra filling sphères®. Le principe : de l'acide hyaluronique de faible poids moléculaire (moins de 40 Kda) est réticulé avec des polysaccharides de konjac de haut poids moléculaire (plus de 200 kda). Cette réticulation forme des sphères, qui sont ensuite déshydratées pour former les Ultra Filling Spheres®. Elles vont pouvoir pénétrer dans les couches supérieures de l'épiderme et capter l'eau qui s'évapore du derme pour « gonfler ». Elles peuvent ainsi prendre jusqu'à 17 fois leur volume, permettant de lisser la surface cutanée et redonner tonicité à la peau. (148)

C.2.2.a.2 Exemples de produits cosmétiques à base d'acide hyaluronique

Comme décrit plus haut, l'acide hyaluronique est largement présent depuis de nombreuses années dans divers produits cosmétiques notamment pour son action hydratante. Cependant, face à l'engouement croissant pour les injections de comblement, le discours des marques est de plus en plus offensif et place aujourd'hui l'acide hyaluronique dans des produits à l'action lissante et comblante, qui fait le parallèle avec la médecine esthétique.

➤ **La gamme Revitalift Filler [HA] de L'Oréal Paris**

Cette gamme contient « la plus haute concentration jamais d'acide hyaluronique jamais formulée dans une crème L'Oréal Paris ». Elle est composée de 5 produits.

La marque revendique une action « revolumisante » en restaurant les volumes et comblant les rides. La promesse de résultat est très forte : « votre peau retrouve son rebond d'il y a 10 ans ».

Par le nom du produit (« filler »), la mise en avant de la haute concentration en acide hyaluronique, et les bénéfiques produits, L'Oréal Paris veut faire le lien avec la médecine

esthétique et les injections d'acide hyaluronique. Le sérum marque encore plus ce parallèle au travers de son packaging qui rappelle la forme d'une seringue d'injection. (149)

➤ La gamme Hyaluron-Filler de Eucerin

Eucerin positionne les produits de sa gamme Hyaluron-Filler comme des « solutions avancées de lutte contre les rides ». Comme L'Oréal Paris, la marque utilise le terme de « filler » dans son nom produit qui fait le lien avec les injections de comblement.

La gamme se compose de 7 produits qui contiennent tous de l'acide hyaluronique sous 2 poids moléculaires associé à de la saponine qui augmente la synthèse naturelle d'acide hyaluronique. La promesse des résultats est celle d'un comblement des rides, même profondes. (150)

➤ Le sérum H.A. Intensif de SkinCeuticals

Ce sérum « booster d'acide hyaluronique » associe de l'acide hyaluronique sous 3 formes (haut poids moléculaire + fragmenté + encapsulé) au Proxylane®, l'actif breveté du groupe L'Oréal qui stimule la synthèse des GAG.

Il revendique une action correctrice sur les rides du sillon nasogénien, les rides d'amertume, de la patte d'oie et du contour des yeux et des lèvres. (151)



Figure 36 : Exemples de produits cosmétiques à base d'acide hyaluronique. (1) Revitalift de L'Oreal Paris ; (2) Hyaluron filler de Eucerin ; (3) H.A. Intensif de SkinCeuticals.

C.2.2.b Le collagène en cosmétique

En raison de sa présence dans la peau et de son utilisation en esthétique, le collagène a gagné un grand intérêt dans l'industrie cosmétique aujourd'hui.

C.2.2.b.1 *Les différents types de collagènes utilisés en cosmétique*

Il existe de nombreux collagènes commerciaux qui peuvent être classés en fonction de leur origine ainsi que de leur forme.

C.2.2.b.1.1 Les différentes sources de collagène

➤ **Les collagènes d'origine naturelle**

Ils sont issus de sources animales ou végétales. Les collagènes de sources animales sont les plus répandus avec comme origines principales : les mammifères (tissus bovins et porcins) et les organismes marins (peau, cartilages et écailles de poissons, éponges, méduses..).

Aux Etats-Unis, c'est le collagène bovin qui est majoritairement utilisé. (8) Il est à noter que les collagènes bovins et porcins suscitent quelques inquiétudes concernant la variabilité de lot, leur potentiel rejet et rôle dans l'inflammation ainsi que dans la transmission de maladies. (152) Les collagènes marins ont été considérés comme une bonne alternative car le risque de transmission de maladie est considéré comme nul et leur rendement est élevé, cependant leur faible stabilité thermique limite leurs applications. En Europe, le collagène utilisé est principalement issu de la peau de poisson.

➤ **Les collagènes d'origine synthétique**

Afin d'éviter les risques décrits pour les collagènes d'origine animale, certaines sources synthétiques sont aujourd'hui développées.

Parmi elles, le KOD® est une protéine synthétique composée de 36 acides aminés. Ces acides aminés s'auto-assemblent en fibres triple-hélice qui miment alors le collagène physiologique. (152)

D'autres sources synthétiques se basent sur la production de protéines recombinantes à partir de levures, bactéries, cellules de mammifères ou encore de cultures cellulaires végétales (tabac,

orge...). Cela permet d'obtenir des collagènes de haute qualité et sans dérivés d'origine animale.

Cependant, ce type de techniques présente deux inconvénients principaux : un taux de rendement faible associé à un coût de production très élevé, ce qui limite aujourd'hui leur utilisation. (152) (153)

Même si les sources synthétiques ont été découvertes, le collagène d'origine marine reste la solution la plus utilisée de par ses nombreux avantages : utilisation sûre, faible poids moléculaire, très peu de contaminants et réponse inflammatoire faible par rapport à tous les autres types de collagène. (154)

C.2.2.b.1.2 Les différentes formes de collagène utilisés en cosmétique

Au delà de leur origine, on rencontre en cosmétique plusieurs formes de collagène (155) :

➤ **Le collagène natif ou tropocollagène intégral**

Ce collagène se présente sous forme liquide incorporé directement dans les émulsions. Il présente un poids moléculaire élevé qui rend sa pénétration dans la peau difficile : il reste en surface et va amener essentiellement une fonction d'hydratation. Il est aujourd'hui de moins en moins utilisé au profit des autres formes disponibles sur le marché.

➤ **Les hydrolysats de collagène : peptides et acides aminés**

Ils sont obtenus par hydrolyse du collagène. Selon le degré d'hydrolyse, on retrouve dans cette catégorie des solutions d'acides aminés, des peptides voire un mélange des deux. Leur petite taille leur permet de pénétrer plus facilement la barrière cutanée et d'atteindre le derme où ils vont stimuler la synthèse de collagène intrinsèque ainsi que servir de nutriment cellulaire.

Cette forme est la plus utilisée sur le marché des produits anti-âge.

Les industries cosmétiques utilisent le plus souvent des mélanges de différentes formes de collagène. En parallèle, certaines marques et laboratoires développent des formes brevetées afin de revendiquer une action toujours plus forte et proche de l'esthétique. C'est notamment le cas de la marque Resultime qui utilise du micro-collagène vectorisé que nous décrirons plus loin.

➤ **Collagène Lift 3D de Dr Pierre Ricaud**

Parmi les produits cosmétiques à base de collagène dont le discours est très proche de la médecine esthétique, on peut citer la gamme Collagène Lift 3D de Dr Pierre Ricaud.

Cette nouvelle gamme marque très clairement le parallèle avec la médecine esthétique au travers de plusieurs éléments :

- Le nom produit : « Collagène Lift 3D » qui amène une image presque chirurgicale au produit via l'utilisation du mot « lift » directement en lien avec le lifting pratiqué en chirurgie esthétique.
- La revendication d'un « complexe pro-collagènes 9 » qui multiplierait la synthèse des 9 collagènes clés cutanés.
- Des bénéfices revendiqués similaires aux injections de comblement : restructuration des volumes, raffermissement et remodelage des contours. (156)

➤ **La gamme Collagène de Resultime**

La gamme Collagène de Resultime combine 3 types de collagènes dans un complexe repulpant : le micro-collagène vectorisé, breveté par la marque, du collagène natif et un actif pro-collagène.

La marque est très proche du discours médical et se présente comme une marque « experte du collagène » née de la fusion en 1957 de l'expertise scientifique d'un médecin chercheur sur le collagène et de l'expertise cosmétique d'une esthéticienne.

En 2009, elle a développé et breveté l'actif « micro-collagène vectorisé » qui consiste en des micro-fragments actifs de collagène intégrés dans un vecteur. Depuis 2013, elle l'intègre dans l'ensemble de sa gamme de produits Resultime mais c'est uniquement la gamme Collagène qui possède le mélange des 3 formes de collagènes décrites précédemment.



Figure 37 : Exemple de produits cosmétiques à base de collagène . A gauche : Crème Collagènes Lift 3D de Dr Pierre Ricaud. A droite : Gel-Sérum Collagène de Resultime

C.2.2.c Les actifs botox-like

Comme vu précédemment, les injections de botox constituent une des pratiques les plus populaires aujourd'hui, qui ont fait leur preuve par leur efficacité. Les laboratoires cosmétiques proposent aujourd'hui de plus en plus de produits dit « botox-like » à base d'actifs surfant sur ce discours très médicalisé. Leur but : surfer sur la tendance des injections et amener une solution efficace, plus accessible et moins risquée.

C.2.2.c.1 Les différents types d'actifs botox-like

Parmi les actifs botox-like, on peut citer différentes catégories :

- **Le gluconate de manganèse** : il bloquerait l'entrée du calcium intracellulaire provoquant une diminution de la contractilité des fibres de collagène dues aux forces de tension. (157)
- **Les peptides botox-like** : ils agissent par mimétisme en se fixant sur les récepteurs membranaires des cellules et bloquent la connexion nerf-muscle à l'origine de l'effet décontracturant. Ces peptides sont de plus en plus présents sur le marché cosmétique et peuvent être d'origine synthétique ou végétale. (157)

Parmi les actifs référents dans cette utilisation, on peut citer l'Argireline® de Lipotec et le Syn®-ake de DSM . Ce sont tous les deux des peptides qui vont agir en mimant l'action de la toxine botulinique.

➤ **Argireline® de Lipotec**

C'est un peptide synthétique de courte chaîne : acétyl hexapeptide-8. Il est la réplique exacte de la partie N-terminal du SNAP25 (composant essentiel du complexe SNAR qui permet la fusion des vésicules d'acétylcholine avec la membrane neuronale pour libérer leur contenu dans la fente synaptique). Il va ainsi entrer en compétition avec cette protéine pour la position dans le complexe SNAR et va provoquer sa déstabilisation en empêchant la bonne libération des neurotransmetteurs nécessaires à la contraction musculaire.

Lipotec le positionne clairement comme « l'alternative topique à la toxine botulinique » avec une efficacité prouvée dès 15 jours : réduction de la profondeur des rides jusqu'à 17% avec l'application d'une solution à 10% d'Argireline en bi-quotidien. (158) (159)

➤ **Syn®-Ake de DSM**

C'est un tripeptide synthétique issu des recherches de DSM sur les serpents venimeux. Ainsi, il mime l'effet d'un peptide retrouvé dans le venin de la vipère de temples, le Waglerin-1.

Ce peptide est un antagoniste du récepteur nicotinique à l'acétylcholine (mnAChR) présent sur la cellule musculaire. Il empêche la libération d'acétylcholine et provoque un puissant effet relaxant musculaire.

La séquence du Syn®-Ake est identique à celle du Waglerin-1. Son poids moléculaire est inférieur à 500 Da ce qui lui permet une pénétration optimale. Il permet la diminution de la profondeur des rides dès 1 mois (application d'une solution à 4%).

Comme Lipotec, DSM fait le lien avec les techniques esthétiques : « *Besides injection there is a clear consumer need for effective, safe topical treatments.* ». (160) (161) (162)

C.2.2.c.2 Exemple de produits cosmétiques à effet botox-like

➤ **La gamme Botox Like Syn®-Ake de Beauté Méditerranéa**

La marque espagnole Beauté Méditerranéa propose une gamme de 4 produits à l'effet botox like.

Elle revendique directement l'utilisation du Syn®-Ake d'une part au travers du nom produit et d'autre part à travers la description produit : « Remarquée pour sa haute teneur en syn®-ake,

un nouveau polypeptide qui agit de manière similaire à la composante du venin de la vipère *tropidolaemus wagleri*. » (163)

➤ **La Crème Norelift Chrono Filler des Laboratoires Noreva**

La crème Norelift est une crème de jour anti-rides tenseur qui contient des actifs botox-like que les Laboratoires Noreva revendique clairement sur leur site internet « hautement dosé en actifs botox-like ». (164)

Il est important de noter que le terme « botox-like » est un terme très fort en revendication cosmétique et risqué dans son utilisation car il revendique une activité presque médicale (et donc une profondeur d'action supérieure à celle du cosmétique). C'est pourquoi les marques cosmétiques sont amenées à revoir leurs textes et désignation produit aujourd'hui. Beaucoup de laboratoires communiquent donc sur une efficacité « décontractante » ou sur une action sur les rides de contraction, tension. C'est le cas des produits suivants :

- La crème Time Filler des Laboratoires Filorga qui possède un tripeptide qui agit sur les rides de contraction
- Le masque multi-régénérant de Clarins qui est un masque anti-âge décontractant qui lisse les rides de tension



Figure 38 : Exemple de produits cosmétiques inspirés des injections botox. (1) Crème Botox Like Syn-Ake de Beauté Méditerranée ; (2) Time-Filler des Laboratoires Filorga ; (3) Masque multi-régénant de Clarins ; (4) Norelift chrono filler des Laboratoires Noreva.

C.2.2.d Les alpha-hydroxyacides (AHA)

En cosmétique, les AHA sont largement utilisés depuis quelques années. Comme indiqué précédemment, ce type de molécule est utilisé dans les peeling superficiels en cabinet, principalement le peeling à l'acide glycolique utilisé entre 30 et 70%.

C.2.2.d.1 Les AHA : généralités

Les AHA sont des acides organiques naturellement présents dans de nombreux fruits et plantes d'où leur nom commun « acides de fruit ». Ils forment une famille de molécules possédant une fonction hydroxyle (OH) et une fonction carboxyle (COOH) rattachées à un même carbone.

Ils se différencient par la longueur de leur chaîne carbonée (2 à 25 carbones), leur masse moléculaire et le nombre de fonctions acide et alcool. On peut ainsi citer : l'acide glycolique (issu de la canne à sucre), l'acide lactique (issu du lait), l'acide tartrique (issu du raisin), l'acide citrique (issu du citron) et l'acide malique (issu de la pomme) comme les principaux AHA utilisés en cosmétique. Leur structure chimique est illustrée dans le tableau 5 suivant. (7) (34)

(8)

Acides	Formules
Glycolique $C_2H_4O_3$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{COOH} \end{array}$
Lactique $C_3H_6O_3$	$\text{CH}_3 - \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{COOH} \end{array}$
Malique $C_4H_6O_5$	$\text{COOH} - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{COOH} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$
Tartrique $C_4H_6O_6$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \quad \quad \text{COOH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} - \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \quad \quad \text{OH} \end{array}$
Citrique $C_6H_8O_7$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$

Tableau 4: Liste des principaux AHA utilisés en cosmétique et structures chimiques (165)

Leur pouvoir exfoliant dans le produit cosmétique va dépendre de différents facteurs :

- La concentration de l'acide : plus la concentration est élevée, plus l'acide pénétrera en profondeur et le degré d'exfoliation sera fort.
- Le pH : plus celui-ci est bas, plus l'action exfoliante sera forte.

Il a été démontré que pour être efficace dans un produit cosmétique, la concentration en AHA doit être d'au moins 8% avec un pH entre 3,5 et 5 pour une meilleure absorption. (3)

Il est à noter que la réglementation européenne n'impose actuellement aucune limitation de concentration ni de pH concernant les AHA. Cependant, comme indiqué précédemment, la mise sur le marché du produit cosmétique est soumise à une évaluation toxicologique. C'est elle qui va permettre d'éviter l'usage de concentrations trop élevées et la mise sur le marché d'un produit trop irritant, et d'imposer l'apposition de recommandations d'utilisation si jugées nécessaires (non exposition solaire, usage limité dans le temps, consultation d'un médecin en cas de signes anormaux ou d'irritation persistante...).

La concentration courante en cosmétique est entre 10 et 15% d'AHA.

C.2.2.d.2 Les innovations des fabricants d'ingrédients cosmétiques

Afin d'éviter les risques de sensibilisation et d'irritation, les fabricants d'ingrédients cosmétiques proposent aujourd'hui des systèmes de diffusion contrôlé (SKINPERF LWG de CODIF) ou des systèmes de greffage sur arginine (AH-CARE G60 et AH-CARE L65 de BASF) :

➤ **SKINPERF LWG de CODIF**

Le but de cet actif est d'obtenir une perfusion progressive et maîtrisée d'AHA en évitant les problématiques d'inflammation. « LWG » désigne la technologie « Lamellar Water Gel » qui consiste en un gel lamellaire qui se comporte comme un réservoir intra-cutané d'AHA. Il est composé de 15% d'acide glycolique, 7% d'acide lactique et 6% d'acide citrique. Cette technologie permet de jouer sur la durabilité des effets et de diminuer les concentrations d'AHA utilisées. (166)

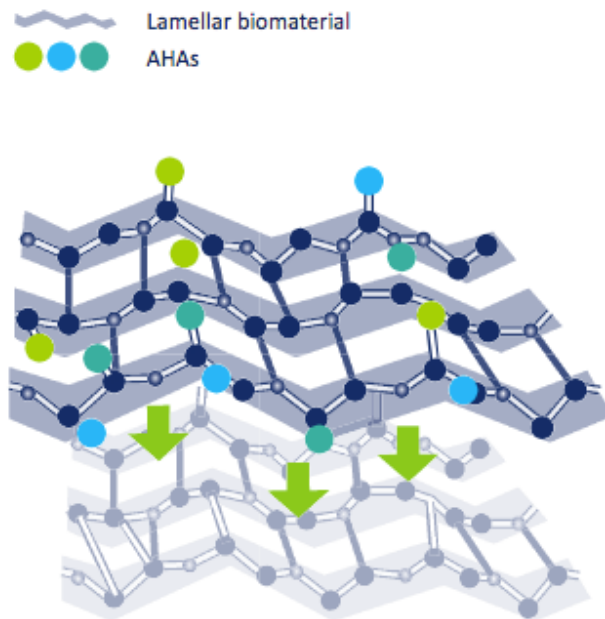


Figure 39 : Illustration du principe du SKINPERF LWG de Codif (166)

➤ AH-CARE de BASF

Sur le même principe de diminuer les irritations dues aux AHA, BASF a développé 2 actifs basés sur une limite de pénétration des AHA grâce à la formation d'un complexe « hydroxy amphotérique ». Le principe : une molécule d'arginine est greffée sur une molécule d'acide lactique (AH-Care L65) ou d'acide glycolique (AH-Care G60).

En effet, l'acide glycolique et l'acide lactique sont les plus petites molécules d'AHA et de ce fait pénètrent très facilement et profondément dans la peau (à l'origine des sensations d'inconfort). En greffant l'arginine qui possède un haut poids moléculaire (formule $C_6H_{14}N_4O_2$), BASF limite la pénétration des AHA dans la peau et cible leur action en surface. (167)

C.2.2.d.3 Exemple de produits cosmétiques inspirés du peeling médical

Il existe aujourd'hui de très nombreux produits cosmétiques revendiquant une action peeling. Certains se positionnent sur une exfoliation douce pour un effet essentiellement sur l'éclat et les pores, d'autres se positionnent sur une action renforcée qui fait le parallèle avec les peelings chimiques.

➤ **Les lotions à effet peeling pour un usage quotidien**

Celles-ci ont fait leur apparition récemment pour amener la routine « peeling » au quotidien : Idéalia Peeling de Vichy, Visionnaire Crescendo® de Lancôme, Oxygen Peel des Laboratoires Filorga... Elles revendiquent une action sur les rides, les pores et l'éclat. Elles s'utilisent le soir après le démaquillage.

• **Idéalia Peeling de Vichy**

La marque le revendique comme « le nouveau soin peeling nuit activateur d'éclat, à usage quotidien ». Il contient un complexe peeling et activateur d'éclat à base d'acide glycolique, d'hépès, de thé noir et de polyphénols de myrtille.

La concentration en AHA n'est pas indiquée.

Avec ce produit, Vichy apporte un soin peeling qui se veut rester doux et aborder essentiellement la problématique de perte d'éclat et de qualité de peau (168)

• **Visionnaire Crescendo® de Lancôme**

Plus que la revendication peeling et l'usage d'AHA, ce soin s'inspire directement de la pratique en cabinet en proposant un peeling progressif en 2 phases :

- La phase 1 va préparer la peau pendant les 14 premières nuits en l'exfoliant de manière douce. Elle est dosée à 5% « d'acides naturels »
- La phase 2 va être plus active et va activement traiter la peau pendant les 14 nuits suivantes. Elle concentre 10% d'acide glycolique associé à de l'acide salicylique.

Avec ce produit, Lancôme revendique clairement une inspiration médicale au travers du protocole d'application, du choix des actifs et de la mise en avant des pourcentages utilisés ainsi que des résultats promis : pores resserrés, teint plus éclatant et rides lissées. (169)

• **Oxygen-Peel des Laboratoires Filorga**

Cette lotion micro-peeling réoxygénante revendique un « effet peau neuve quotidien » et une action sur les rides, les pores, l'éclat et l'homogénéité du teint. La marque met en avant un complexe peeling 6-6 : 6% de 6 acides : acide glycolique, acide phytique, acide salicylique, acide mandélique et gluconolactone (forme lactone de l'acide gluconique issu du glucose).

Via le positionnement de la marque en tant « qu'expert esthétique », l'indication du pourcentage d'actifs et l'utilisation de différentes formes d'acides, ce produit marque le lien avec le peeling esthétique. (170)



Figure 40 : Exemples de lotions peeling. (1) Idéalie Peeling de Vichy ; (2) Visionnaire Crescendo de Lancôme ; (3) Oxygen-Peel des Laboratoires Filorga.

➤ La gamme Stim Renew de Eneomey

La marque ENEOMEY est reconnue dans le milieu dermatologique puisqu'elle propose de nombreux produits pour la réalisation des peelings en cabinet depuis plus de 30 ans (Lumilight peel, Reverse pigment peel, Rejuv peel...). En parallèle, la marque propose en pharmacie des soins peelings à domicile à travers la gamme Stim Renew composée de 3 crèmes nuits dont la concentration en acide glycolique est directement en lien avec l'indication :

- STIM RENEW 8 : Soins nuit anti-âge unifiant qui contient 8% d'acide glycolique. Il va agir essentiellement sur les taches et le grain de peau. (171)
- STIM RENEW 15 : Soins nuit anti-âge lissant contenant 15% d'acide glycolique. L'indication est ici sur le lissage des rides et ridules et la redensification cutanée.
- STIM RENEW 30 : Soins nuit anti-âge raffermissant dosé à 30% d'acide glycolique. Le produit va agir sur la synthèse de collagène et d'élastine pour redonner tonicité à la peau et lisser les rides profondes.

C.2.2.e La mésothérapie en cosmétique

La mésothérapie fait partie des nouvelles pratiques tendances pratiquées en esthétique. Comme nous l'avons décrit précédemment, les produits utilisés sont des solutions à base de vitamines, minéraux et d'acide hyaluronique. Bien qu'aujourd'hui les vitamines soient largement utilisées en cosmétiques, peu de marques font aujourd'hui le lien avec la mésothérapie. L'une d'elle se distingue cependant en mettant en avant directement la mésothérapie au travers d'une gamme : la gamme NCTF-REVERSE des Laboratoires Filorga.

➤ La gamme NCTF-Reverse des Laboratoires Filorga

Lancée en Février 2017, la gamme NCTF®-Reverse est un exemple très concret de l'inspiration esthétique dans le domaine du cosmétique. C'est une gamme anti-âge intensive qui regroupe 4 soins régénérants contenant « l'équivalent d'une méso-injection ». La marque amène donc un discours de solution cosmétique qui se veut presque en remplacement des pratiques esthétiques.

La gamme intègre un complexe de polyrevitalisation de plus de 50 actifs anti-âge : le NCTF® (New Cellular Treatment Factor). Celui-ci contient les mêmes actifs que le NCTF®135HA (vitamines, minéraux, coenzymes...), la solution injectable commercialisée par la marque pour la pratique de la mésothérapie en cabinet. Ce NCTF® est encapsulé au sein de chronosphères, un système de vectorisation breveté par le CNRS pour décupler son efficacité.

Le NCTF® est déjà intégré dans l'ensemble des produits de la marque mais sur cette gamme, la concentration est multipliée pour revendiquer l'équivalence avec la méso-injection. Au sein de la gamme NCTF®-Reverse, il est associé au « meilleur des actifs anti-âge (acide hyaluronique + collagène + vitamines A,H,E) » pour une action encore plus poussée sur les rides, la fermeté et l'éclat.

Les Laboratoires Filorga promettent une efficacité dès 7 jours sur l'ensemble des produits au travers d'une rénovation complète de la qualité de peau et une correction anti-âge boostée. Le discours est donc très fort et marque le positionnement de plus en plus « médical » de certaines marques de cosmétiques. (172)



Figure 41 : La gamme NCTF-REVERSE des Laboratoires Filorga inspirée de la mésothérapie

➤ La gamme Mesolift de Lierac

Lierac fait aussi le lien avec la mésothérapie de manière plus modeste au travers de sa gamme Mésolift composée de 2 produits : une crème fondante vitaminée et un sérum frais survitaminé. La marque revendique l'intégration d'un « concentré mésothérapie-like » à hauteur de 5% qui contient 5 vitamines, 6 minéraux et de l'acide hyaluronique.

La crème fondante vitaminée est positionnée comme un soin SOS anti fatigue pour corriger la perte de tonus et le teint terne. La marque la qualifie de véritable « perfusion d'énergie » et revendique directement une inspiration à la « mésothérapie faciale en médecine esthétique ».

(173)



Figure 42 : Un exemple de produit inspiré de la mésothérapie : la crème Mésolift de Lierac

C.2.2.f Le plasma en cosmétique

L'utilisation du plasma en cosmétique a récemment fait son apparition au travers de la mise sur le marché de plasma végétal par certains fournisseurs d'actifs. En parallèle, de nombreuses marques revendiquent l'utilisation de facteurs de croissance comme l'EGF (Epidermal Growth Factor) qui s'inspire du principe du Vampire Lift, tandis que d'autres mettent en avant le terme « plasma » pour surfer sur la tendance.

C.2.2.f.1 Le plasma végétal

Parmi les fournisseurs de plasma végétal, on peut citer Vytrus Biotech, spécialisé dans le développement d'ingrédients actifs issus de la technologie des cellules souches végétales. Ce fabricant propose plusieurs actifs au travers de sa technique brevetée « Plasma Rich in Cell Factors (PCRF) ».

La technique repose sur le principe suivant : les cellules souches végétales sont extraites et cultivées dans un milieu liquide puis elles sont soumises à différents stress et contraintes (UV, changement de température...) pour stimuler des voies de signalisation spécifiques et optimiser la biosynthèse de facteurs cellulaires. Une fois la biosynthèse jugée suffisante, le milieu cellulaire est récupéré et lysé pour obtenir un lysat cellulaire (milieu de culture + cytoplasme) dit « plasma riche en facteurs cellulaires ». Ce lysat contient toutes les molécules actives de la plante.

La société fait le parallèle avec la technique d'obtention du plasma sanguin en récupérant l'ensemble des facteurs cellulaires nécessaires à la croissance/défense/survie de la plante, comme c'est le cas des facteurs de croissance contenus dans le plasma sanguin. Elle propose plusieurs actifs produits avec cette technique et issus de diverses plantes : LUMINIA GRANATUM issu du grenadier, SENSIA CAROTA issu de la carotte, ARABIAN COTTON issu du coton... (174)

Le plasma végétal est utilisé et revendiqué par la marque DERMACUR, une marque tchèque, dans sa crème PLASMA-LIFT-CELL. Celle-ci contient des cellules souches végétales et promet « un rajeunissement et une régénération de la peau » avec une action sur les rides, l'élasticité et l'éclat ainsi qu'une « revitalisation des cellules de la peau ». Le parallèle avec la technique du Vampire Lift et ses avantages est donc bien marqué. (175)



Figure 43 : Exemple de produit cosmétique à base de plasma végétal : la crème Plasma-Lift-Cell de Dermacur.

En France, aucun produit cosmétique aujourd’hui ne revendique directement l’utilisation du plasma végétal. Ce terme étant en effet très fort, on peut supposer que les laboratoires qui l’utilisent préfèrent choisir une autre appellation telle que facteurs de croissance, facteurs cellulaires...

C.2.2.f.2 Les produits à base de facteurs de croissance

De nombreuses marques mettent en avant l’utilisation de facteurs de croissance dans certains de leurs produits pour leurs propriétés anti-âge. C’est le cas de la marque américaine ZO Skin Health et de la marque islandaise Bioeffect. En France, on peut citer les Laboratoires Filorga et leur nouvelle gamme Lift-structure.

➤ **Growth factor serum de ZO Skin Health**

La marque, créée par le dermatologue américain Zein Obagi, intègre dans ce produit des lipopeptides de synthèse qui agissent en tant que facteurs de croissance : ils constituent en effet les parties actives des facteurs de croissance. (176) (177)

➤ **EGF Serum de Bioeffect**

La marque Bioeffect s’est associée à Orf Genetics pour développer un EGF d’origine végétal à partir de plants d’orge. Ces plants d’orge sont ainsi génétiquement modifiés pour produire un

EGF semblable à l'EGF humain. Elle l'intègre dans son sérum EGF et promet des résultats sur la fermeté, les rides et l'éclat pour un « effet rajeunissant ». (178)



Figure 44 : Exemple de produits à base de facteurs de croissance. A gauche : ZO Skin Health de Zein Obagi. A droite : EGF Serum de Bioeffect.

➤ Lift-Structure des Laboratoires Filorga

La gamme Lift-Structure contient un complexe « Plasmatic Lifting Factors » à base de collagène, facteurs cellulaires et acide hyaluronique. Le nom du complexe et la présence de facteurs cellulaires fait le lien avec la technique du Vampire Lift.

A noter que le discours de gamme est très fort et revendique directement son lien avec le médical et une efficacité presque comparable. En effet, la marque met en avant que la gamme « contient des actifs utilisés en injection » ainsi qu'une promesse de résultat très forte avec un « Effet lifting dès 7 jours ». (179)



Figure 45 : Communication de la gamme Lift-Structure des Laboratoires Filorga

C.2.2.f.3 Exemple de produits cosmétiques utilisant le terme « plasma »

Certains produits cosmétiques ne revendiquent pas l'utilisation directe de facteurs de croissance ou de plasma mais l'intègrent dans le nom du produit pour créer une certaine confusion dans l'esprit du consommateur afin qu'il fasse de lui-même le lien avec la technique esthétique. Par ce moyen, la marque évite de s'exposer à l'utilisation d'une allégation jugée réglementairement trop forte tout en séduisant le consommateur.

On peut ainsi citer :

➤ **Rénergie Multi-Lift Reviva-Plasma® de Lancôme**

Outre le nom du produit qui met en avant le plasma, le discours du produit est très fort et fait la comparaison avec la médecine esthétique « s'inspire des toutes dernières techniques de lifting cosmétique pour des résultats visibles sur l'élasticité, la fermeté et l'éclat de la peau », « la peau est comme liftée ».

De plus, la sous définition du produit : « concentré intense revitalisant » associée à l'utilisation du terme plasma renforce le parallèle avec la technique du Vampire Lift. (180)

➤ **Plasma 27 de M.E.Skinlab**

Le nom du produit est associé à un discours qui fait le parallèle avec la technique du Vampire Lift :

- La sous définition du produit « masque reconstituant cellulaire bio-liftant »
- La promesse de résultats : un visage plus lisse, des traits détendus, une peau instantanément plus tonique et éclatante (identiques à ceux du Vampire Lift) (181)



Figure 46 : Exemple de produits utilisant le terme plasma. A gauche : Rénergie Multi-lift Reviva-Plasma de Lancôme. A droite : Plasma 27 de M.E.Skinlab

Ainsi, l'étude des solutions cosmétiques démontre bien que les produits cosmétiques d'aujourd'hui empruntent à la médecine esthétique à la fois ses actifs (acide hyaluronique, collagène...) mais également son discours en utilisant des termes très forts, qui font le parallèle avec les techniques actuelles. Les marques sont ainsi de plus en plus offensives et tentent de se démarquer dans un milieu hyper-concurrencé en apportant des solutions de plus en plus techniques qui se veulent presque aussi efficaces que les pratiques esthétiques.

CONCLUSION

Le vieillissement cutané est un phénomène inéluctable qui modifie l'apparence du visage et qui génère un ensemble de préoccupations sur la société, préoccupations qu'elle veut absolument corriger.

Pour y répondre, les solutions esthétiques existent et sont nombreuses pour prendre en charge efficacement l'ensemble de ses manifestations cliniques. Aujourd'hui, on fait face à un changement des mentalités appuyé par une tendance esthétique de correction « naturelle » qui explique une forte croissance du nombre de traitements esthétiques en cabinet. En parallèle, les industries cosmétiques s'inspirent de ces pratiques pour amener aux consommatrices une solution plus accessible aux promesses de résultats presque aussi fortes que la correction esthétique. On observe un discours de plus en plus offensif et l'émergence de produits de plus en plus techniques, aux actifs qui font le parallèle avec les actes esthétiques.

Cette tendance sert aujourd'hui à l'émergence de marques « expertes » qui tirent leur épingle du jeu par leur historique et leur territoire scientifique : les Laboratoires Filorga, Skinceuticals, Resultime... Autant de succès qui marquent un réel changement de la cosmétique vers une expertise de plus en plus poussée et des consommatrices de plus en plus exigeantes. Les prochaines années marqueront sans doute encore plus ce développement et la naissance de nouvelles marques et innovations cosmétiques pour répondre à cette demande de produits techniques et efficaces.

Cependant, la question se pose concernant la cosmétovigilance de ces produits. Ceux-ci sont bien soumis aux exigences de mise sur le marché et leur sécurité est bien validée en amont via les études cliniques et l'évaluation toxicologique. Pour autant, n'y a-t-il pas un risque plus accru d'effets indésirables si la cosmétique emprunte les actifs et les discours des solutions esthétiques sans l'encadrement d'un professionnel de santé ? Cette question se pose d'autant plus sur les pratiques et ingrédients à risque utilisées dans les peelings et empruntés par la cosmétique. A ce jour, aucune surveillance particulière n'a été mise en place sur ces produits qui ne sont pas identifiés spécifiquement. Une classification ne pourrait-elle pas être créée pour renforcer sa surveillance ? L'apparition du terme commun « cosméceutique » pour désigner les produits cosmétiques contenant des agents actifs semblables aux médicaments,

pourrait bien être le début d'une classification nouvelle et permettre une cosmétovigilance particulière.

BIBLIOGRAPHIE

1. Méliopoulos, Alexandre et Levacher, Christine. *La peau 2e édition*. Paris : LAVOISIER, 2012.
2. Le figaro. Structures et rôles de la peau. *Le figaro.fr santé*. [En ligne] [Citation : 14 avril 2018.] <http://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/structures-roles-peau/quoi-peau-est-elle-composee> .
3. Madjlessi, Arach. *Bien vieillir pour les nuls*. Paris : First editions, 2012.
4. Démarchez, Michel. L'épiderme. *Biologie de la peau*. [En ligne] 2017. [Citation : 14 Avril 2018.] <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique32>.
5. *Transit-Amplifying Cells in the Fast Lane from Stem Cells towards Differentiation*. Emma Rangel-Huerta, Ernesto Maldonado. [éd.] Hindawi. 2017, Stem Cells International, Vol. 2017. 7602951.
6. I-STEM. *Première reconstitution d'un épiderme à partir de cellules souches embryonnaires humaines*. Inserm. Paris : s.n., 2009.
7. Noyon, Lucile. *La prévention du vieillissement cutané*. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. 2012. Thèse.
8. Montagnat-Rentier, Charlotte. *Vieillesse de la peau et les produits anti-âge actuels en pharmacie : la réglementation, leur composition, leur efficacité et l'attente des clients*. s.l. : Sciences pharmaceutiques, 2014. dumas-00951115.
9. EDEF Collège des Enseignants en Dermatologie de France. *Histologie de la peau et de ses annexes*. Cours Sémiologie, Université Lyon Sud. 2011. Cours sémiologie.
10. Chapitre 5 : la peau et ses phanères. *Médecine Sorbonne Université*. [En ligne] [Citation : 1 Avril 2018.] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>.
11. *Nouvelles applications des insaponifiables et des lipides de synthèse d'origine végétale en dermocosmétique*. Piccard, Nathalie, et al. NOVEMBRE-DECEMBRE 2004, OCL, Vol. 11 N°6.
12. CQP Cosmétique et Dermatologie. *Flore cutanée et film hydrolipidique*. CFA Toulouse. 2012.
13. Reynier, Marie et Simon, Michel. L'épiderme, une barrière sur tous les fronts. *Biologie de la peau*. [En ligne] Avril 2016. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84>.
14. L'épiderme. *Cosmetic Officine*. [En ligne] [Citation : 01 Février 2018.] <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/>.
15. *Basement membranes in skin : unique matrix structures with diverse functions*. D., Breikreutz, N., Mirancea et R., Nischt. s.l. : Histochem Cell Biol, 2009, Vol. 132 (1), pp. 1-10.
16. Démarchez, Michel. La jonction dermo-épidermique. *Biologie de la peau*. [En ligne] Novembre 2015. https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47&lang=fr#outil_sommaire_2.
17. —. Le derme. *Biologie de la peau*. [En ligne] Avril 2011. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>.
18. Jacob, Marie-Paule. Matrice extracellulaire et vieillissement vasculaire. *MEDECINE/SCIENCES*. Mars 2006, Vol. 22 : 273-8.
19. *Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications*. s.l. : Wiley periodicals, 2018, Journal of Cosmetic Dermatology, Vol. 17, pp. 20-26. 10.1111/jocd.12450.
20. Démarchez, Michel. L'élastine. *Biologie de la peau*. [En ligne] Fevrier 2012. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article63>.

21. Deloche, Claire. Dermatologie, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI. 2015. NNT : 2015PA066537.
22. Le derme. *COSMETICOFFICINE*. [En ligne] <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/le-derme/>.
23. Ellero-Simatos, Sandrine. L'hypoderme. *Biologie de la peau*. [En ligne] Mars 2013. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique35>.
24. Allaoui, Katidja. Le télomère : au cœur des processus de vieillissement. *LongLongLife*. [En ligne] 12 Juin 2017. [Citation : 29 Avril 2018.] <http://www.longlonglife.org/fr/longevite/vieillessement/telomeres-et-vieillessement/le-telomere-au-coeur-des-processus-de-vieillessement/>.
25. P. Bogdanowicz, D.Redoulès. Mécanismes moléculaires du vieillissement cutané. *Keratin [Recherche fondamentale et clinique en dermatologie]*. Impact Santé, 25 Juillet 2012, Vol. N°18, Vieillessement cutané, pp. 6-12.
26. Démarchez, Michel. Le stress oxydant cutané. *Biologie de la peau*. [En ligne] 16 Juin 2012. [Citation : 15 Avril 2018.] <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article64>.
27. *Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant*. Serres, Camille et Migdal, Mireille. 4, Paris : Med Sci, 2011 Avril, Vol. 27, pp. 405 - 412. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>.
28. Valle, Adamo, Oliver, Jordi et Roca, Pilar. *Role of Uncoupling Proteins in Cancer*. 2010. 2. 567-591. 10.3390/cancers2020567..
29. *Les produits de glycation avancée : un risque pour la santé humaine*. M.-P. Wautiera, F.J.Tessier, J.-L. Wautiera. 6, Novembre 2014, Annales Pharmaceutiques Françaises, Vol. 72, pp. 400-408. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2014.05.002>.
30. *Amadori albumin in diabetic nephropathy*. Km. Neelofar, Jamal Ahmad. 1, s.l. : Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2015, Vol. 19, pp. 39-46. DOI: 10.4103/2230-8210.146863 .
31. Beylot, Claire. Vieillessement cutané : aspects cliniques, histologiques et physiopathologies. *Annales de dermatologie*. 2009, Vol. 136, supplément 6, pp. S263-S269.
32. Gassia, Véronique, Grognard, Catherine et Michau, Thierry. *Dermatologie esthétique - Du concept à la pratique professionnel*. s.l. : Arnette, 2007.
33. CCMO. L'essentiel sur la peau et la dermatologie. *CCMO Mutuelle*. [En ligne] [Citation : 1° Avril 2018.] http://www.ccmo.fr/wp-content/uploads/2016/07/ccmo_guide-dermatologie.pdf.
34. Passeron, Thierry et Ortonne, Jean-Paul. Le vieillissement cutané et sa prévention. *La Presse Médicale*. Septembre 2003, Vol. 32, pp. 1474-82.
35. Dr Juliette Fontaine. Vieillessement cutané. *Médecine Sorbonne Université*. [En ligne] [Citation : 5 Avril 2018.] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/annefondamentale/vieillessementCutane.pdf>.
36. Prof. Wolf . Photovieillessement - A savoir. *UV Damage*. [En ligne] La Roche-Posay, 19 Décembre 2013. [Citation : 31 Mars 2018.] <http://www.uv-damage.org/fr/article/Photovieillessement-A-Savoir/a209.aspx>.
37. Yaar, M., Gilchrest, B.A. Photoageing : mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol*. 2007, Vol. 157(5):874-87.
38. Skin aging and photoaging. *The dermatologist*. [En ligne] 09 Avril 2008. [Citation : 4 Avril 2018.] <https://www.the-dermatologist.com/article/2280>.

39. *Photoaging: Mechanisms and repair*. Jessica, H., et al. 1, Juillet 2006, Journal of the American Academy of Dermatology, Vol. 55, pp. 1-19.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.05.010>.
40. Organisation mondiale de la santé. Pollution de l'air. [En ligne] 2018. [Citation : 30 Avril 2018.] http://www.who.int/topics/air_pollution/fr/.
41. *Effects of air pollution on the skin: A review* . Poonam, Puri, et al. 4, 2017, Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology, Vol. 83, pp. 415-423 . 10.4103/0378-6323.199579.
42. *Pollution and skin: From epidemiological and mechanistic studies to clinical implications*. Krutmann, Jean. 2014, Journal of Dermatological Science , Vol. 76, pp. 163–168.
43. Bruxelles environnement. Emissions des précurseurs d'ozone (NOx, COV, CO et CH4). *Bruxelles environnement.brussels*. [En ligne] 19 Janvier 2018. [Citation : 25 Mars 2018.] <https://environnement.brussels/etat-de-lenvironnement/synthese-2011-2012/air/emissions-des-precurseurs-dozone-nox-cov-co-et-ch4>.
44. *Mechanisms of aging and development—A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants*. Burke, KE. s.l. : Elsevier, 26 Décembre 2017, Mechanisms of Ageing and Development, Vol. pii: S0047-6374(17)30284-1.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.12.003>.
45. *Vitamin C compound mixtures prevent ozone-induced oxidative damage in human keratinocytes as initial assessment of pollution protection*. Valacchi, G., et al. s.l. : PLOS One , 15 Aout 2015. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0131097>.
46. *Skin damage mechanisms related to airborne particulate matter exposure*. Magnani, N.D., et al. 1, 2016, Toxicological sciences, Vol. 149, pp. 227–236. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfv230>..
47. *Time course of systemic oxidative stress and inflammatory response induced by an acute exposure to Residual Oil Fly Ash*. Marchini, T., et al. 2, 2014, Toxicol Appl Pharmacol. , Vol. 274, pp. 274–282. 10.1016/j.taap.2013.11.013 .
48. *Lighthening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B tradiation*. . Fritsche, E., et al. 21, 22 Mai 2007, Proc Natl Acad Sci U S A., Vol. 104, pp. 8851-6. 10.1073/pnas.0701764104.
49. *Alterations of gene expression in skin and lung of mice exposed to light and cigarette smoke*. Izzotti, Alberto, et al. 13, Octobre 2004, The FASEB Journal, Vol. 18, pp. 1559–1561. <https://doi.org/10.1096/fj.04-1877fje>.
50. *Smoking and the skin* . Ortiz, Arisa et Grando, Sergei A. 3, s.l. : The international society of dermatology, 2012, International journal of dermatology, Vol. 51, pp. 250-262.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05205.x>.
51. *Collagen Fragmentation Promotes Oxidative Stress and Elevates Matrix Metalloproteinase-1 in Fibroblasts in Aged Human Skin*. Fisher, Gary J., et al. 1, Janvier 2009, The American Journal of Pathology, Vol. 174, pp. 101-114.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080599>.
52. *Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF-β*. Yin, Lei, Morita, Akimichi et Tsuji, Takuo. 2, Octobre 2003, Experimental dermatology, Vol. 12, pp. 51-56. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.12.s2.8.x>.
53. *Discovering the link between nutrition and skin aging*. Schagen, Silke K., et al. 3, s.l. : Landes Bioscience, 2012, Dermato-Endocrinology, Vol. 4, pp. 298-307.

54. *Unilateral Dermatoheliosis*. Jennifer R.S. Gordon, M.D., and Joaquin C. Brieva, M.D., s.l. : Massachusetts Medical Society, 2012, The New England Journal of Medicine, Vol. 366. 10.1056/NEJMicm1104059.
55. *Cigarette smoking and its influence on skin aging*. Urbańska, M., Nowak, G. et Florek, E. 10, 2012, *Przegl Lek.*, Vol. 69, pp. 1111-4. 23421102.
56. *Facial wrinkling in men and women, by smoking status*. Ernster, VL., et al. 1, Janvier 1995, *Am J Public Health.*, Vol. 85, pp. 78-82.
57. Burke, K.E. *Great Skin for Life*. London : Hamlyn, 1996. p. p.59.
58. Today. Effects of smoking, sun and stress on the skin of twins. *Today*. [En ligne] 22 Octobre 2009. [Citation : 30 Mars 2018.] <https://www.today.com/slideshow/effects-smoking-sun-stress-skin-twins-33422340>.
59. De Jaeger, Christophe. *Vieillir*. s.l. : Le Cavalier Bleu, 2002. p. 9.
60. Garson, S., et al. La troisième dimension du vieillissement facial, une avancée dans la compréhension de la sénescence du visage. *Annales de chirurgie plastique esthétique*. Elsevier Masson, 2017, Vol. 62, pp. 387-398.
61. Auffret, Anna. *Dossier "vieillissement de la peau"*. [pdf] 2009. <http://livresnumeriquesgratuits.com/data/documents/Dossier-Vieillissement-de-la-peau.pdf>.
62. *Prise en charge globale du vieillissement cutané : indications respectives de la cosmétologie et des différentes techniques*. P Evenou. 20 Décembre 2006, Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 10.1016/S1283-0143(06)44992-X.
63. Pasquini, Bernadette. Vieillissement cutané - Classification de Glogau. [En ligne] <http://docplayer.fr/69328562-Vieillissement-cutane-classification-de-glogau-dr-bernadette-pasquini.html>.
64. Etude IFOP 2015 pour les Laboratoires Filorga, réalisée sur 1000 femmes entre 35 et 65 ans représentatives de la population française en terme de catégories socio-professionnelles, de région et de taille d'agglomération.
65. Larousse. Définition ride. *Larousse.fr*. [En ligne] 2018. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/ride/69408>.
66. *The riddle of genuine skin microrelief and wrinkles*. Quatresooz, P, et al. 6, 14 Novembre 2006, *International Journal of Cosmetic Science*, Vol. 28, pp. 389-395. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2006.00342.x>.
67. RAHN. LIFTONIN-XPRESS Brochure. [Brochure commerciale]. pp. 6-8.
68. ROC. Les différents types de rides du visage. *ROC*. [En ligne] [Citation : 28 Avril 2018.] <https://www.roc.fr/les-differents-types-de-rides-du-visage>.
69. —. Les différents effets du relâchement du visage. *ROC*. [En ligne] [Citation : 4 Mai 2018.] <https://www.roc.fr/les-differents-effets-du-relachement-du-visage>.
70. —. Pourquoi le teint change-t-il ? *ROC*. [En ligne] [Citation : 4 Mai 2018.] <https://www.roc.fr/pourquoi-le-teint-change-t-il>.
71. American Academy of Aesthetic Medicine. What is aesthetic medicine ? *AAAMED*. [En ligne] 2018. [Citation : 1 Mai 2018.] https://www.aaamed.org/aesthetic_med.php.
72. MéliSSa. Définition de la médecine esthétique . *Beauté médicale*. [En ligne] 8 Mars 2013. [Citation : 20 Avril 2018.] <http://www.beautemedicale.com/actu/definition/accueil.htm>.
73. Bellity, Philippe. Définition de la médecine esthétique . *Docteur Philippe Bellity : Chirurgie esthétique et reconstructrice*. [En ligne] [Citation : 31 Mars 2018.] <http://www.chirurgie-esthetique-bellity.com/medecine/>.

74. Clinique Champs-Élysées. Le rapport IMCAS 2018. *Crpce.com*. [En ligne] <http://www.crpce.com/actualites/rapport-imcas-2018>.
75. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery. 2016 Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics. *Surgery.org*. [En ligne] 2017. [Citation : 22 Mai 2018.] <https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2016.pdf>.
76. SOF.CPRE. *Injections de produits de comblement*. Société Française de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique. 2016. Fiche d'information.
77. *Injectable fillers for facial rejuvenation : a review*. Buck II, Donald W., Alam, Murad et Kim, John YS. s.l. : Elsevier, 2009, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, Vol. 62, pp. 11-18. 10.1016/j.bjps.2008.06.036.
78. Bachmann, Anastasia. *Les produits injectables de comblement des rides : aspects réglementaires, molécules disponibles et surveillance du marché*. Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine. 2013. Thèse.
79. ANSM. Produits injectables de comblement des rides. *ANSM Santé*. [En ligne] [Citation : 25 Avril 2018.] [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Classification-des-produits-de-comblement-de-rides/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Classification-des-produits-de-comblement-de-rides/(offset)/1).
80. —. Les principaux risques associés aux produits injectables de comblement des rides. *Ansm.sante.fr*. [En ligne] 2017. [Citation : 25 Avril 2018.] [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Principaux-risques-associes-aux-produits-injectables-de-comblement-des-rides/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Principaux-risques-associes-aux-produits-injectables-de-comblement-des-rides/(offset)/5).
81. Baumann, Leslie, Kaufman, Joely et Saghari, Sogol. s.l. : Blackwell Publishing, 2006, *Dermatologic Therapy*, Vol. 19, pp. 134-140. <https://doi.org.lama.univ-amu.fr/10.1111/j.1529-8019.2006.00067.x>.
82. *The history of injectable facial fillers*. Kontis, TC. et Rivkin, A. 2, May 2009, *Facial Plastic Surgery*, Vol. 25, pp. 67-72. 10.1055/s-0029-1220645.
83. *Classifications des produits de comblement. Le collagène*. [En ligne] [Citation : 30 Mars 2018.] <http://www.collagenenatif.com/classifications-des-produits-de-comblement/>.
84. AFME. *Injections de collagène et comblement des rides*. Association Française de Médecine Esthétique et anti-âge. [En ligne] 17 Février 2012. [Citation : 30 Mars 2018.] <https://www.afme.org/actes-me/visage-actes-me/injections-collagene-rides/>.
85. *Rhéologie des acides hyaluroniques : principes fondamentaux et applications cliniques en rajeunissement facial*. Billon, R., Hersant, B. et Meningaud, J.P. 3, s.l. : Elsevier, 2017, *Annales de chirurgie plastique esthétique*, Vol. 62, pp. 261-267. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2016.12.002>.
86. *Tout (ou presque) sur l'acide hyaluronique*. Martin, Dr Jean-Pierre. Montélimar : s.n., Juillet 2007, *La revue de Mésothérapie*, Vol. 129.
87. *Apport de la volumétrie au rajeunissement facial. Partie 2 : produits de comblement*. Bui, P., Pons Guiraud, A. et Lepage, C. 5, s.l. : Elsevier, Octobre 2017, *Annales de chirurgie plastique et esthétique*, Vol. 62, pp. 550-559. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2017.07.005>.
88. Démarchez, Michel. *L'acide hyaluronique/hyaluronane*. *Biologie de la peau*. [En ligne] 2012. [Citation : 24 Mars 2018.] http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id_article=62#outil_sommaire_1.
89. *Skin anti-aging strategies*. Ruta, Ganceviciene, et al. 3, 2012, *Dermato Endocrinology*, Vol. 4, pp. 308-319. 10.4161/derm.22804.
90. Morel, Dr Jean-Luc. *L'incontournable acide hyaluronique. Anti-âge intégral*. [En ligne] [Citation : 4 Avril 2018.] https://www.antiageintegral.com/esthetique/acide_hyaluronique.

91. Morel, Jean-Luc. *Injection d'acide hyaluronique en comblement des rides*. AFME. [En ligne] 15 Décembre 2015. [Citation : 25 Mars 2018.] <https://www.afme.org/actes-me/visage-actes-me/injection-acide-hyaluronique/>.
92. *Botulinum toxin type A for aging face and aesthetic uses*. Hexsel, Camile, et al. s.l. : Wiley Periodicals, 2011, *Dermatologic Therapy*, Vol. 24, pp. 54-61. ISSN 1396-0296.
93. *Histoire de la toxine botulique*. Cabinet Karsenti. [En ligne] [Citation : 20 Mars 2018.] <http://drkarsenti.com/centre-dinformations/histoire-de-la-toxine-botulique/>.
94. De Foucaud, Isabelle. *Le créateur du Botox s'en veut d'avoir vendu sa pépite d'or*. Le Figaro.fr. [En ligne] 13 Février 2012. [Citation : 20 Mars 2018.] <http://www.lefigaro.fr/societes/2012/02/13/20005-20120213ARTFIG00444-le-createur-du-botox-s-en-veut-d-avoir-vendu-sa-pepite-d-or.php>.
95. *La toxine botulique*. [En ligne] <http://toxine-botulique.e-monsite.com/pages/page.html>.
96. VIDAL. *Toxine botulinique*. VIDAL. [En ligne] 10 Février 2015. [Citation : 20 Mars 2018.] https://www.vidal.fr/substances/14051/toxine_botulinique/.
97. *Annabac. Mode d'action du botox*. Annabac. [En ligne] 2013. [Citation : 20 Mars 2018.] <https://www.annabac.com/annales-bac/mode-d-action-du-botox>.
98. Chlyeh, Sarah. *Les papy-boomers sont des consommateurs : quels cosmétiques anti-âge leur proposer*. Faculté de Pharmacie, Université de Nantes. 2012. Thèse.
99. *History facial chemical-peels*. SlideShare. [En ligne] 7 Mai 2015. [Citation : 30 Mars 2018.] <https://fr.slideshare.net/manggalagalih/history-facial-chemicalpeels-47843944>.
100. *History of the Chemical Peel*. DermaNetwork. [En ligne] [Citation : 4 Avril 2018.] <https://www.dermanetwork.org/article/cosmetic-enhancements/history-of-the-chemical-peel>.
101. Xhaufnaire-Uhoda, E. , et al. *Comment je traite... une jeunesse qui s'étirole. Remonter le temps par les peelings chimiques*. *Revue médicale de Liège*. 2005, Vol. 60, 10, pp. 761-666.
102. *Peelings chimiques et prise en charge du vieillissement cutané*. Pelletier-Louis, M.-L. 5, 2017, *Annales de chirurgie plastique esthétique*, Vol. 62, pp. 520-531. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2017.07.001>.
103. *Peeling TCA*. Docteur Yohann Derhy. [En ligne] [Citation : 28 Mars 2018.] <https://drderhy.com/traitements/medecine-esthetique/peeling/peeling-tca/>.
104. *Peeling au phénol*. Docteur Yohann Derhy. [En ligne] [Citation : "à Mars 2018.] <https://drderhy.com/traitements/medecine-esthetique/peeling/peeling-au-phenol/>.
105. *Mesotherapy*. Baylon, H. 7, 1987, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, Vol. 171, pp. 933-936.
106. Barry, Caroline et Falissard, Bruno. *Evaluation de l'efficacité de la pratique de la mésothérapie à visée esthétique*. Inserm. s.l. : Inserm, 2010.
107. Bonnet, Christian, Laurens, Denis et Perrin, Jean-Jacques. *Guide pratique de la mésothérapie*. s.l. : Masson, 2008. 9782294712203.
108. Pasquini, B. *Le méso-needling*. AFME. [En ligne] 2 Janvier 2016. [Citation : 22 Mars 2018.] <https://www.afme.org/actes-me/visage-actes-me/le-meso-needling/>.
109. *Bureau AFME. Mésolift : mésothérapie du visage pour hydrater et raffermir la peau*. AFME. [En ligne] 15 Décembre 2015. [Citation : 20 Mars 2018.] <https://www.afme.org/actes-me/visage-actes-me/mesotherapie-du-visage-le-mesolift/>.
110. Perrin, Dr Jean-Jacques. *Les différentes techniques d'injection en mésothérapie*. Faculté de Médecine de la Pitié Salpêtrière. 2008. DIU .

111. Laboratoires Filorga. NCTF 135HA : Première étude clinique in vivo sur l'efficacité de la mésothérapie anti-âge. Anti-âge. [En ligne] <http://www.anti-age-guide.fr/newsletter-anti-age/nctf-etude-clinique.pdf>.
112. AMME. Mésolift. AMME - Association Médecine Morphologique et Esthétique. [En ligne] 2018. [Citation : 20 Mars 2018.]
113. Rajeunissement cutané du décolleté par mésothérapie. Tordjman, Michel. 118, Juin 2003, *Journal de médecine esthétique*, Vol. 30, pp. 111-118.
114. CRPCE. Le mésolift NCTF de Filorga. Clinique des Champs Elysées. [En ligne] [Citation : 21 Mars 2018.] <http://www.crpce.com/medecine-esthetique/mesotherapie/mesolift-nctf-de-filorga>.
115. Regulation of collagen synthesis in human dermal fibroblasts by the sodium and magnesium salts of ascorbyl-2-phosphate. Geesin, JC., Gordon, JS. et Berg, RA. 1, 1993, *Skin Pharmacol.*, Vol. 6, pp. 65-71. 8489778 .
116. Marx, Robert E. et Garg, Arun K. *Dental And Craniofacial Applications Of Platelet-Rich Plasma*. Chicago : Quintessence Publishing, 2005. ISBN-13: 978-0867154320 .
117. Le PDGF (platelet-derived growth factor) et ses implications en pathologie humaine. Bryckaert, Marie-Claude, Fontenay, Michaëla et Tobelem, Gérard. 5, 1991, *Médecine/sciences*, Vol. 7, pp. 478-484.
118. Platelet-Rich Plasma for the Aesthetic Surgeon. Sand, Jordan P., et al. 4, s.l. : Thieme Medical Publishers, 2017, *Facial Plastic Surgery*, Vol. 33, pp. 437-443. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604240>. ISSN 0736-6825..
119. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane? Arshdeep, Kumaran M S. 1, 2014, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, Vol. 80, pp. 5-14.
120. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma. Na, Ji, et al. 4, s.l. : American Society of Dermatologic Surgery, 2011, *Dermatologic Surgery*, Vol. 37, pp. 463-468. 10.1111/j.1524-4725.2011.01916.x..
121. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation. Shin, MK, et al. 4, 2012, *Dermatologic Surgery*, Vol. 38, pp. 623-630. 10.1111/j.1524-4725.2011.02280.x..
122. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. Kim, DH, et al. 4, 2011, *Annals of Dermatology*, Vol. 23, pp. 424-31. 10.5021/ad.2011.23.4.424.
123. Shoaib, Taimur. Advanced PRP. [En ligne] 1 Octobre 2014. [Citation : 24 Mars 2018.] <https://aestheticsjournal.com/feature/advanced-prp>.
124. Karapelou, John W. Plasma double-spin titration. *Biomedical Art*. [En ligne] [Citation : 25 Mars 2018.] <https://biomedicalart.com/science-for-investors/#gallery/2771/723>.
125. ECLIPSE PRP. ECLIPSE AESTHETICS INTERNATIONAL. [En ligne] [Citation : 25 Mars 2018.] <http://www.eclipseintl.com/PRP.php>.
126. Kron, Cédric. Plasma Riche en Plaquettes (PRP). Docteur Cédric Kron. [En ligne] [Citation : 26 Mars 2018.] <http://www.dr-kron-chirurgie-esthetique.com/peau/PRP-plasma-riche-plaquettes/>.
127. Ministère des Solidarités et de la Santé. Produits cosmétiques. <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-produits-cosmetiques>. [En ligne] 22 Mai 2017. [Citation : 30 Avril 2018.]
128. ANSM. Produits cosmétiques (COS). ANSM Santé. [En ligne] [Citation : 2 Mai 2018.] <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-cosmetiques>.

129. L'Oréal. Rapport annuel 2017. *loreal-finance.com*. [En ligne] 2017. [Citation : 21 Mai 2018.] http://www.loreal-finance.com/fr/rapport-annuel-2017/marche-cosmetique?gclid=EAlaIQobChMIksvhremc2wIVAp7VCh3RWw8MEAMYAiAAEgL7cfD_BwE.
130. Premium Beauty News. Tendances : France / Royaume-Uni, deux marchés cosmétiques en voie de convergence ? *Premiumbeautynews.com*. [En ligne] 27 Septembre 2016. [Citation : 21 Mai 2018.] <http://www.premiumbeautynews.com/fr/tendances-france-royaume-uni-deux,10321>.
131. Pénétration cutanée. *Cosmetic Officine*. [En ligne] [Citation : 02 Mai 2018.] <http://www.cosmeticofficine.com/produits-cosmetiques/la-penetration-cutanee/>.
132. Topical delivery of cosmetics and drugs. *Molecular aspects of percutaneous absorption and delivery*. Förster, M., et al. 4, 2009, *Eur J Dermatol*, Vol. 19, pp. 309-323. 10.1684/ejd.2009.0676.
133. Humbert, Philippe. *Les enjeux de la vectorisation et de la pénétration transcutanée pour les actifs cosmétiques*. Chimie, dermo-cosmétique et beauté. CERT Besançon : EDP Sciences, 2017, pp. 35-65.
134. Pillai, Sreekumar, Singh, Surabhi et Oresajo, Christian. *Percutaneous Delivery of Cosmetic Actives to the Skin*. *Cosmetic Dermatology: Products and Procedures, Second Edition*. s.l. : Zoe Diana Draelos MD, 2015, Vol. Chapitre 7, pp. 65-73.
135. Andrieux, Karine. *Nanotechnologies et santé*. [En ligne] <http://www.sciencespharmaceutiques.org.tn/telechargement/journees/NanotechnologiesSanteKAndrieux.pdf>.
136. BIU Santé. *Secrets de beauté. La cosmétique en France : une industrie à la croisée des sciences et des savoirs*. BIU Santé Paris Descartes. [En ligne] [Citation : 04 Mai 2018.] <http://www.biusante.parisdescartes.fr/cosmeto/fr/06-12.htm>.
137. *Les liposomes en cosmétique*. Meybeck, Alain. *L'actualité chimique*, Vol. 2008, pp. 323-324.
138. *Les liposomes : description, fabrication et applications*. Lorin, Aurélien, et al. [éd.] Centre de Biophysique moléculaire numérique. Faculté universitaire des Sciences agronomiques de Gembloux. 3, 2004, *Biothermol.Agron.Soc.Environ.*, Vol. 8, pp. 163-176.
139. *Structural and Functional significance of Niosome and Proniosome in Drug Delivery System*. Debnath, Arunima et Kumar, Anup. 3, Septembre 2015, *International Journal of Pharmacy and Engineering (IJPE)*, Vol. 3, pp. 621-637.
140. Le Perchec, Pierre. *Les liposomes, les vésicules et les niosomes*. CNRS. [En ligne] <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/liposomes.html>.
141. Reza Mozafari, M. *Nanomaterials and Nanosystems for Biomedical Applications*. s.l. : Springer, 2007. pp. 67-81.
142. *Niosomes: A Novel Drug Delivery System*. Pola Chandu, V., et al. 1, Février 2012, *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*, Vol. 2, pp. 25-31.
143. *Cristalhyal*. Givaudan.com. [En ligne] [Citation : 20 Mai 2018.] <https://www.givaudan.com/fragrances/active-beauty/products/cristalhyal%C2%AE-range>.
144. LEHVOSS. *Phylcare Sodium Hyaluronate HW*. [Product Information - pdf]. 9 9 2016. *Autorisation d'utilisation par la société LEHVOSS*.
145. EVONIK INDUSTRIES. *HyaCare 50 : Technical information*. Novembre 2011. https://cdn.shopify.com/s/files/1/0319/8073/files/DS_HyaCare_50_G1111-2.pdf.
146. *Hyalosphere PF or XP*. Givaudan.com. [En ligne] [Citation : 20 Mai 2018.] <https://www.givaudan.com/fragrances/active-beauty/products/hyalosphere%C2%AE>.

147. Nio-oligo HA. Naturalislife.com. [En ligne] [Citation : 20 Mai 2018.] <http://www.naturalislife.com/nio-oligoha.html>.
148. BASF. Ultra filling spheres. [Product information - pdf]. Autorisation d'utilisation par la société BASF.
149. REVITALIFT FILLER HA. Loreal-paris.fr. [En ligne] [Citation : 21 Mai 2018.] <https://www.loreal-paris.fr/nos-gammes/soin-de-la-peau/revitalift-filler-ha>.
150. Hyaluron Filler. Eucerin.Fr. [En ligne] [Citation : 20 Mai 2018.] <https://www.eucerin.fr/nos-produits/eucerin-hyaluron-filler>.
151. H.A. Intensifieur. Skinceuticals.fr. [En ligne] [Citation : 20 Mai 2018.] <https://www.skinceuticals.fr/serums-acide-hyaluronique/h-a-intensifieur/p2661.aspx>.
152. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. Avila Rodriguez, Maria Isabela, Rodriguez Barroso, Laura G. et Lorena Sanchez, Mirna. s.l. : Wiley Periodicals, 2018, *Journal of Cosmetic Dermatology*, Vol. 17, pp. 20-26. 10.1111/jocd.12450.
153. Collagen: finding a solution for the source. . Browne, Shane, Zeugolis, Dimitrios I. et Pandit, Abhaya. 2013, *Tissue Engineering Part A*, Vol. 19, pp. 1491-1494. 10.1089/ten.tea.2012.0721.
154. Collagen : animal sources and biomedical applications. Silvipriya, K., et al. 3, 2015, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* , Vol. 5, pp. 123-127. 10.7324/JAPS.2015.50322.
155. Martini, Marie-Claude. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Cachan : Ed. Medicales internationales, 2011. pp. 72-74.
156. Collagènes Lift 3D. Dr Pierre Ricaud. [En ligne] [Citation : 4 Mai 2018.] <https://www.ricaud.com/fr-fr/soins-du-visage/gammes/collagenes-lift-3D/>.
157. Cohen-Letessier, A. Actualités cosmétiques dans le vieillissement cutané. *Annales de dermatologie* . 2009, Vol. 136, supplément 6, pp. 367-371.
158. LIPOTEC. Argireline. LIPOTEC. [En ligne] <https://suplementos.org/wp-content/uploads/2016/08/Argireline-Study.pdf>.
159. —. The first peptide for expression wrinkles : Argireline. [Brochure commerciale]. s.l. : The Lubrizol Corporation, 2013. Vol. V.11.
160. DSM. SYN-AKE. [En ligne] [Citation : 15 Mai 2018.] <http://truactivs.com/wp-content/uploads/2015/06/SYN-AKE.pdf>.
161. —. SYN-AKE. Skin-beautiful.com. [En ligne] [Citation : 15 Mai 2018.] <https://www.skin-beautiful.com/images/SYN-AKE.pdf>.
162. —. SYN-AKE. DSM.COM. [En ligne] 15 Mai 2018. https://www.dsm.com/markets/personal-care/en_US/products/products-ranges/syn-peptides/syn-ake.html.
163. Beauté Méditerranéa. Botox like Syn Ake cream. Beautemediterranea.Com. [En ligne] [Citation : 16 Mai 2018.] <https://www.beautemediterranea.com/fr/nos-produits/visage/botox-like-syn-ake/botox-like-syn-ake-cream-detail>.
164. Crème de jour Norelift. Noreva-Laboratoires.com. [En ligne] [Citation : 15 Mai 2018.] <https://noreva-laboratoires.com/produit/creme-de-jourpeaux-normales-a-seches30ml/49>.
165. Gougerot-Schwartz, Agnès. Alpha-hydroxyacides et vieillissement cutané. *Traité cosmétologie*. Elsevier, 2006, Vol. 1, 1, pp. 1-7.
166. Codif. SKINPERF LWG. Codif-tn.com. [En ligne] 02 2016. [Citation : 18 Mai 2018.] <http://www.codif-tn.com/wp-content/uploads/2016/02/SKINPERF-LWG-BROCHURE-GB.pdf>.
167. BASF. AH Care. Dewolfchem.com. [En ligne] Mai 2014. [Citation : 18 Mai 2018.] <http://dewolfchem.com/wp-content/uploads/2014/05/Brochure.AHCare.05302013.pdf>.

168. *Idéalia - Peeling nuit*. Vichy.fr. [En ligne] [Citation : 16 Mai 2018.] <https://www.vichy.fr/visage/peeling-nuit-soin-nuit-activateur-d-eclat-ideal/p21538.aspx>.
169. *Visionnaire Crescendo*. Lancome.fr. [En ligne] [Citation : 18 Mai 2018.] https://www.lancome.fr/soin/nouveautes-soin/visionnaire-crescendotm/A00304-LAC.html#start=8&cgid=L3_Axe_Skincare_Visionnaire.
170. *Oxygen Peel*. Beauté-addict.com. [En ligne] [Citation : 19 Mai 2018.] https://www.filorga.com/fr_fr/oxygen-peel.
171. *Stim renew 8*. Eneomey.com. [En ligne] 18 Mai 2018. <http://eneomey.com/produits-de-soins/soins-nuit/stim-renew-8/>.
172. *NCTF-REVERSE*. Filorga.com. [En ligne] [Citation : 19 Mai 2018.] https://www.filorga.com/fr_fr/nctf-reverse.
173. *Mésolift*. Lierac.fr. [En ligne] [Citation : 19 Mai 2018.] <https://www.lierac.fr/mesolift-creme-fondante-vitaminee-correction-fatigue.html>.
174. *PCRF : Plasma rich in cell factors*. Vytrus.com. [En ligne] [Citation : 19 Mai 2018.] <http://www.vytrus.com/plasma-rich-in-cell-factors.html>.
175. *CREME CONTENANT DES CELLULES SOUCHES VÉGÉTALES PLASMA-LIFT-CELL*. Dermacur.com. [En ligne] [Citation : 19 Mai 2018.] <http://www.dermacur.com/fr/katalog/produits/9-creme-contenant-des-cellules-souches-vegetales-plasma-lift-cell.html>.
176. *Growth Factor Sérum*. ZOskinhealth.com. [En ligne] [Citation : 20 Mai 2018.] <https://zoskinhealth.com/growth-factor-serum>.
177. *Facteurs de croissance topique*. Body Language. [En ligne] 11 Avril 2016. [Citation : 19 Mai 2018.] <http://www.bodylanguage.fr/facteurs-croissance-topiques/>.
178. *Sérum EGF*. Bioeffect.fr. [En ligne] [Citation : 19 Mai 2018.] <https://www.bioeffect.fr/bioeffect-egf-serum>.
179. *Lift-Structure*. Filorga.com. [En ligne] [Citation : 20 Mai 2018.] https://www.filorga.com/fr_fr/lift-structure.
180. *Rénergie multi-lift reviva plasma*. Lancome.fr. [En ligne] [Citation : 20 Mai 2018.] <https://www.lancome.fr/soin/par-categorie/les-concentres/renergie-multi-lift-reviva-plasmatm/090425-LAC.html>.
181. *Plasma 27*. Cosmetics 27. [En ligne] [Citation : 20 Mai 2018.] <https://www.cosmetics27.com/en/14-plasma27.html>.
183. *Collège National des Enseignants de Dermatologie. Item 74 : Risques sanitaires aux irradiations. Radioprotection. s.l. : Université Médicale Virtuelle Francophone, 2010-2011. Cours.*
184. *Auffret, Anna. Dossier "vieillesse de la peau". 2009.*
185. *Decouverte de l'acide hyaluronique. Des pionniers de la viscosupplémentation dans l'arthrose. Acide hyaluronique et arthrose. [En ligne] 2012. [Citation : 28 Mars 2018.]* <http://hyaluronique-arthrose.com/decouverte-de-lacide-hyaluronique-des-pionniers-de-la-viscosupplementation-dans-larthrose/>.
186. *Bachmann, Anastasia. Les produits injectables de comblement des rides : aspects réglementaires, molécules disponibles et surveillance du marché. Thèse.*
187. *Alban Muller. Actif anti-âge repulpant - "Botox like" naturel. Alban Muller. [En ligne] [Citation : 15 Mai 2018.]* <https://pro.albanmuller.com/offre/actif-botox-naturel-repulpami/>.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.