



HAL
open science

Vieillesse cutané, silicium et concept scientifique anti-âge d'origine marine

Elora Richard

► **To cite this version:**

Elora Richard. Vieillesse cutané, silicium et concept scientifique anti-âge d'origine marine. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04300257

HAL Id: dumas-04300257

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04300257v1>

Submitted on 22 Nov 2023

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 17 Novembre 2022
par
Elora RICHARD

VIEILLISSEMENT CUTANÉ, SILICIUM ET CONCEPT SCIENTIFIQUE ANTI-ÂGE D'ORIGINE MARINE

Directeur de thèse : Mme Emmanuelle LAINE

Jury :

Président : M. Éric BEYSSAC

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : Mme Emmanuelle LAINE

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Anne-Monique SIMONIN

Pharmacien Responsable,
Laboratoire EDEC

Mme Dominique PRADINES

Docteur en Pharmacie, Ph.D.
Dopraderm

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 17 Novembre 2022
par
Elora RICHARD

VIEILLISSEMENT CUTANÉ, SILICIUM ET CONCEPT SCIENTIFIQUE ANTI-ÂGE D'ORIGINE MARINE

Directeur de thèse : Mme Emmanuelle LAINE

Jury :

Président : M. Éric BEYSSAC

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : Mme Emmanuelle LAINE

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Anne-Monique SIMONIN

Pharmacien Responsable,
Laboratoire EDEC

Mme Dominique PRADINES

Docteur en Pharmacie, Ph.D.
Dopraderm

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier **Emmanuelle Lainé**, ma directrice de thèse, pour son accompagnement et ses conseils lors de la rédaction de cette thèse.

Je remercie également **Éric Beyssac** de présider ce jury, et **Anne-Monique Simonin** d'avoir spontanément accepté d'en faire partie.

Je remercie profondément **Dominique Pradines**, ma maître d'apprentissage lors de mon alternance au sein des Laboratoires THALGO, qui me fait le plaisir de constituer le quatrième membre de ce jury et de faire ce grand déplacement. Merci pour votre soutien, merci pour tous vos précieux conseils, merci pour la confiance que vous m'avez accordée, merci de m'avoir accueillie dans l'équipe R&D. Je sais que nous resterons en contact pendant très longtemps, et que nos aventures sont loin d'être finies !

À **mes parents**, il faut plus que des mots pour vous exprimer toute ma reconnaissance. Vous me soutenez et êtes là pour moi depuis 25 ans. Sans vous, je ne serai pas là. A **ma famille et ma sœur**, il faudra plus que des mots également, merci pour vos encouragements et votre soutien au quotidien.

A **mes ami(e)s**, merci pour toutes ces années de fac mémorables et tous ces bons moments, que je n'oublierai jamais. A **Béré**, merci d'être toujours là, même après ces deux ans de distance.

Pour finir, je remercie les **fournisseurs ODYCEA et MICROPHYT** de m'autoriser à utiliser certaines de leurs données dans le cadre de cette thèse. Je remercie également la société **EXSYMOL**, et notamment Lionel Valenti, pour leur disponibilité et toutes leurs précieuses données sur le rôle du silicium dans la peau.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
LISTE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION.....	11
PARTIE A : LA PEAU ET LE VIEILLISSEMENT CUTANE.....	13
I. LA PHYSIOLOGIE DE LA PEAU.....	13
1. L'EPIDERME.....	13
1.1. LA STRATIFICATION DE L'EPIDERME.....	14
1.1.1. La couche basale ou couche germinative (stratum basalis ou stratum germinativum)	14
1.1.2. La couche épineuse ou couche du corps muqueux de malpighi (stratum spinosum).....	15
1.1.3. La couche granuleuse (stratum granulosum).....	16
1.1.4. La couche claire (stratum lucidum).....	17
1.1.5. La couche cornée (stratum corneum)	17
a) La production de la matrice fibreuse intracornéocytaire	18
b) La production des lipides intercellulaires.....	19
c) La formation de l'enveloppe cornée.....	19
d) Desquamation et homéostasie épidermique	20
1.2. LES CELLULES DE L'EPIDERME.....	20
1.2.1. Les kératinocytes producteurs de kératine.....	20
1.2.2. Les mélanocytes producteurs de mélanine	21
1.2.3. Les cellules de Langerhans présentatrices d'antigènes	22
1.2.4. Les cellules de Merkel et la perception tactile	22
2. LE DERME	23
2.1. LES DIFFERENTES ZONES DU DERME.....	23
2.1.1. Le derme papillaire.....	24
2.1.2. Le derme réticulaire.....	24
2.2. LES CELLULES DU DERME	25
2.2.1. Les fibroblastes et leurs dérivés.....	25
2.2.2. Les cellules immunitaires	26
2.3. LA MATRICE EXTRACELLULAIRE.....	26
2.3.1. Les composants fibreux	26
a) Le collagène.....	26
b) L'élastine	29
2.3.2. Les glycoprotéines de structure	31

2.3.3.	La substance fondamentale.....	31
3.	L'HYPODERME	33
4.	LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE (JDE).....	33
5.	LA VASCULARISATION CUTANEE	34
6.	L'INNERVATION SENSORIELLE CUTANEE	35
7.	LES ANNEXES CUTANEEES	36
7.1.	LES GLANDES SUDORIPARES ET LA SUEUR.....	37
7.2.	LES FOLLICULES PILO-SEBACES : POILS ET SEBUM	38
7.3.	LES ONGLES	40
8.	FONCTIONS ET PROPRIETES DE LA PEAU	40
8.1.	LA BARRIERE PHYSIQUE/HYDRIQUE	41
8.2.	LA BARRIERE THERMIQUE	44
8.3.	LA BARRIERE BIOCHIMIQUE	44
8.4.	LA BARRIERE ANTI-MICROBIENNE	45
II.	LE VIEILLISSEMENT CUTANE	47
1.	LE VIEILLISSEMENT CUTANE INTRINSEQUE (CHRONOLOGIQUE).....	47
1.1.	DEFINITION ET CAUSES	47
1.2.	LES MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES.....	48
1.2.1.	L'épiderme.....	48
1.2.2.	Le derme	49
a)	Les fibroblastes.....	49
b)	La matrice extra-cellulaire.....	49
i.	Le collagène.....	49
ii.	L'élastine	50
iii.	La substance fondamentale.....	50
1.2.3.	L'hypoderme	51
1.2.4.	La jonction dermo-épidermique	51
2.	LE VIEILLISSEMENT CUTANE EXTRINSEQUE.....	51
2.1.	DEFINITION ET CAUSES – PHOTOVIEILLISSEMENT	51
2.2.	LE STRESS OXYDANT	52
2.3.	LES MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES.....	54
2.3.1.	L'épiderme.....	54
2.3.2.	Le derme	54
a)	Les fibroblastes.....	54
b)	La matrice extra-cellulaire.....	55
i.	Le collagène.....	55
ii.	L'élastine	55
iii.	La substance fondamentale.....	56
2.4.	LES AUTRES FACTEURS INDUISANT LE VIEILLISSEMENT EXTRINSEQUE	57
3.	LES SIGNES CLINIQUES DU VIEILLISSEMENT	58

PARTIE B : CONCEPT SCIENTIFIQUE ANTI-AGE BASE SUR LE SILICIUM ET LE MONDE MARIN..... 63

I. SILICIUM ET GENERALITES.....63

1. LE SILICIUM SUR TERRE 63

2. LA CHIMIE DU SILICIUM..... 64

3. LE SILICIUM EN BIOLOGIE VEGETALE 66

3.1. Le cycle du Silicium..... 66

3.2. Les bienfaits du Silicium..... 68

3.3. L'apport de Silicium par les plantes..... 69

4. LE SILICIUM EN BIOLOGIE HUMAINE 70

4.1. L'apport alimentaire en Silicium chez l'Homme 70

4.2. Biodisponibilité du Silicium chez l'Homme 71

4.3. Les effets bénéfiques du Silicium sur la santé 72

II. SILICIUM ET PEAU.....73

1. LE SILICIUM ET L'EPIDERME 74

1.1. Effet sur la viabilité des kératinocytes 74

1.2. Effet sur la production d'acide hyaluronique par les kératinocytes 74

2. LE SILICIUM ET LE DERME..... 74

2.1. STIMULATION DES CAPACITES DE SYNTHÈSE DES FIBROBLASTES..... 75

2.1.1. Effet sur la viabilité des fibroblastes 75

2.1.2. Effet sur la synthèse de collagène de type I..... 75

2.1.3. Effet sur la synthèse d'élastine 75

2.1.4. Effet sur la synthèse d'acide hyaluronique..... 75

2.2. EFFET STRUCTURAL DU SILICIUM SUR LA MEC..... 76

2.2.1. Effet sur l'organisation du collagène et des fibroblastes 76

2.2.2. Effet sur l'homéostasie dermique et les fonctions de synthèse des fibroblastes 79

III. ACTIFS ANTI-AGE D'ORIGINE MARINE AUTOUR DU SILICIUM83

1. SILICIUM ET DIATOMÉES MARINES..... 84

1.1. Anatomie des Diatomées..... 86

1.2. Les différentes formes de Diatomées 89

1.3. La reproduction et la croissance des Diatomées..... 90

1.4. Le phytoplancton et la photosynthèse 94

1.5. Diatomées et cycle marin du Silicium..... 94

1.6. L'extrait cosmétique de Diatomées..... 97

2. EXTRAIT DE MACROALGUE BRUNE HIMANTHALIA ELONGATA 99

3. VITAMINE C GREFFÉE À DU SILICIUM ORGANIQUE 102

.....104

IV. LA GAMME SILICIUM-LIFT105

CONCLUSION.....	108
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	109
RESUMÉ.....	115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Composition du NMF (Natural Moisturizing Factor) (12)	42
Tableau II : Modifications affectant les principaux composants de la matrice extracellulaire dermique dans le processus de vieillissement intrinsèque et de photovieillissement (19).....	57
Tableau III : Classification des rides péri-orales et péri-orbitales selon Fitzpatrick (39)	60
Tableau IV : Classification des rides selon Gottfried and al. (39)	62
Tableau V : Tableau périodique des éléments et position du Silicium (42).....	63

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique globale de la peau et de ses annexes (8)	13
Figure 2 : La stratification de l'épiderme (10)	15
Figure 3 : Le gradient calcique de l'épiderme (11)	16
Figure 4 : Processus de synthèse de la filaggrine (13)	18
Figure 5 : Coupe histologique du derme (1=derme papillaire ; 2=partie supérieure du derme réticulaire) (21).....	24
Figure 6 : Fibroblaste en microscopie électronique à transmission (flèche = prolongements cytoplasmiques et jonctions avec les prolongements des fibroblastes voisins ; N = noyau) (20)	25
Figure 7 : Étapes de formation des fibres de collagène (24)	28
Figure 8 : Apparence des fibres élastiques en microscopie optique selon la localisation du derme (1=fibres oxytalanes (non matures et non visibles) du derme papillaire ; 2=fibres élastiques matures rouge du derme réticulaire) (21)	30
Figure 9 : Les composants de la substance fondamentale (A et B : représentation des saccharides et disaccharides de base des GAG, C : représentation d'un protéoglycane) (20). 32	
Figure 10 : La microcirculation cutanée (29).....	35
Figure 11 : Les principaux récepteurs du système nerveux cutané (30)	36
Figure 12 : Les annexes cutanées (1 = tige du poil ; 2 = follicule pileux ; 3 = glande sébacée ; 4 = glande sudoripare apocrine ; 5 = glande sudoripare eccrine ; 6 = épiderme) (21).....	37
Figure 13 : Répartition anatomique des glandes sudoripares eccrines chez l'Homme (21)	38

Figure 14 : Les principaux follicules pilo-sébacés (gauche) (A : follicule terminal ; B : follicule lanugineux ; C : follicule sébacé) et leur répartition anatomique chez l'Homme (droite) (21)	39
Figure 15 : Les principaux acteurs de la barrière épidermique (13)	41
Figure 16 : Mécanismes de production des principales Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) (35).....	53
Figure 17 : Mise en avant de l'élastose solaire sur coupes histologiques (25)	56
Figure 18 : Effets du tabagisme sur le vieillissement cutané (7).....	57
Figure 19 : Visualisation de rides profondes causées par le photo-vieillessement (37,38)	60
Figure 20 : Échelle d'évaluation des rides péri-orbitales (à gauche) et des rides horizontales du front (à droite) selon Gottfried and al. (39).....	62
Figure 21 : Représentation moléculaire de différentes formes de Silicium, avec de gauche à droite : la silice (SiO ₂), l'acide orthosilicique (Si(OH) ₄), les silicates d'aluminium et de sodium, et le monomethylsilanetriol (CH ₃ Si(OH) ₃) (57).....	66
Figure 22 : Le cycle du Silicium chez les végétaux (44)	67
Figure 23 : Différence de croissance chez des animaux ayant un régime riche (à gauche) ou pauvre (à droite) en Si (58).....	72
Figure 24 : Molécules de Silicium biodisponibles au niveau cutané (57).....	74
Figure 25 : Représentations du derme et de la morphologie des fibroblastes de coupes de peaux jeunes et âgées (63).....	76
Figure 26 : Représentations de la morphologie des fibroblastes et des fibres de collagène de coupes de peaux jeune (à gauche) et âgée (à droite) (62)	77
Figure 27 : Graphique représentant le pourcentage (%) de fibroblastes en contact avec le collagène dans une peau jeune et âgée (63)	78
Figure 28 : Effets du MMST sur l'organisation du réseau de collagène dermique (59).....	79
Figure 29 : Influence de la structure du réseau de soutien dermique sur la synthèse de collagène et des MMP (62,63)	80
Figure 30 : Évolution de l'activité de synthèse du collagène avec l'âge (63).....	81
Figure 31 : Effets du MMST sur la morphologie et l'aire occupée par les fibroblastes dans le derme (59)	82
Figure 32 : Diatomées au microscope (66)(67).....	84
Figure 33 : Les événements majeurs de l'évolution des diatomées à travers la génomique (68)	85
Figure 34 : Distribution mondiale des diatomées et de leurs sédiments (68).....	86

Figure 35 : Diatomées centrales (à gauche) et pennales (à droite) en microscopie électronique. A = valve bombée avec ornements ; B = cingulum sans ornements (50)	87
Figure 36 : Représentation schématique d'un raphé d'une diatomée pennale (70)	88
Figure 37 : Représentation des épines silicifiées des diatomées (71)	88
Figure 38 : Représentations de diatomées pennale (à gauche) et centrales (milieu et droite) (70)	89
Figure 39 : Localisation des transporteurs d'acide silicique (SIT) représentés en vert au niveau des membranes cellulaires et des vésicules de dépôt de silice (65)	92
Figure 40 : Températures optimales de croissance selon le type de diatomée et sa localisation géographique (64).....	93
Figure 41 : Lessivage à chaud des roches silicatées (80).....	96
Figure 42 : Résumé des flux d'entrée et de sortie du Si dans l'océan mondial (74).....	97
Figure 43 : Photobioréacteurs de la société MICROPHYT (81,82).....	98
Figure 44 : Les différentes étapes de croissance de l'algue Himanthalia elongata (83)	100
Figure 45 : Analogie entre l'algue Himanthalia elongata et le bambou végétal (83)	101
Figure 46 : Effets de l'algue Himanthalia elongata sur l'expression du gène codant pour la MMP-1 (à gauche) et sur la force contractile des fibroblastes (à droite) (83)	102
Figure 47 : Actifs, actions, et bénéfices peau de la gamme Silicium-Lift (83).....	104
Figure 48 : Packaging du Sérum Intensif Lift-Fermeté.....	105
Figure 49 : Packaging de la Crème-Lift Fermeté, de la Crème Riche Lift-Fermeté, et du Soins de Nuit Lift-Fermeté.....	106
Figure 50 : Packaging du Soins Regard Lift-Fermeté	107

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AGE	Advanced Glycation End-products
ch-OSA	Acide ortho-silicique stabilisé à la choline
CO ₂	Dioxyde de Carbone
CS	Cellule Souche
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
g	Gramme
GAG	Glycosaminoglycane
JDE	Jonction Dermo-Épidermique
LOX	Lysyl Oxydase
MEC	Matrice Extra-Cellulaire
mm	Millimètre
mm ²	Millimètre carré
MMP	Matrix MetalloProtease
MMST	MonoMethylSilaneTriol
NMF	Natural Moisturizing Factors
pH	Potentiel Hydrogène
PIE	Perte Insensible en Eau
SAP	Silicalemma Associated Protein
Si	Silicium
SiO ₂	Silice ou Dioxyde de Silicium
Si(OH) ₄	Acide Ortho-Silicique
SIT	Silicid Acid Transporters
TIMP	Tissue Inhibitors of Matrix Metalloprotease
UV	UltraViolet
%	Pour cent

INTRODUCTION

La peau est le plus lourd et le plus vaste organe de l'organisme. Elle représente près de 3 kilogrammes en poids, et 2 mètres carré en surface. Il s'agit également de l'organe le plus externe, recouvrant la quasi-totalité du corps humain telle une enveloppe protectrice. En effet, sa principale fonction est de séparer l'organisme du monde extérieur et de protéger ce dernier des agressions que nous pouvons subir quotidiennement, qu'elles soient physiques, chimiques, ou infectieuses. Cette fonction provient directement de son épaisseur, de sa capacité à se renouveler en permanence (organe dynamique), et de diverses molécules qui jouent un rôle primordial dans l'homéostasie cutanée. Elle est également le siège de nombreuses autres fonctions vitales, comme la thermorégulation et le contrôle des sensations. Toutes ces fonctions sont possibles grâce à la physiologie de la peau. En effet celle-ci est structurée en trois tissus superposés, chacun ayant un rôle bien défini. Le tissu le plus externe est l'épiderme (du grec « *epi* » signifiant « *dessus* » et « *derma* » signifiant « *peau* »), qui est le tissu protecteur de surface par excellence, semblable à un mur. Le tissu intermédiaire est le derme, tissu conjonctif qui apporte support et nutrition à la peau. Le tissu le plus profond est l'hypoderme (du grec « *hypo* » signifiant « *en dessous* »), qui est le tissu sous-cutané au rôle d'isolant thermique et de réservoir d'énergie. Comme tout autre organe, la peau est soumise au processus naturel de vieillissement, dit « intrinsèque », lié au temps, qui touche majoritairement le derme. Ce vieillissement intrinsèque est aggravé par le vieillissement dit « extrinsèque », majoritairement connu sous le nom de photovieillissement. Certes, le vieillissement cutané ne représente qu'une petite partie du vieillissement global de l'organisme, mais à la différence des autres organes, il est d'une importance sociale capitale. Il s'agit effectivement de l'indicateur le plus visible du vieillissement. Le vieillissement et ses signes cliniques peuvent en effet faire l'objet d'un profond mal être. Une étude pilotée en 2017 sur 1713 femmes américaines caucasiennes, âgées de plus de 50 ans, met en évidence une « grande souffrance psychologique fondée à la fois sur l'image que ces femmes ont d'elles-mêmes mais aussi sur l'image dégradante que le reste de la société leur renvoie. Plus de 50 pour cent (%) de ces femmes ont rapporté comme cause principale de cette souffrance la perception des changements physiques qui surviennent au cours du vieillissement, notamment le relâchement cutané et les rides » (1). Le temps ne peut être arrêté et le vieillissement est un processus malheureusement inéluctable. Cependant, diverses techniques sont utilisées de nos jours pour atténuer les signes visibles du vieillissement, et notamment l'utilisation de produits cosmétiques. Le marché des cosmétiques a connu un rebond de +8% en 2021 (+16,3% en moyenne depuis 2020 suite à la crise sanitaire

de la Covid-19). Cette même année, les soins de la peau représentent 41,80% de ce marché, suivis par les produits capillaires (21,90%) puis le maquillage (15,70%) (2). Les produits de soin étaient donc et sont toujours un marché très prometteur, notamment dans le secteur de l'anti-âge. De nombreuses molécules, connues par les consommateurs, sont retrouvées dans de multiples produits : acide hyaluronique, rétinol, collagène, vitamine C, vitamine E, alpha-hydroxydes acides (AHA) comme l'acide glycolique, ... Afin de se démarquer, les Laboratoires THALGO, spécialisés dans le développement de produits cosmétiques à base d'actifs d'origine marine, mettent en avant le Silicium et divers actifs marins dans la gamme anti-âge Silicium-Lift ciblant les rides, le teint, et la perte de fermeté. Le silicium est un oligo-élément peu connue de tous, mais d'une importance capitale, tant sur le plan physiologique qu'environnemental. Il existe en effet un lien étroit entre la qualité des tissus et la teneur en silicium, qui joue des rôles insoupçonnés au niveau du derme. Il possède également un lien étroit avec le monde marin (3–7).

L'objectif de cette thèse est d'exposer le concept scientifique de cette nouvelle gamme et de justifier le choix de ses actifs principaux, qui confèrent l'efficacité aux produits. Dans un premier temps, la physiologie de la peau sera rappelée, ainsi que l'ensemble des phénomènes cutanés liés aux vieillissements intrinsèque et extrinsèque. Ensuite, les généralités autour du silicium seront abordées, avec un focus particulier sur son rôle au niveau cutané. En dernier lieu, le concept scientifique et les actifs phares de la gamme seront présentés, en lien avec le silicium et le vieillissement cutané.

PARTIE A : LA PEAU ET LE VIEILLISSEMENT CUTANE

I. LA PHYSIOLOGIE DE LA PEAU

La peau est une structure complexe, dont les différents et principaux composants vont être décrits par la suite. La *Figure 1* donne un premier aperçu des trois tissus et des annexes cutanées.

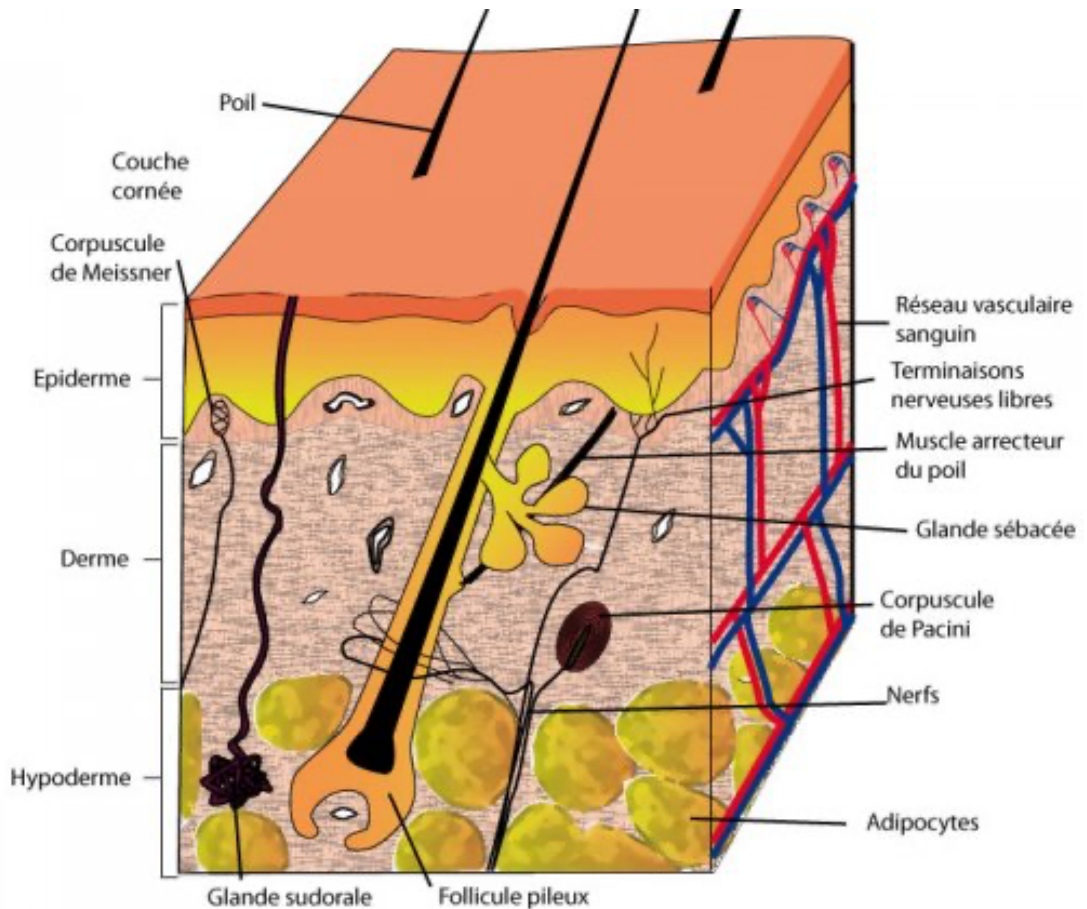


Figure 1 : Représentation schématique globale de la peau et de ses annexes (8)

1. L'EPIDERME

Couche la plus superficielle de la peau, l'épiderme est un épithélium de revêtement : l'épithélium stratifié pavimenteux kératinisé, squameux et non vascularisé. Le terme « stratifié » fait référence aux plusieurs couches cellulaires dont il est constitué, le terme « pavimenteux » fait référence à l'aspect plat des cellules superficielles, et le terme « kératinisé » fait référence aux protéines les plus abondantes de cette couche qui sont les

kératines. Il est également qualifié de « squameux » car l'épithélium est recouvert de squames s'éliminant au cours du renouvellement permanent de l'épiderme. Contrairement au derme et à l'hypoderme, l'épiderme n'est pas vascularisé. Sa fonction principale est de protéger l'organisme de l'environnement extérieur. Quatre types de cellules y sont dénombrées (les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel) réparties en 4 à 5 couches cellulaires selon la localisation. On distingue, de la profondeur vers la surface :

- La couche basale ou couche germinative,
- La couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi,
- La couche granuleuse,
- La couche claire, présente uniquement au niveau des peaux épaisses,
- La couche cornée (5,8).

1.1. LA STRATIFICATION DE L'EPIDERME

1.1.1. La couche basale ou couche germinative (stratum basalis ou stratum germinativum)

La couche basale forme une couche monocellulaire de kératinocytes cuboïdes à cylindriques implantés perpendiculairement à la jonction dermo-épidermique (membrane basale) grâce à des hémidesmosomes (*Figure 2*). Leur noyau est volumineux, et leur cytoplasme est particulièrement riche en tonofilaments de kératine, en organites cellulaires, et en mélanosomes remplis de mélanine. Ces cellules sont des cellules souches (CS), définies par leur capacité d'autorenouvellement, c'est-à-dire qu'au moins une des deux cellules filles possède les mêmes caractéristiques que la CS initiale, et par leur capacité de différenciation en cellules matures correspondant à leur tissu d'origine. En effet, chaque kératinocyte basal se divise activement et donne naissance à deux cellules filles identiques. L'une pousse les cellules sus-jacentes vers la surface en migrant vers la couche supérieure parallèlement à sa différenciation, tandis que la seconde reste ancrée à la jonction dermo-épidermique en tant que CS pour se diviser à nouveau et perpétuer le processus de renouvellement. Seulement 15% des cellules basales sont impliquées dans le renouvellement continu de l'épiderme. Les 85% restantes sont au repos et interviennent par exemple lors du processus de cicatrisation, qui nécessite une prolifération accrue de cellules (4). Ces cellules basales à activité mitotique intense constituent le point de

départ du développement de l'épiderme et la source des kératinocytes des couches supérieures, justifiant ainsi le nom de couche germinative (5,6,9).

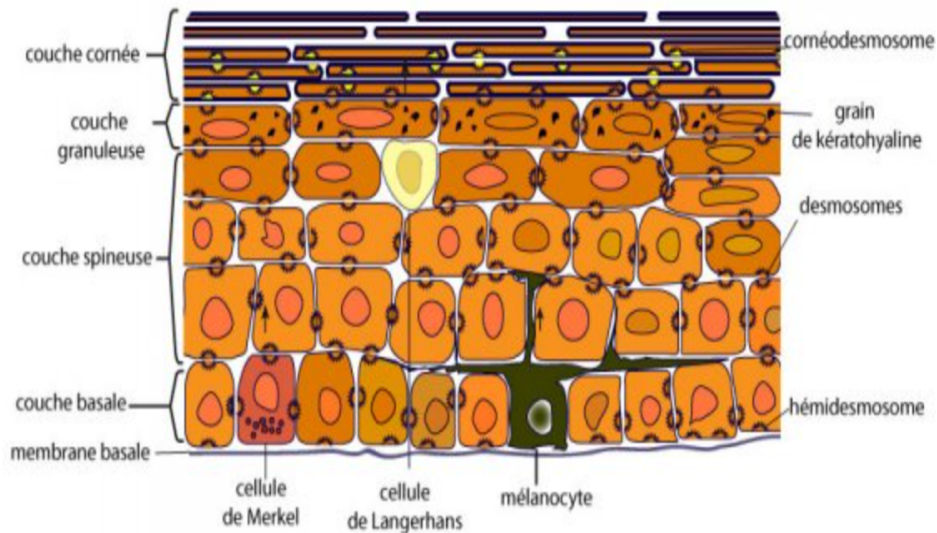


Figure 2 : La stratification de l'épiderme (10)

1.1.2. La couche épineuse ou couche du corps muqueux de malpighi (stratum spinosum)

Il s'agit de la couche la plus épaisse de l'épiderme, composée de 5 à 6 strates de kératinocytes épineux, de plus en plus aplatis de la profondeur vers la surface (*Figure 2*). Ce sont des cellules volumineuses de forme polygonale, présentant un gros noyau rond vésiculeux et clair. Dans le cytoplasme, les tonofilaments de kératine sont présents en plus grande quantité que dans la couche basale. Ces tonofilaments sont à l'origine de la forme irrégulière des cellules, notamment de la présence à leurs extrémités d'extensions cellulaires appelées « épines », qui s'étendent vers l'extérieur. Ces extensions épineuses se caractérisent par la présence de desmosomes (jonctions intercellulaires), en plus grand nombre par rapport à la couche basale, qui assurent la grande cohésion des kératinocytes entre eux et sont en partie responsables de la très grande résistance mécanique de cette couche. Ainsi, le terme « épineux » fait référence à ce modèle d'alignement (5,6,9).

1.1.3. La couche granuleuse (stratum granulosum)

Les kératinocytes granuleux forment 1 à 5 couches de cellules granuleuses aplaties avec un noyau ovale dans lequel la chromatine se raréfie (*Figure 2*). Dans le cytoplasme, les organites disparaissent également et les tonofilaments de kératine se répartissent aléatoirement, sans orientation préférentielle (perte du caractère épineux).

On retrouve deux sortes de granulations :

- Les granules de kératohyaline, qui remplissent le cytoplasme. Elles sont volumineuses, basophiles, irrégulières et dépourvues de membrane externe limitante. Elles contiennent la profilaggrine, qui se transformera en filaggrine dans la couche cornée.
- Les corps lamellaires d'Odland ou kératinosomes, petits granules lipidiques qui sont entourés d'une double membrane et qui prennent naissance dans l'appareil de Golgi. Dans la couche cornée, le contenu lipidique des corps lamellaires sera déversé dans l'espace extracellulaire.

La différenciation des kératinocytes épineux en kératinocytes granuleux est notamment contrôlée par l'augmentation de la concentration extracellulaire en calcium. Il existe en effet un gradient calcique au sein de l'épiderme, avec une concentration relativement faible dans les couches basales et épineuses, et élevée dans la couche granuleuse (représentée en rouge dans la *Figure 3*). Le calcium est indispensable pour la synthèse des protéines de l'épiderme, l'adhésion intercellulaire, et la différenciation épidermique (4–6).

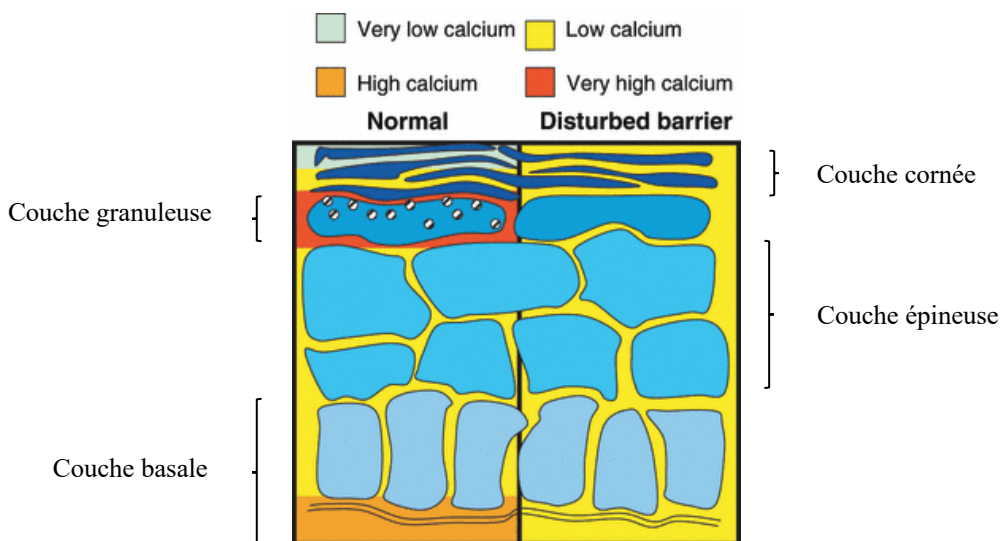


Figure 3 : Le gradient calcique de l'épiderme (11)

1.1.4. La couche claire (*stratum lucidum*)

Considérée comme une subdivision de la couche cornée, cette fine couche ne s'observe que dans la peau très épaisse. Elle se compose de plusieurs assises de cellules translucides d'aspect homogène, extrêmement plates, hautement réfractives et constituées d'éléidine qui est un produit de transformation de la kératohyaline. Les noyaux sont rarement observés et les membranes cellulaires sont épaisses (5,6,9).

1.1.5. La couche cornée (*stratum corneum*)

La couche cornée se divise en 4 à 20 strates de cellules squameuses plates anucléées complètement kératinisées (*Figure 2*). Les kératinocytes, cellules nucléés et viables, deviennent en effet des cornéocytes, cellules anucléées et mortes : elles perdent leur noyau et leurs organites cytoplasmiques. Les cornéocytes aplatis sont remplis de filaments de kératine enrobés dans une matrice dense constituée de filaggrine (provenant des granules de kératohyaline), et sont entourés de lipides intercellulaires (provenant des corps lamellaires d'Odland). Chaque cornéocyte provient d'un kératinocyte en prolifération active dans les couches inférieures de l'épiderme (4,5,12).

Deux sous-couches sont distinguées au sein de la couche cornée :

- La couche compacte (*stratum compactum*), formée de cellules kératinisées hautement soudées, faisant suite à la couche granuleuse. Les desmosomes sont remplacés par des structures simplifiées, les cornéodesmosomes, qui continuent d'assurer la cohésion intercellulaire.
 - La couche desquamante (*stratum disjonctum*), en surface et au niveau de laquelle se produit la desquamation des cornéocytes, étape finale de la différenciation épidermique.
- (5)

La différenciation terminale épidermique, aboutissant à l'élimination des squames, implique plusieurs modifications au sein du cornéocyte dont la production d'une matrice fibreuse intracornéocytaire, la production des lipides intercellulaires, l'apparition d'une enveloppe cornée, et enfin le processus de desquamation. (5)

a) La production de la matrice fibreuse intracornéocytaire

La matrice fibreuse intracornéocytaire est formée par l'interaction filaggrine-kératine. Au fur et à mesure de leur différenciation et migration à travers les différentes couches de l'épiderme, les kératinocytes accumulent une quantité croissante de filaments de kératine dans leur cytoplasme. Parallèlement dans la couche granuleuse, les kératinocytes produisent une protéine précurseur de la filaggrine : la profilaggrine. La profilaggrine est une protéine de grande taille, supérieure à 500 kilodalton, composée de 10 à 12 sous-unités monomériques de filaggrine. Elle est synthétisée dans les granules de kératohyaline des kératinocytes granuleux puis phosphorylée. Au cours de la transition entre kératinocytes granuleux et cornéocytes, la profilaggrine est déversée dans le cytoplasme, déphosphorylée, et clivée par protéolyse en monomères de filaggrine, qui s'associent ensuite aux filaments de kératine pour former la matrice fibreuse intracornéocytaire (*Figure 4*). La filaggrine, comme son nom l'indique, permet l'agrégation des filaments de kératine en un réseau hautement ordonné et favorise l'effondrement de la cellule en une forme aplatie, caractéristique des cornéocytes. Ensemble, les kératines et la filaggrine constituent 80 à 90% de la masse protéique de l'épiderme des mammifères. A posteriori, les sous-unités monomériques de filaggrine sont disséminées, aboutissant à leur libération par perte d'affinité envers la kératine puis à la formation par protéolyse des acides aminés du Facteur Naturel d'Hydratation, qui sera appelé par la suite NMF (Natural Moisturizing Factors) (5,6,11–13).

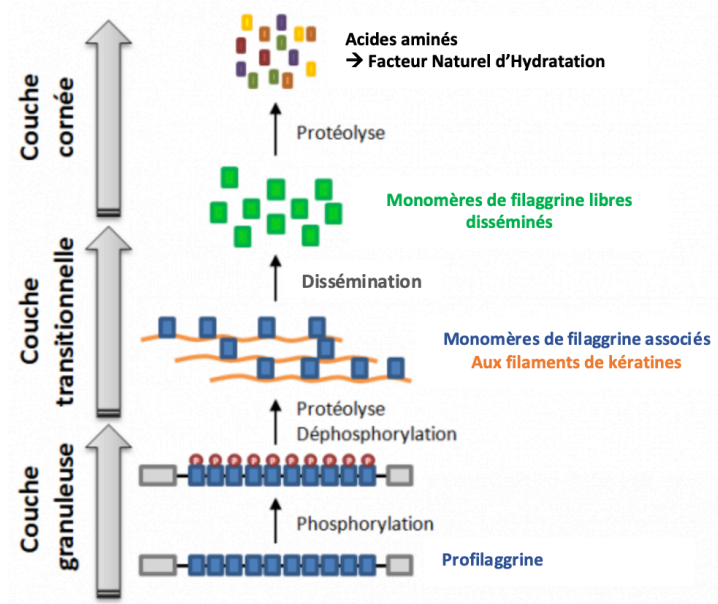


Figure 4 : Processus de synthèse de la filaggrine (13)

b) La production des lipides intercellulaires

La différenciation des cellules granuleuses en cornéocytes est accompagnée d'une importante activité du métabolisme lipidique permettant d'élaborer une barrière imperméable ressemblant à un mur dont les briques seraient les cornéocytes aplatis remplis de kératine et les lipides intercellulaires seraient le ciment. Ces lipides sont synthétisés dans les kératinocytes granuleux à partir des produits intermédiaires du métabolisme ou à partir d'acides gras essentiels apportés de l'extérieur. Ils sont stockés dans les corps lamellaires d'Odland (ou kératinosomes) et déversés dans l'espace extra-cellulaire de la couche cornée par exocytose. Les principaux lipides de la couche cornée sont les céramides (composants lipidiques majeurs représentant environ 50% des lipides de l'épiderme), le cholestérol (25%) et les acides gras libres (10 à 15%). Les lipides sont ensuite arrangés en lamelles/feuilletés parallèles entre eux, superposés les uns aux autres, et placés parallèlement à la surface des cornéocytes. Cette composition et organisation de la couche cornée semblent spécifiquement adaptées pour souder les cornéocytes entre eux et créer une barrière hydrophobe limitant la pénétration de molécules étrangères et empêchant les pertes en eau. Toutefois, l'imperméabilité n'est pas totale, on note la présence d'une perte insensible en eau, permettant le maintien d'un gradient hydrique physiologique (4,5,11,13).

c) La formation de l'enveloppe cornée

L'enveloppe cornée, formée par un processus nommé « cornéification », est une coque rigide et résistante composée de deux parties : une enveloppe protéique majoritaire se situant à la face interne des cornéocytes, et une enveloppe lipidique se situant sur la face externe côté extra-cellulaire. Au niveau interne, l'enveloppe protéique constitue un véritable squelette pour les cornéocytes. Elle se compose majoritairement de Loricrine, qui donne naissance à des enveloppes de type rigide, et qui se lie aux composants de la matrice fibreuse intracornéocytaire, dont les kératines. Au niveau externe, l'enveloppe lipidique permet d'ancrer les cornéocytes au ciment lipidique intercornéocytaires. Cette organisation joue un rôle dans la rigidité des cornéocytes, ainsi que dans l'imperméabilité et la grande résistance mécanique de la couche cornée (5,11).

d) Desquamation et homéostasie épidermique

L'épiderme se régénère continuellement, à partir des CS basales, qui entament ensuite un processus de différenciation parallèlement à leur migration vers la surface. Parmi les principales étapes de différenciation évoquées jusqu'à présent, on retrouve la kératinisation (augmentation croissante de kératine), la production de la matrice fibreuse intra-cornéocytaire, la production des lipides inter-cellulaires, et la formation de l'enveloppe cornée. Les kératinocytes, nucléés et viables de la couche basale à la couche granuleuse, se transforment peu à peu pour devenir des cornéocytes, cellules squameuses anucléées de la couche cornée, dont la structure est spécifiquement conçue pour créer une barrière cutanée optimale. L'étape finale de la différenciation épidermique est le processus de desquamation qui consiste en la libération des cornéocytes de la couche desquamante, ou plus communément « l'élimination des cellules mortes ». Elle met en jeu d'une part la déstructuration de l'enveloppe cornée, et d'autre part la dégradation enzymatique des cornéodesmosomes impliqués dans la cohésion intercellulaire (notamment par l'activité de certaines enzymes déclenchée par un potentiel hydrogène (pH) abaissé près de la surface) (4,5,9,10). Les processus de prolifération/différenciation et desquamation sont en équilibre constant : c'est le renouvellement épidermique, aussi appelé homéostasie épidermique. Chaque cornéocyte desquamé est remplacé par un kératinocyte nouvellement synthétisé au niveau de la couche basale : la desquamation permet donc de compenser la prolifération ininterrompue des CS afin de maintenir l'homéostasie épidermique. L'épiderme humain normal met 30 à 45 jours pour se renouveler dans sa totalité, à savoir pour qu'un kératinocyte se divise, migre dans l'épiderme parallèlement à sa différenciation, et desquame au niveau de la couche cornée (4,5).

1.2. LES CELLULES DE L'EPIDERME

1.2.1. Les kératinocytes producteurs de kératine

Les kératinocytes (du grec « *kéras* » signifiant « corne ») sont les cellules prédominantes de l'épiderme, qui représentent plus de 80% de la population cellulaire de ce dernier. Leur spécificité est leur capacité à se différencier selon un processus appelé kératinisation, par lequel ils synthétisent les kératines. Les kératines sont des protéines structurelles fibreuses du cytosquelette, insolubles dans l'eau, appartenant à la famille des protéines des filaments intermédiaires. Elles représentent environ 85% des protéines totales de la couche cornée. Chez

les mammifères, on distingue deux familles prédominantes : les kératines épithéliales ou cytokératines qui sont des kératines molles, et les kératines qui structurent les poils et les cheveux, ou exokératines qui sont des kératines dures. Elles s'assemblent en tonofilaments de 10 nanomètres de diamètre qui peuvent se juxtaposer pour former de vrais câbles reliant l'enveloppe nucléaire des cellules à leur membrane cytoplasmique. Au sein des cornéocytes, les filaments de kératines sont alignés en un réseau hautement ordonné et condensés grâce à des interactions avec la filaggrine. Cela favorise l'aspect aplatie des cornéocytes au sein de la structure « brique et ciment », indispensable au rôle de barrière de l'épiderme. Les kératines forment donc un réseau protéique filamenteux qui assure la grande résistance et la fonction de protection de la peau à l'égard des frictions mécaniques auxquelles elle est soumise. Elles assurent un rôle structural indispensable à la cohésion et à l'intégrité de l'épiderme, nécessaire à la protection de la peau et des éléments sous-jacents (4,5,13).

1.2.2. Les mélanocytes producteurs de mélanine

Les mélanocytes (du grec « melas » signifiant « noir ») représentent le deuxième type cellulaire le plus abondant de l'épiderme. Ils se situent dans la couche basale et les follicules pileux. Il est dénombré environ 2000 mélanocytes par millimètre carré (mm²) au niveau du visage (zone photo-exposée), et 1000 à 1500 mélanocytes par mm² sur les autres parties du corps. Ce sont des cellules dendritiques, dont la caractéristique principale est la synthèse de mélanine selon le processus de mélanogénèse qui permet :

- La production de mélanine via la tyrosinase, enzyme clé de la mélanogénèse.
- Son stockage dans des granules appelés mélanosomes, organites intracellulaires spécifiques aux mélanocytes. La synthèse de mélanine s'effectue également dans ces organites.
- Le transfert des mélanosomes vers le cytoplasme des kératinocytes, via les dendrites des mélanocytes. Un mélanocyte diffuse la mélanine qu'il produit à en moyenne 36 kératinocytes adjacents.

La mélanine est un pigment possédant deux caractéristiques principales. Elle définit un trait phénotypique important en déterminant la pigmentation de la peau, mais aussi des cheveux et des poils. Il existe deux principaux types de mélanine : la phéomélanine jaune/rouge et

l'eumélanine brune/noire. Le degré de production de ces deux pigments se manifeste par le « phénotype » de la peau (couleur et facilité de bronzage). Deuxièmement, elle assure un rôle essentiel de photoprotection face aux effets néfastes des rayonnements ultraviolets (UV). En effet, la mélanine a la capacité d'absorber les rayons UV nocifs, et de protéger ainsi les noyaux des cellules dont l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) est sensible à ce type de rayonnement. Le rayonnement UV est le principal stimulus de la pigmentation induite ou acquise, plus connue sous le nom de « bronzage », qui résulte en une augmentation du taux de mélanine épidermique, en particulier l'eumélanine, assurant une photoprotection. Même si les rayonnements UV sont responsables du bronzage, ils sont également associés au vieillissement prématuré de la peau avec des lésions pigmentaires et un possible développement de tumeurs cutanées (4–6,14–16).

1.2.3. Les cellules de Langerhans présentatrices d'antigènes

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques mobiles du système immunitaire de la peau, dont le rôle est de défendre rapidement l'organisme face aux agressions extérieures, au vu de leur localisation épidermique, à l'interface avec l'environnement. Elles ne constituent que 2 à 5% de la population cellulaire de l'épiderme, mais couvrent la totalité de ce dernier (elles sont en revanche très rares dans la couche basale) par l'intermédiaire de fins prolongements qui leurs permettent d'être en contact avec de nombreux kératinocytes. D'origine hématopoïétique, elles sont néanmoins autonomes et capables de s'auto-renouveler localement. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes initiateuses de la réponse immunitaire, spécialisées dans la capture, le transport et la présentation des antigènes aux lymphocytes T des ganglions lymphatiques (5,6,17).

1.2.4. Les cellules de Merkel et la perception tactile

Les cellules de Merkel sont d'origine épidermique et/ou nerveuse, leur origine étant soumise à controverse. Elles représentent la population cellulaire minoritaire de l'épiderme (0,5 à 5%), variable selon l'âge et la localisation anatomique. Elles sont localisées dans sa couche basale avec une distribution corporelle irrégulière : elles sont très présentes au niveau des doigts, des lèvres, des paumes des mains, des plantes des pieds, ... Ce sont des mécanorécepteurs sensoriels intra-épidermiques responsables de la sensation tactile fine. Grâce à leurs microvillosités se projetant entre les kératinocytes adjacents, elles détectent les moindres vibrations et

déformations localisées, et les traduisent en signaux nerveux en les transmettant aux fibres nerveuses via la libération de neuromédiateurs. Parmi les neuromédiateurs sécrétés, on retrouve le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), le CGRP (Calcitonine Gene Related Peptide), la sérotonine, la Substance P, la Somatostatine, la Neurotensine, les Endorphines, ... (5,6,9,18).

2. LE DERME

Le derme est un tissu conjonctif fibreux et élastique, bordé par l'épiderme en superficie avec lequel il est séparé par la Jonction Dermo-Epidermique (JDE), et l'hypoderme en profondeur avec lequel il ne présente pas de limite franche. Contrairement à l'épiderme qui se compose d'une multitude de kératinocytes qui ne laissent que peu de place à un environnement extracellulaire, le derme se compose majoritairement de composants acellulaires (fibres, glycoprotéines de structure, substance fondamentale), regroupés au sein de la Matrice Extracellulaire (MEC), produite par les fibroblastes qui sont les principales cellules du derme. Comparé à un tissu dense, il constitue le support solide de la peau : il présente une fonction de remplissage et confère à la peau sa résistance mécanique face aux forces de pression et de traction. Il est d'ailleurs plus épais que l'épiderme, son épaisseur moyenne étant de 1 à 2 millimètres (mm). Elle est supérieure au niveau des zones palmoplantaires (3 à 4 mm) et plus fine au niveau des paupières (0,6 mm). Compact et souple à la fois, il offre un bon soutien mécanique et nutritif à l'épiderme : il renferme le système vasculaire de la peau, contrairement à l'épiderme qui n'en possède pas, et constitue le sol d'implantation des annexes cutanées (5,6,19,20).

2.1. LES DIFFERENTES ZONES DU DERME

Le derme se divise en deux zones (*Figure 5*), le derme papillaire (en superficie) et le derme réticulaire (en profondeur), qui se distinguent par la composition et l'organisation de leur MEC.

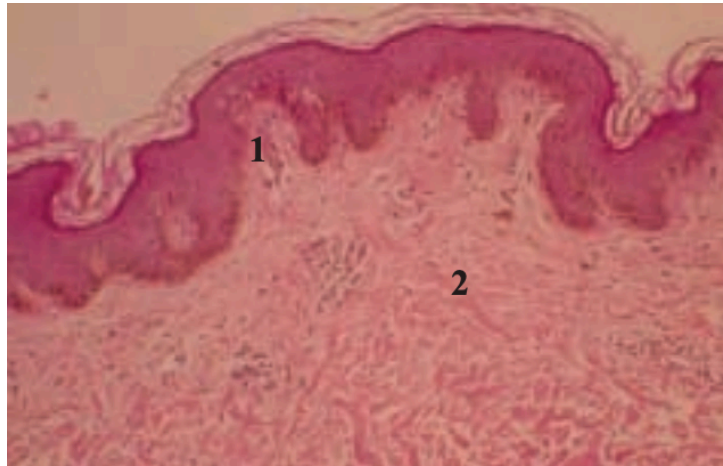


Figure 5 : Coupe histologique du derme (1=derme papillaire ; 2=partie supérieure du derme réticulaire) (21)

2.1.1. Le derme papillaire

Le derme papillaire est une fine couche de tissu conjonctif lâche. Situé sous la JDE, il est formé par les papilles dermiques et le tissu immédiatement sous-jacent et est très vascularisé : c'est dans cette partie du derme que s'opèrent les échanges nutritifs avec les couches profondes de l'épiderme. Il est formé en proportions équivalentes de fibres, cellules, et de substance fondamentale. Les fibres sont des fibres de collagènes de type I et III (le type III étant majoritaire) et des fibres élastiques oxytalanes, toutes orientées perpendiculairement à l'épiderme (5,20,22).

2.1.2. Le derme réticulaire

Le derme réticulaire représente le tissu conjonctif dense, situé sous le derme papillaire et en contact direct avec l'hypoderme. Plus épais, il constitue la majeure partie du derme, également vascularisé. Il se compose de fibres de collagènes de type I et III, mais cette fois-ci le type I devient majoritaire par rapport au derme papillaire. Ces fibres sont plus épaisses et s'entrecroisent avec les fibres élastiques matures, dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée. En se rapprochant de l'hypoderme, les cellules sont moins nombreuses, au profit des structures fibreuses qui deviennent plus abondantes et plus volumineuses. Entre le derme papillaire et réticulaire, les fibres de collagène sont de diamètre moyen et les fibres élastiques sont des fibres d'élaunine (5,20,22).

2.2. LES CELLULES DU DERME

Deux types de cellules sont retrouvées au sein du derme. Les premières sont des cellules résidentes représentées par les fibroblastes et leurs dérivés (fibrocytes, myofibroblastes). Les secondes sont des cellules mobiles immunitaires d'origine hématopoïétique (mastocytes, macrophages, cellules dendritiques dermiques, lymphocytes et en faible proportion dans les conditions physiologiques plasmocytes et granulocytes) (20).

2.2.1. Les fibroblastes et leurs dérivés

Les fibroblastes constituent la principale population cellulaire du derme, plus actifs et nombreux dans le derme papillaire. Le terme de fibroblastes désigne des cellules jeunes et actives qui prolifèrent sur place. Ce sont des cellules allongées de forme étoilée. Leur noyau est ovalaire, allongé dans le grand axe de la cellule. Leur forme étoilée caractéristique est directement liée à leur environnement tridimensionnel : chaque fibroblaste présente plusieurs longs et fins prolongements cytoplasmiques, qui s'unissent avec ceux des fibroblastes alentours de telle sorte qu'ils forment entre eux un véritable réseau à travers le derme (*Figure 6*) (20).

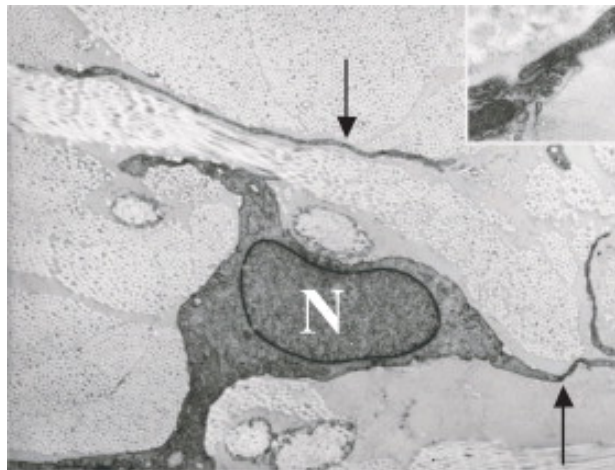


Figure 6 : Fibroblaste en microscopie électronique à transmission (flèche = prolongements cytoplasmiques et jonctions avec les prolongements des fibroblastes voisins ; N = noyau) (20)

Les fibroblastes sont obligatoirement présents dans tous les tissus conjonctifs puisqu'ils en produisent tous les constituants et contrôlent leur renouvellement : ils sont responsables de la synthèse, de l'entretien, de la dégradation, et de la réorganisation de l'ensemble du matériel extra-cellulaire (collagènes, élastine, substance fondamentale, glycoprotéines de structure). Ils sécrètent en effet des protéases capables de dégrader les composants de la MEC et ont

également une activité de phagocytose des fibres (fibroclasié). Ce sont des cellules mécanosensibles : elles répondent selon le type de force cutanée détectée (tension, compression...), son amplitude, sa durée, par une augmentation de synthèse des composants de la MEC ou au contraire par une dégradation. Le maintien de la MEC est donc assuré par un équilibre constant entre synthèse et dégradation de ses constituants par les fibroblastes. Au repos, les fibroblastes se transforment en fibrocytes, moins actifs mais pouvant être réactivés sur demande. A l'inverse, lors des phénomènes de cicatrisation, leur activité est particulièrement intense et ils se différencient en myofibroblastes (5,19,20).

2.2.2. Les cellules immunitaires

Plusieurs types de cellules immunitaires cohabitent au sein du derme. Les cellules dendritiques sont de très puissantes cellules présentatrices d'antigène qui constituent la deuxième ligne de défense après les cellules de Langherans épidermiques. Les macrophages interviennent dans la phagocytose des pathogènes et débris cellulaires. On retrouve également des mastocytes, lymphocytes T, ... (20,22).

2.3. LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

La MEC assure un rôle essentiel dans la structure et la cohésion du derme. Dans la peau adulte, elle est majoritairement représentée par le réseau de collagène. Avec les fibres élastiques, ils représentent les composants fibreux. On retrouve également des glycoprotéines de structure, et une substance fondamentale composée de protéoglycanes, de glycosaminoglycanes (GAG), et d'eau (1).

2.3.1. Les composants fibreux

a) Le collagène

Protéine la plus abondante du corps humain, du règne animal, et de la peau, le collagène représente plus de 75% du poids sec de cette dernière, et environ 80% de ses protéines. Il s'agit d'une protéine fibreuse synthétisée par les fibroblastes et rencontrée dans le milieu extracellulaire de la plupart des tissus conjonctifs. Inextensible, la fonction principale des fibres de collagène est de stocker les forces de tension. Elles donnent à la peau son épaisseur et sa

résistance face aux forces de pression et de traction : à poids égal, une fibre de collagène est plus résistante que l'acier (5,19,23).

Les molécules de collagène sont sécrétées par les fibroblastes dans le milieu extracellulaire sous forme de pro-collagène, une structure hélicoïdale en triple hélice (trois chaînes alpha) comportant deux pro-peptides supplémentaires à ses extrémités N et C-terminales. Dans la MEC, les propeptides sont éliminés par clivage pour donner le tropocollagène, toujours avec une structure en triple hélice. Les molécules de tropocollagène s'associent ensuite entre elles pour former des faisceaux de fibres de collagène de plusieurs micromètres de diamètre à travers le derme (*Figure 7*). Les molécules de collagène forment une très grande superfamille. Il en existe environ 19 types, numérotés de I à XIX, et différenciés par leur morphologie, leurs propriétés physiques, et leur composition en acides aminés. Le derme adulte contient majoritairement des collagènes fibrillaires à striation périodique. En effet, la charpente de la matrice dermique est principalement constituée de collagène I (environ 80%), de collagène III (environ 15%) et de collagène V (moins de 5%). Chez l'adulte, le collagène I est environ 6 fois plus abondant que le collagène III, et le rapport collagène I/collagène III augmente avec la profondeur du derme. En réalité, les fibres de collagène sont toujours hétérotypiques, c'est-à-dire formées d'un assemblage d'au moins deux types de collagènes différents, mais les fibres du derme réticulaire contiennent une prédominance de collagène de type I, donnant des fibres épaisses et résistantes, alors que les fibres du derme papillaire contiennent surtout du collagène III, donnant des fibres fines et plus fragiles. Le collagène fibrillaire V minoritaire se situe au cœur de ces fibres et contrôle leur croissance. Les collagènes de types I et III constituent donc le squelette principal qui régit l'organisation et la structure de la matrice dermique. Les collagènes plus minoritaires influencent les caractéristiques de ce réseau, qui peuvent différer selon les localisations intra-tissulaires spécifiques (1,5,20).

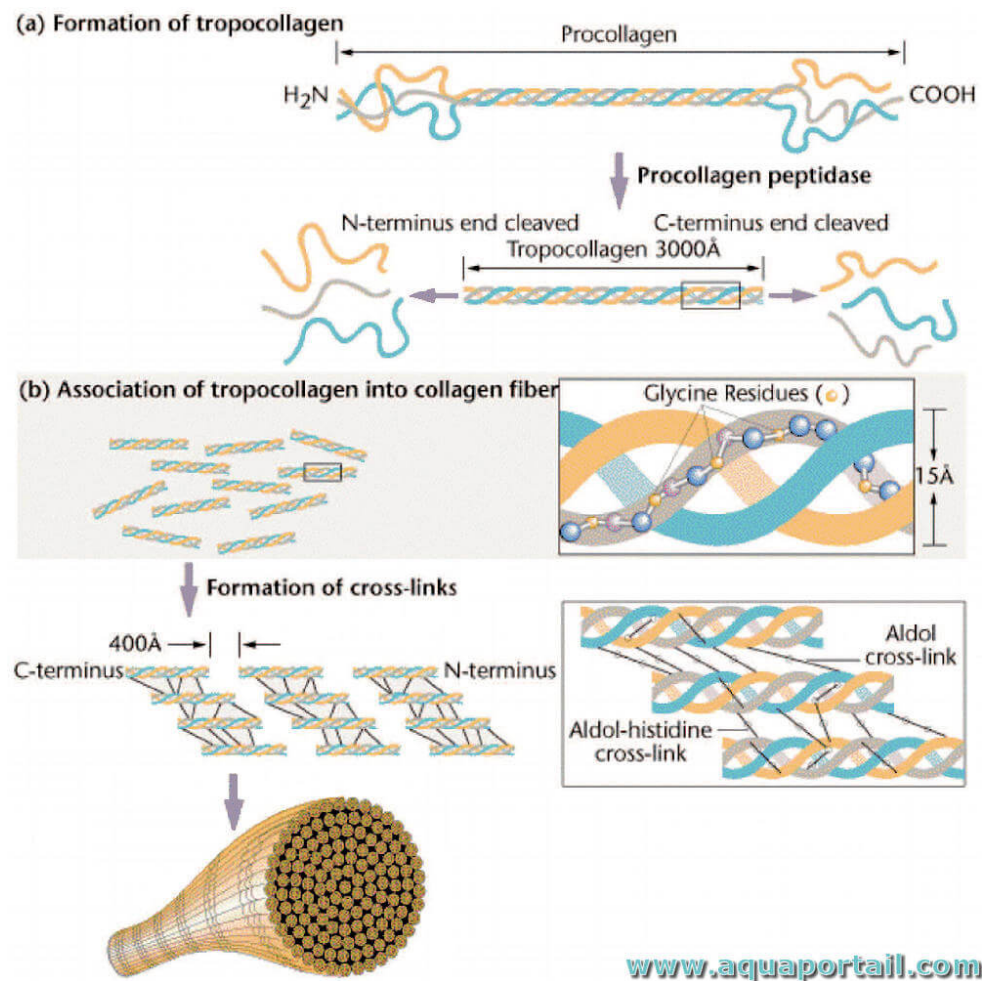


Figure 7 : Étapes de formation des fibres de collagène (24)

La MEC est en perpétuel renouvellement et il existe un équilibre constant entre la synthèse de ses composants par les fibroblastes et leur dégradation par les métalloprotéases matricielles (MMP, pour « Matrix MetalloProtease » en anglais). Les MMP sont des enzymes protéolytiques appartenant à la famille des protéases, capables de dégrader les composants de la MEC. Elles sont principalement produites par les kératinocytes épidermiques et les fibroblastes dermiques, et en plus faible quantité par les cellules endothéliales et immunitaires. Réparties en 6 catégories, elles peuvent dégrader à elles toutes l'ensemble des composants de la MEC. On retrouve :

- Les collagénases : MMP-1, MMP-8, MMP-13.
- Les gélatinases : MMP-2, MMP-9.
- Les stromélysines : MMP-3, MMP-10, MMP-11, MMP-12.
- Les matrilysines : MMP-7, MMP-26.
- Les MMP de type membrane : MMP-14, MMP-15, MMP-16.
- Les autres MMP.

La MMP-1 est la principale protéase responsable de la fragmentation des fibres de collagène de types I et III. Afin de réguler l'activité excessive des MMP et la dégradation abusive de la MEC, les fibroblastes synthétisent également des inhibiteurs endogènes spécifiques des métalloprotéinases (TIMP, pour « Tissue Inhibitors of Matrix Metalloprotease » en anglais) (19,20,25).

b) L'élastine

L'élastine est une protéine extensible qui représente 2 à 3% de la peau, contrairement au collagène qui est inextensible et qui est la protéine la plus abondante de la peau. Elle est d'abord synthétisée par les fibroblastes sous forme de tropoélastine. Les monomères de tropoélastine se polymérisent ensuite au sein de la substance fondamentale, via des réticulations par la Lysyl oxydase (LOX), dans le but de former de véritables fibres élastiques, qui comme leur nom l'indique, vont conférer à la peau son élasticité. En effet, contrairement à la plupart des protéines, l'élastine peut adopter diverses conformations en s'allongeant ou en se rétrécissant comme un élastique, un ressort : elle peut être étirée d'environ 120 à 150% et ramener la peau à sa configuration initiale suite à cette déformation. Dans la MEC, elle est principalement dégradée par les gélatinases (MMP-2, MMP-9) mais aussi par les MMP-7 et MMP-12. Cependant, il s'agit d'une protéine très peu renouvelée, très résistante et difficilement dégradable, avec une demi-vie estimée à 70 ans : elle accumule donc des dommages au fil du temps (5,19,20,26).

Comme observé pour le réseau de collagène, l'organisation des fibres élastiques diffère selon les sous-localisations spécifiques du derme (*Figure 8*). Il existe trois sortes de fibres élastiques, différenciées par leur contenu en élastine et en microfibrilles (notamment la fibrilline 1, qui en est le principal composant). Le rapport fibrilline/élastine est donc le principal paramètre distinguant le derme superficiel et le derme profond :

- Les fibres oxytalanes se situent dans le derme papillaire superficiel au niveau duquel elles forment des arborisations perpendiculaires à la JDE qui s'intercalent au niveau des papilles dermiques. Elles sont fines et principalement constituées de microfibrilles, l'élastine étant quasiment absente de ces fibres.
- Les fibres d'élaunine forment un plexus à la jonction entre le derme papillaire et réticulaire, parallèle à la surface cutanée. Elles sont anastomosées avec les fibres oxytalanes du derme papillaire et les fibres élastiques matures du derme réticulaire. Ce sont des fibres élastiques

immatures, plus courtes et moins larges que les fibres élastiques matures, avec une composante fibrillaire prédominant sur la composante élastique, même si l'élastine et la fibrilline sont présentes en quantité relativement similaire.

- Les fibres élastiques matures apparaissent au niveau du derme réticulaire profond comme des faisceaux ondulés, entre les fibres de collagène. Elles sont épaisses et parallèles à l'épiderme. Elles sont essentiellement composées d'élastine (1,19,20).

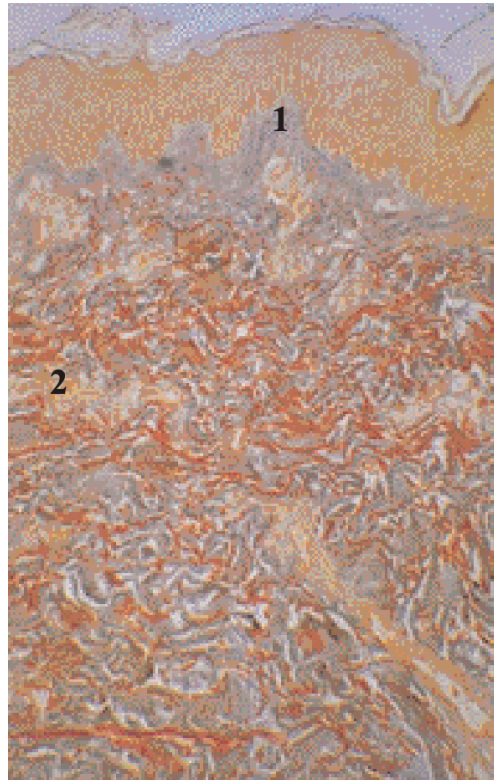


Figure 8 : Apparence des fibres élastiques en microscopie optique selon la localisation du derme (1=fibres oxytalanes (non matures et non visibles) du derme papillaire ; 2=fibres élastiques matures rouge du derme réticulaire) (21)

Ce sont les maladies génétiques affectant la formation des fibres élastiques qui ont permis de mieux comprendre les rôles respectifs de l'élastine et des microfibrilles. Dans les cutis laxa héréditaires (mutation sur les gènes codant la tropoélastine) avec une absence de formation d'élastine, les patients ont une perte majeure de l'élasticité de leur peau qui est comme trop grande pour eux. Dans les syndromes de Marfan, en rapport avec une mutation sur la fibrilline, affectant la formation des microfibrilles, la perte d'élasticité est minime.

2.3.2. Les glycoprotéines de structure

Les glycoprotéines de structure, ou glycoprotéines d'adhérence, sont synthétisées par les fibroblastes. La plus connue est la fibronectine. Elles sont spécialisées dans les liaisons aux molécules du derme ou aux cellules (fibroblaste). Elles permettent donc d'ancrer les divers composants de la MEC (collagènes, élastine, protéoglycanes, ...) entre eux et avec les fibroblastes, ainsi que de médier les interactions et communication entre ces composants (5,20).

2.3.3. La substance fondamentale

La substance fondamentale se compose de GAG, de Protéoglycanes, et d'eau. Les GAG et les protéoglycanes sont des molécules amorphes. Elles ne représentent que 0,2% du poids sec du derme, mais sont capables d'absorber de très grandes quantités d'eau et jouent un rôle dans l'hydratation et la capacité de déformation du derme. La substance fondamentale prend donc l'aspect d'un gel souple hydraté et compressible, servant de support nutritif (circulation de l'eau et des métabolites) et d'ancrage aux cellules et fibres dermiques. Elle présente également un rôle de « remplissage de l'espace », donnant au derme son volume, et lui conférant une grande résistance et malléabilité face aux forces de compression (19,20).

Les GAG sont des polysaccharides linéaires sulfatés composés de la répétition d'unités disaccharidiques de base contenant toujours une hexosamine (glucosamine ou galactosamine) et un autre ose (acide glucuronique, acide iduronique, xylose ou galactose). Les plus communs sont le chondroïtine-sulfate, le dermatane-sulfate, l'héparane-sulfate, le kératane-sulfate, l'héparine, et l'acide hyaluronique (*Figure 9*). Chargées négativement, ce sont des molécules extrêmement hydrophiles capables d'attirer une grande quantité d'eau et d'ions positifs (en particulier le sodium). L'acide hyaluronique est le GAG le plus abondant. Dans le derme, il représente environ 50% (environ 20 grammes (g)) de l'acide hyaluronique total de l'organisme (27). Contrairement aux autres GAG, l'acide hyaluronique n'est pas sulfaté et ne s'associe jamais à une partie protéique pour former des protéoglycanes. C'est une molécule assez simple, formant une grande chaîne non ramifiée, composée de 2 000 à 25 000 unités disaccharidiques (acide glucuronique + N-acétyl glucosamine). Il est synthétisé par les fibroblastes au niveau de la face interne de leur membrane plasmique puis excrété dans la MEC dans laquelle il est dégradé par des hyaluronidases. L'acide hyaluronique est la molécule hygroscopique pas

excellence, capable d'attirer de très grandes quantités d'eau et d'occuper un volume significatif au sein de la MEC. Son intérêt repose sur ses propriétés viscoélastiques (capacité à la déformation) ainsi que sa capacité à attirer et retenir l'eau. Il constitue un excellent matériau de comblement capable de s'infiltrer dans la MEC et d'occuper des volumes importants : lors de compressions, l'eau est chassée, permettant la contraction et déformation de la molécule qui reprend rapidement son volume et sa forme initiale lors de la décompression du fait de sa force de gonflement et de sa capacité de rétention d'eau. Cette propriété donne résilience et malléabilité à la MEC (1,5,19,20,27).

Les protéoglycanes sont des glycoprotéines. Ce sont des GAG sulfatés greffés par liaisons covalentes à un axe protéique dénommé protéine centrale ou protéine cœur (*Figure 9*). Contrairement à l'acide hyaluronique, la synthèse de l'axe protéique et la fixation des GAG se fait entièrement en intracellulaire à l'intérieur des fibroblastes. Les principaux protéoglycanes de la substance fondamentale sont la Décorine, le Perlécan et le Versican. Ils sont essentiels au maintien de la résistance mécanique de la peau (19,20).

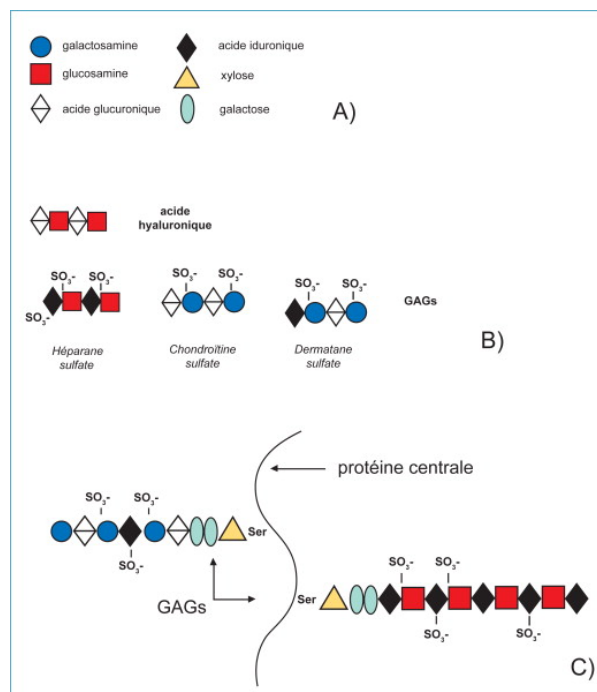


Figure 9 : Les composants de la substance fondamentale (A et B : représentation des saccharides et disaccharides de base des GAG, C : représentation d'un protéoglycane) (20)

3. L'HYPODERME

Couche la plus profonde de la peau et la plus épaisse (jusqu'à 3 centimètres d'épaisseur au niveau de l'abdomen), l'hypoderme constitue une couche de graisse de réserve, située sous le derme papillaire : le tissu adipeux blanc sous-cutané. Il est rattaché au derme par des expansions de fibres de collagène et d'élastine, créant une limite floue entre ces deux tissus contrairement à la JDE qui délimite de manière précise le derme de l'épiderme. Il enveloppe la totalité du corps mais son épaisseur varie selon le sexe, l'état nutritionnel, et la localisation anatomique. Par exemple, il est plus mince au niveau du front, plus épais au niveau des fesses, et les paupières n'en possèdent pas. Il représente en moyenne 15 à 20% du poids corporel d'un individu. Il se compose d'adipocytes matures (ou cellules graisseuses), principales cellules de l'hypoderme chargées en triglycérides, qui se regroupent sous forme de lobules adipeux. Il contient également quelques appendices cutanés comme les follicules pileux, les neurones sensoriels, et les vaisseaux sanguins. L'hypoderme est le plus grand réservoir énergétique de l'organisme avec un rôle dans le métabolisme et le stockage de l'énergie. Il joue également le rôle d'isolant thermique et mécanique, en étant notamment un amortisseur en cas de choc. Il sépare la peau des tissus sous-jacents. Globalement, le derme et l'hypoderme sont les barrières cutanées les plus efficaces contre les agressions traumatiques et thermiques (4-6,8,9,20).

4. LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE (JDE)

La JDE, aussi appelée membrane basale, joue le rôle de barrière physique séparant l'épiderme du derme. Elle se compose majoritairement des collagènes de types IV et VII. Le collagène IV est un élément structurel qui confère sa force et sa rigidité naturelles à la JDE. Il s'organise sous forme de plaques d'ancrage, desquelles sont émises des fibres d'ancrage composées de collagène VII et orientées vers le derme. Cela permet d'ancrer à la fois les fibres de collagènes dermiques de types I et III via les fibres d'ancrage ainsi que les filaments de kératine des kératinocytes épidermiques via les hémidesmosomes et les plaques d'ancrage. Élaborée à la fois par les kératinocytes épidermiques basaux et les fibroblastes dermiques, la JDE se caractérise par des interdigitations inégales perpendiculaires à la surface cutanée, à l'origine de son aspect ondulé. Le motif se présente sous forme de crêtes épidermiques et de papilles dermiques, ces dernières étant les projections du derme qui s'imbriquent dans l'épiderme, entre

les crêtes épidermiques. En tant qu'interface stabilisante et dynamique, la JDE présente de nombreux rôles, énumérés ci-après :

- Support physique et mécanique dans l'adhésion de l'épiderme au derme.
- Barrière sélective contrôlant les échanges entre les deux compartiments : son aspect ondulé permet d'augmenter considérablement la surface de contact et d'échange entre les deux tissus : elle permet la diffusion contrôlée des nutriments et diverses molécules provenant des vaisseaux sanguins présents dans le derme jusqu'à l'épiderme.
- Rôle dans la polarité de l'épiderme : elle offre également une matrice d'ancrage pour les cellules de la couche basale de l'épiderme, ce qui lui confère un rôle dans la polarité de cette couche et la régulation du renouvellement épidermique.
- Rôle majeur dans la cicatrisation : elle contrôle le comportement et la migration cellulaire au cours du développement et lors des remaniements tissulaires comme la cicatrisation (4–6,20,28).

5. LA VASCULARISATION CUTANEE

Les vaisseaux cutanés représentent environ 9% du volume vasculaire total de l'organisme. Trois plexus sanguins majeurs nourrissent la peau : le plexus vasculaire hypodermique, le plexus vasculaire profond et le plexus vasculaire superficiel (sous-papillaire). Le premier se situe dans l'hypoderme profond, il vascularise les lobules graisseux ainsi que ses annexes (glandes sudoripares et follicules pileux). Le deuxième se situe entre l'hypoderme et le derme, et le troisième se situe entre les couches réticulaire et papillaire du derme (*Figure 10*). Ces trois plexus, parallèles à la surface cutanée, sont reliés par des artères et artérioles montantes, qui donnent des collatérales destinées à vasculariser l'ensemble des tissus. A partir du plexus superficiel, les artérioles se sub-divisent pour former le système papillaire, correspondant à un vaste réseau de capillaires montant jusqu'aux papilles dermiques de la JDE. Ainsi, seuls le derme et l'hypoderme sont vascularisés. L'épiderme quant à lui n'est pas vascularisé et se nourrit indirectement à partir du plexus dermique superficiel (sous-papillaire) et des papilles dermiques de la JDE. La microcirculation cutanée participe à de nombreuses fonctions dont voici quelques exemples :

- La nutrition et l'oxygénation des trois tissus et des annexes cutanées.
- Le maintien de la pression artérielle.
- La thermorégulation par régulation du flux sanguin.

- Le drainage et l'élimination des déchets, via le système lymphatique qui nettoie notamment la peau des produits de dégradation des cellules, protéines, ...
- La défense/réponse immunitaire, via le système lymphatique qui permet de transporter les antigènes et les cellules immunitaires (comme les cellules de Langherans épidermiques vues précédemment) jusqu'aux ganglions lymphatiques (5,6,9,20,29).

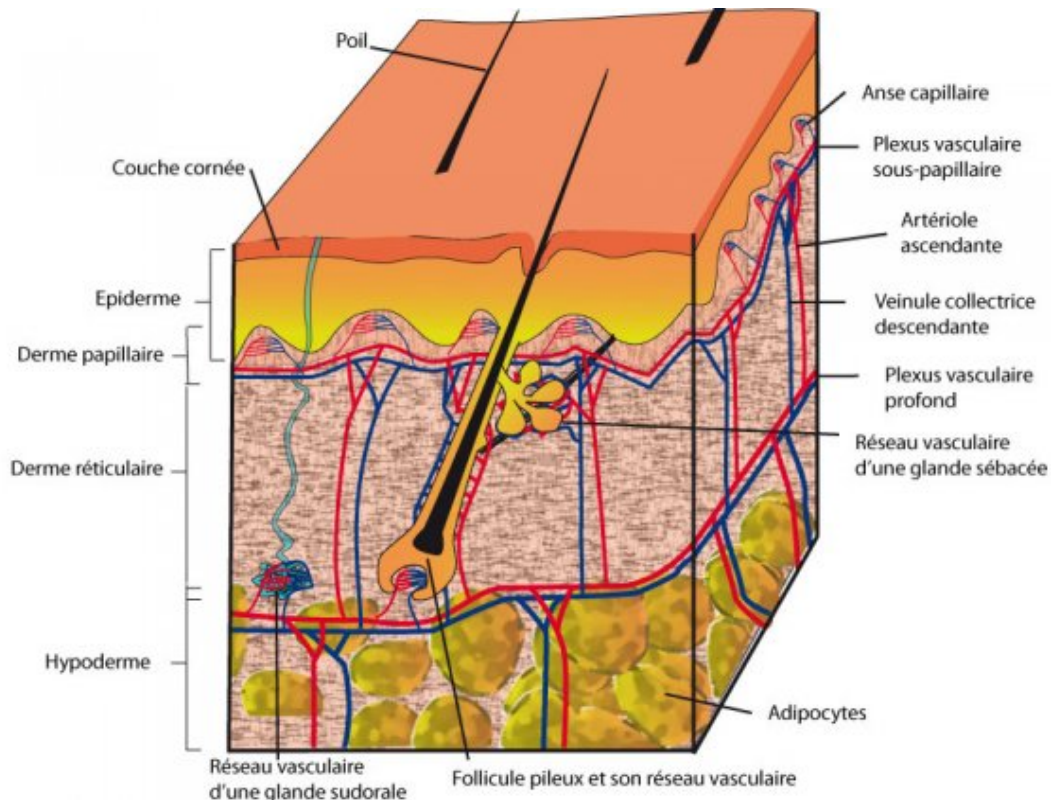


Figure 10 : La microcirculation cutanée (29)

6. L'INNERVATION SENSORIELLE CUTANEE

La peau appartient au système somesthésique : on parle de sensibilité cutanée somatique extéroceptive. Il s'agit d'un organe sensoriel majeur, siège de la perception d'une multitude de stimuli provenant de l'environnement extérieur. Les sensations sont élaborées à partir des informations fournies par les récepteurs sensoriels puis relayées au cerveau par un réseau de fibres nerveuses, permettant ainsi défense et adaptation face au milieu environnant. Les trois compartiments cutanés (hypoderme, derme, épiderme sauf la couche cornée) sont innervés. Ces

récepteurs peuvent être des récepteurs mécaniques (transmettant la sensibilité à la pression, à la vibration, et la sensibilité fine épicrotique ou tact), des thermorécepteurs (transmettant la sensibilité au chaud et au froid), et des nocicepteurs (transmettant la sensibilité à la douleur). Ils peuvent également être des terminaisons nerveuses libres. Parmi elles, on retrouve les disques de Merkel (sensibles à la pression et localisés dans l'épiderme), les corpuscules de Meissner (récepteurs du tact localisés dans le derme), les corpuscules de Pacini (sensibles aux vibrations et localisés dans le derme), et les corpuscules de Ruffini (sensibles à la pression et localisés dans le derme). Ils sont répartis à différents niveaux de la peau, en surface ou plus en profondeur dans celle-ci (*Figure 11*). Leur répartition et leur densité varie suivant les régions du corps et le type de peau (glabre ou poilue) (5,6,30).

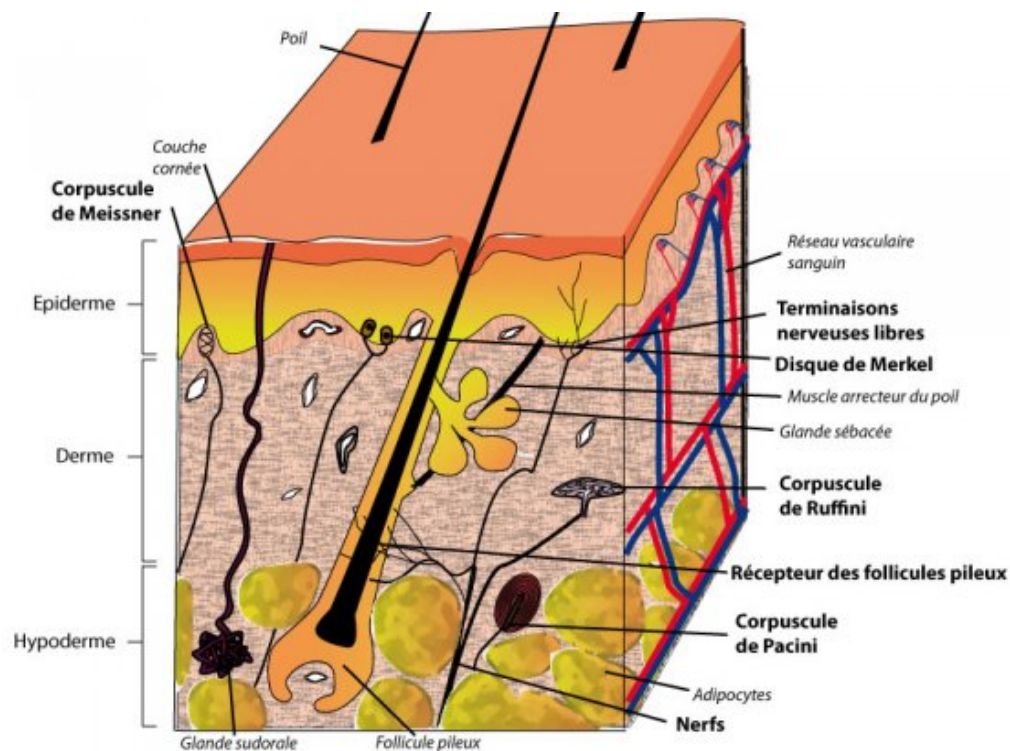


Figure 11 : Les principaux récepteurs du système nerveux cutané (30)

7. LES ANNEXES CUTANÉES

Les annexes cutanées sont réparties en deux groupes : les glandes et les phanères. Les glandes regroupent les glandes sudoripares (eccrines et apocrines) et les glandes sébacées. Les phanères

regroupent les poils et les ongles. Généralement, les glandes sébacées sont rattachées aux poils, l'ensemble formant les follicules pilo-sébacés. Les glandes sudoripares apocrines sont également liées aux follicules pileux, contrairement aux glandes sudoripares eccrines qui sont indépendantes et débouchent au niveau de pores. Ces annexes sont représentées en *Figure 12*. (21).

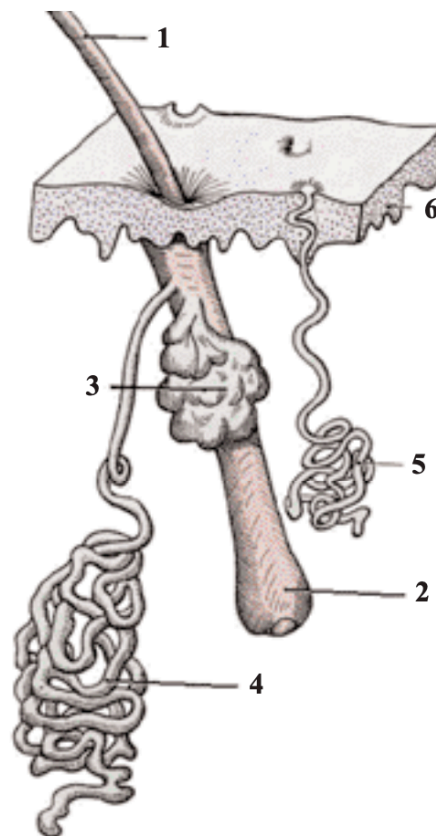


Figure 12 : Les annexes cutanées (1 = tige du poil ; 2 = follicule pileux ; 3 = glande sébacée ; 4 = glande sudoripare apocrine ; 5 = glande sudoripare eccrine ; 6 = épiderme)
(21)

7.1. LES GLANDES SUDORIPARES ET LA SUEUR

Les glandes eccrines sont largement réparties sur tout le corps excepté au niveau des organes génitaux, et sont plus abondantes au niveau des régions palmo-plantaires, de la face et du cuir chevelu, du dos et des mains (*Figure 13*). Elles sécrètent une sueur aqueuse, salée et totalement limpide, presque identique au plasma sanguin, qui constitue la majeure partie de la sécrétion sudorale. Ce sont des glandes exocrines tubulaires simples qui prennent naissance au niveau du derme profond ou même à la limite derme/épiderme. Elles possèdent un canal excréteur qui leur est propre, qui débouche à la surface cutanée par l'intermédiaires de pores. La sueur est

une des sécrétions les plus aqueuses de l'organisme, contenant 99% d'eau, 0,5% de sels minéraux, et 0,5% de substances organique (urée, acide lactique, ...). Son rôle essentiel est de déverser l'eau à la surface de la peau. Le volume de sueur varie de 0,5 litres par 24 heures au repos à plus de 10 litres par 24 heures dans des conditions extrêmes (5,6,21).

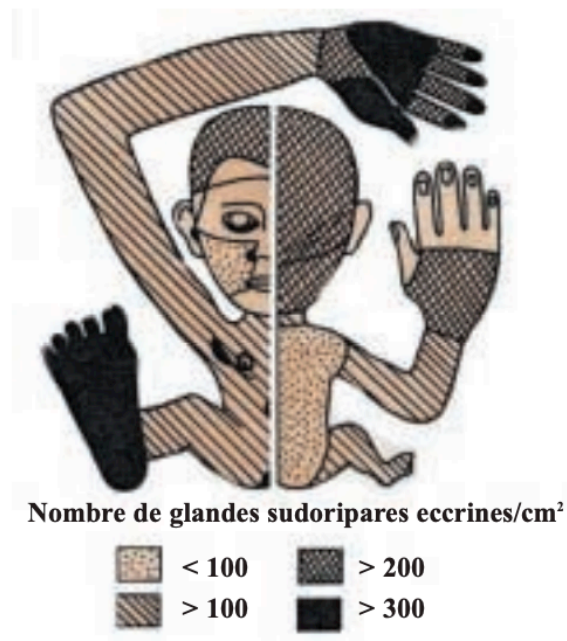


Figure 13 : Répartition anatomique des glandes sudoripares eccrines chez l'Homme (21)

Les glandes apocrines sont localisées dans des zones très précises : oreille, nombril, paupières, aisselles, aréole du sein, et régions génitale et anale. Elles deviennent fonctionnelles à la puberté et sont situées dans le derme profond. Leur structure est semblable à celle des glandes eccrines mais leur conduit sécrétoire débouche dans un follicule pilo-sébacé et non au niveau des pores. Elles produisent une sueur grasse, opaque et alcaline. Cette production est intermittente et résulte de stimuli émotionnels importants. Elle est également contrôlée par les hormones sexuelles. Chez les mammifères, elles interviennent en tant que système de reconnaissance olfactif entre les individus. Chez l'Homme, leur rôle physiologique est pratiquement inconnu (5,6,21).

7.2. LES FOLLICULES PILO-SEBACES : POILS ET SEBUM

Les follicules pilo-sébacés se composent du poil et de ses gaines, du muscle arrecteur du poil, et de la (des) glande(s) sébacée(s). Ils sont répartis sur toute la surface corporelle, excepté au niveau des régions palmo-plantaires, du gland et prépuce, et des muqueuses buccales et

génitales (*Figure 14*). Trois principaux types de follicules sont distingués selon la zone anatomique et le rapport poils/glandes sébacées (*Figure 14*) :

- Les follicules « terminaux » : caractéristiques des zones pileuses, ils se retrouvent au niveau des cheveux, de la barbe, et des régions pubiennes et axillaires. Ils sont implantés profondément dans la peau, pouvant aller jusqu'à l'hypoderme. Les poils sont épais, raides, longs et pigmentés, et accompagnés d'une glande sébacée.
- Les follicules « lanugineux » ou « velus » : plus fins, doux, courts et incolores que les follicules terminaux, ils représentent la majorité des follicules pilo-sébacés, et sont les principaux producteurs de sébum.
- Les follicules « sébacés » : ils se retrouvent sur le visage et le haut du tronc et sont impliqués dans l'acné. Le poil est quasi insignifiant, tandis que les glandes sébacées sont nombreuses.

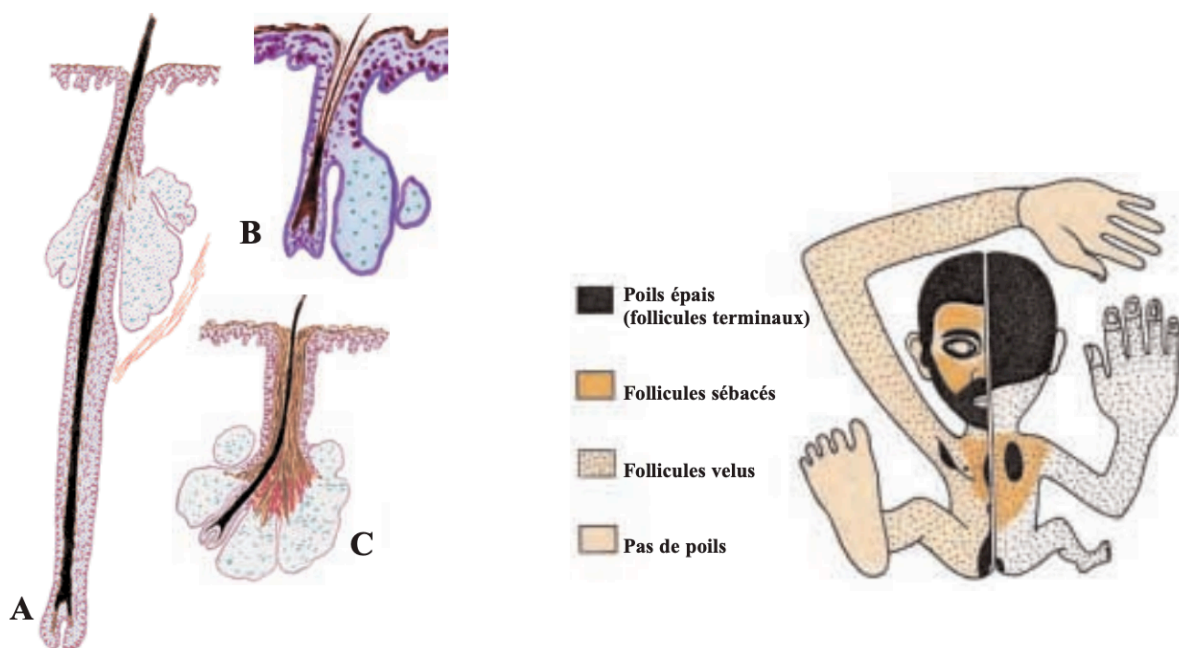


Figure 14 : Les principaux follicules pilo-sébacés (gauche) (A : follicule terminal ; B : follicule lanugineux ; C : follicule sébacé) et leur répartition anatomique chez l'Homme (droite) (21)

Les glandes sébacées sont des glandes exocrines tubulo-alvéolaires dont la principale fonction est la séborrhée, c'est-à-dire la production et sécrétion de sébum. Elles se composent de sébocytes, principales cellules des glandes à l'origine de la production de cette substance lipidique complexe qui est ensuite libérée en surface par le canal pileaire. Les glandes sébacées se situent dans le derme moyen, et sont le plus souvent annexées aux poils, sauf dans certaines

régions caractéristiques : lèvres, gland, petites lèvres, mamelons, paupières, ... Elles sont en revanche plus abondantes au niveau du visage notamment sur le front, du cuir chevelu, et de la partie supérieure du dos et du tronc. La production et sécrétion de sébum sont sous le contrôle de facteurs endogènes non hormonaux (âge, température, sudation, rythme circadien, ...), de facteurs hormonaux, et de facteurs exogènes (alimentation, rayonnements UV, ...). Il caractérise l'identité et l'odeur de chaque être humain et participe notamment à la synthèse des phéromones, substances volatiles sécrétées par les mammifères.

Le follicule pileux humain se caractérise par un fonctionnement cyclique, dont la structure est régulièrement régénérée. Le nombre de poils sur un être humain s'élève à environ 5 millions. Les poils apportent un rôle de protection contre le soleil et le froid chez les animaux, ainsi qu'une fonction tactile. Chez l'Homme, ces fonctions ont disparu, les poils restent cependant très sensibles à la réponse tactile perçue par les nerfs sensoriels alentours. Le follicule pileux est associé au muscle arrecteur, muscle lisse dont la contraction provoque une verticalisation du poil (5,6,21).

7.3. LES ONGLES

L'ongle, ou tablette unguéale, est une plaque dure, flexible, lisse et translucide située sur la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils. En dehors du rôle esthétique, l'ongle présente des rôles de protection, préhension, et d'agression (griffer, déchirer, couper, gratter, ...) (5).

8. FONCTIONS ET PROPRIETES DE LA PEAU

Qu'elles soient de nature physique (agressions mécaniques, thermiques, rayonnements UV, ...), chimique (tensioactifs, allergènes, ...), ou biologique (agents infectieux), la peau est quotidiennement soumise à de multiples agressions. En tant qu'interface entre l'organisme et l'environnement extérieur, elle constitue la première ligne de défense face à ces menaces potentiellement dangereuses. Elle constitue une barrière dynamique bidirectionnelle : elle régule les pertes en eau et autres substances du corps vers l'environnement (barrière intérieure-extérieure) et protège le corps contre diverses agressions environnementales (barrière extérieure-intérieure). C'est l'épiderme qui est d'une importance capitale dans ce rôle de

barrière, on parle de « barrière épidermique » (*Figure 15*). La couche cornée notamment, couche la plus superficielle, est capable de résister aux forces mécaniques et à la pénétration d'agents chimiques ou microbiens si elle est maintenue dans un état optimal (4,9,11,13).

Concernant le derme, comme évoqué jusqu'à présent, ce dernier offre un bon support mécanique et nutritif à l'épiderme, et sera surtout abordé dans la partie sur le vieillissement cutané, cible majeure de ce processus. Pour rappel, l'hypoderme joue le rôle de réservoir d'énergie, et d'isolant thermique et mécanique (« coussin » amortisseur) pour protéger les tissus sous-jacents.

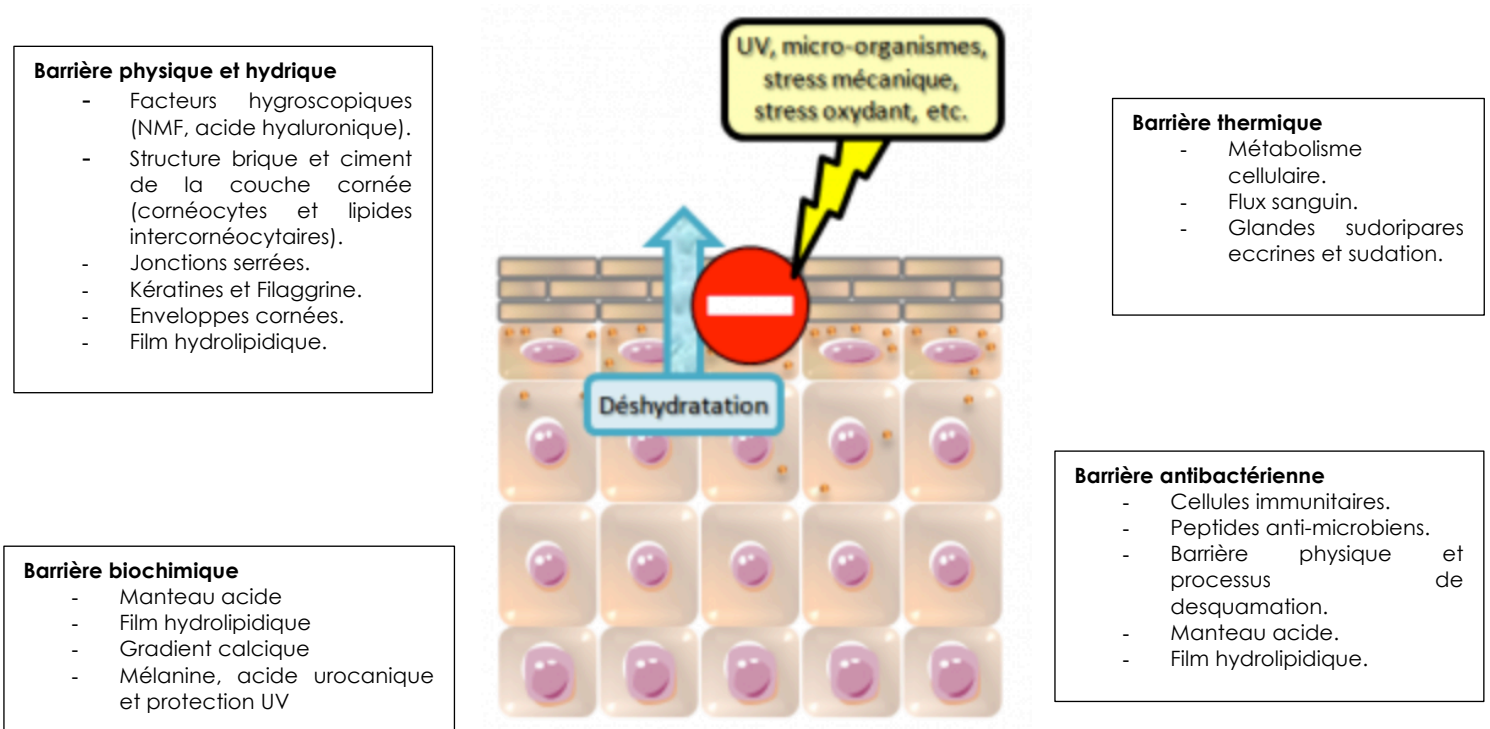


Figure 15 : Les principaux acteurs de la barrière épidermique (13)

8.1. LA BARRIÈRE PHYSIQUE/HYDRIQUE

L'hydratation de la peau est un prérequis indispensable afin de maintenir une barrière protectrice optimale. En effet, la régulation de l'hydratation et des pertes en eau est le reflet direct de l'état de la barrière physique, permettant de maintenir l'homéostasie épidermique et les processus physiologiques de renouvellement et de desquamation. Barrière physique et hydrique sont donc intimement liées, avec comme acteur prépondérant, la couche cornée. Cette

dernière est capable de capter jusqu'à 9 fois son propre poids en eau. Plusieurs facteurs sont impliqués dans la captation d'eau de cette couche et de l'épiderme dans sa globalité, on parle d'eau liée :

- Les composés du NMF : ce complexe naturellement et exclusivement présent à l'intérieur des cornéocytes est constitué de substances provenant de la dégradation de la filaggrine au cours de leur différenciation. Ce sont des substances dites hygroscopiques, capables de capter l'eau et de la retenir au sein de la couche cornée. Elles représentent jusqu'à 30% du poids sec de cette couche. Ce sont essentiellement des acides aminés (40%), ainsi que d'autres molécules comme l'acide pyrrolidone carboxylique, l'urée, l'acide lactique, les sucres, et certains ions (sodium, calcium, potassium, chlorures, phosphates) (*Tableau I*). Le NMF permet l'hydratation des couches superficielles de l'épiderme malgré l'action desséchante de l'environnement, et le maintien de son rôle de barrière protectrice (4,5,9,12).

Tableau I : Composition du NMF (Natural Moisturizing Factor) (12)

Chimique	Composition (%)
Acides aminés libres	40
Acide pyrrolidone carboxylique	12
Lactate	12
Sucres	8,5
Urée	sept
Chlorure	6
Sodium	5
Potassium	4
Ammoniac, acide urique, glucosamine et créatine	1,5
Calcium	1,5
Magnésium	1,5
Phosphate	0,5
Citrate et formiate	0,5

- L'acide hyaluronique aux propriétés visco-élastiques et hygroscopiques. Abondant au niveau de la peau, il est majoritairement retrouvé dans le derme où il est synthétisé par les fibroblastes, mais il est également retrouvé dans l'épiderme, synthétisé par les kératinocytes, et au niveau duquel il participe à l'hydratation (5).

A l'inverse, l'eau libre (ou eau mobilisable) provient du derme grâce aux échanges permis par la JDE. Elle traverse la membrane basale, chemine dans l'épiderme par voie transcellulaire, puis s'évapore à la surface cutanée. Ce flux d'eau correspond à la Perte Insensible en Eau (PIE) et est d'environ 9 g par mètre carré de peau et par heure. Il existe d'ailleurs un gradient hydrique entre les couches profondes de l'épiderme (teneur en eau de 70%) et la couche cornée (teneur en eau de 20%). Ainsi, l'apport hydrique de l'épiderme est en équilibre constant avec les pertes en eau, dont deux types sont distinguées : la perte d'eau active glandulaire due à l'activité des glandes sudoripares, et la perte d'eau passive transépidermique qui est la PIE. Cette perte en eau quotidienne permet d'hydrater les couches les plus externes de l'épiderme, ce qui maintient sa flexibilité et facilite les réactions enzymatiques qui entraînent sa maturation. La PIE est le reflet de l'état de la fonction barrière : plus sa valeur augmente, plus la barrière cutanée physique est altérée. Plusieurs facteurs contrôlent la PIE et l'état de la barrière physique :

- La structure imperméable de type brique et ciment de la couche cornée. Les cornéocytes sont aplatis et résistants grâce à l'interaction kératine/filaggrine. De plus, ils sont soudés les uns aux autres grâce aux cornéodesmosomes et l'enveloppe cornée. Cette dernière permet en effet de lier les cellules au ciment lipidique intercellulaire hydrophobe.
- Les jonctions serrées aussi appelées desmosomes, qui représentent des jonctions intercellulaires localisées au niveau de la membrane apico-latérale des kératinocytes. Elles présentent un rôle organisationnel, en assurant la cohésion des cellules entre elles, leur polarité, et leur bon renouvellement. Elles participent également à l'étanchéité de l'épiderme.
- La résistance mécanique de la couche cornée, assurée par les enveloppes cornées rigides et la kératine, qui forment une structure hautement résistante contribuant aux propriétés biomécaniques de la couche cornée.
- Le film hydrolipidique de surface, constitué d'un mélange de sueur et de sébum, crée une fine pellicule à la surface cutanée permettant de conserver une hydratation minimale et de protéger la peau des agressions extérieures. Il préserve les propriétés biomécaniques (souplesse, texture) et protectrices de la peau.
- L'hydratation de la couche cornée grâce aux facteurs hygroscopiques cités précédemment, permettant de retenir l'eau, est également impliquée (5,6,11-13).

En cosmétologie, deux concepts d'hydratation prédominent : apporter à la couche cornée des substances hydrophiles capables de capter l'eau et de la retenir (humectants/substances hygroscopiques) et/ou reconstruire la barrière ou la protéger par des agents occlusifs ou

topiques gras afin de restaurer une perte en eau physiologique. L'hydratation a une influence sur les paramètres macroscopiques tels que la rugosité, le teint, l'élasticité, ... mais aussi sur l'homéostasie épidermique en régulant l'activité enzymatique et la signalisation cellulaire au sein de l'épiderme (5,13).

8.2. LA BARRIERE THERMIQUE

L'être humain est homéotherme : sa température corporelle est constante à une valeur de 36-37,5 degrés, quel que soit la température extérieure. L'organisme étant producteur de chaleur et la température extérieure étant variable, il existe donc des systèmes de régulation permettant d'équilibrer la température corporelle en fonction de la température du milieu ambiant (équilibre entre les apports et les pertes de chaleur), on parle d'homéostasie thermique ou thermorégulation. Il en existe trois principaux :

- Le métabolisme cellulaire : principale source de chaleur de l'organisme. L'augmentation du métabolisme cellulaire est à l'origine d'une augmentation de la température corporelle. A l'inverse, un ralentissement du métabolisme cellulaire permet d'éliminer de l'énergie thermique et de lutter contre les températures excessives.
- Le système vasculaire cutané : il permet l'élimination de chaleur et la régulation de la température. La vasodilatation se traduisant par une augmentation du flux sanguin vers la peau, permet de transférer la chaleur du corps à l'environnement et s'observe en milieu chaud. A l'inverse, une vasoconstriction est à l'origine d'une rétention de chaleur et s'observe en milieu froid : la circulation sanguine ralentit pour réduire les émissions de chaleur. Dans ce dernier cas, la circulation cutanée se fait alors principalement dans les couches profondes, l'hypoderme jouant un rôle d'isolant thermique.
- Les glandes sudoripares eccrines et la sudation : l'évaporation de la sueur à la surface de la peau permet d'évacuer de l'énergie sous forme de vapeur d'eau et de refroidir l'organisme. La transpiration constitue le principal système de thermorégulation du corps (5,6,9,13).

8.3. LA BARRIERE BIOCHIMIQUE

Plusieurs éléments biochimiques permettent de protéger la peau :

- Le manteau naturellement acide de la couche cornée (pH de 4,5-5), primordial pour maintenir une barrière cutanée intacte (contrôle le renouvellement cellulaire et l'activité de certaines enzymes de desquamation) et lutter contre les infections. Les modifications du pH seraient impliquées dans la pathogénèse de maladies de peau comme l'ichtyose, la dermatite atopique, l'acné vulgaire, les infections à candida albicans, ...
- Le film hydrolipidique de surface, majoritairement composé de sueur et de sébum, qui recouvre la surface de l'épiderme et protège des agressions environnementales, de la déshydratation, et des micro-organismes pathogènes.
- Le gradient de calcium épidermique, dont le taux chute dans la couche cornée en raison de l'insolubilité de cet ion dans les lipides intercornéocytaires hydrophobes. Ce gradient joue un rôle important dans la différenciation épidermique et la formation de la couche cornée protectrice.
- La mélanine, qui protège la peau et l'ADN des dommages causés par les rayonnements UV. De plus, la protéolyse de la filaggrine au cours de la différenciation des cornéocytes génère d'une part le NMF, mais également l'acide urocanique, qui a la capacité d'absorber une partie des rayonnements UV (4-6,12,13).

8.4. LA BARRIÈRE ANTI-MICROBIENNE

La défense immunitaire de la peau présente plusieurs facettes, notamment des mécanismes immédiats et non spécifiques (immunité innée) et des réponses retardées et spécifiques aux stimuli (immunité adaptative), tous deux contribuant à repousser un large éventail de micro-organismes. La peau possède son propre système de défense, dans lequel différents types de cellules et molécules agissent conjointement ou successivement pour protéger l'individu des agressions extérieures :

- Les cellules de Langerhans : cellules dendritiques épidermiques, elles interviennent dans l'immunité innée et constituent la première ligne de défense cellulaire. Elles sont capables de réagir rapidement et d'activer les lymphocytes T des ganglions lymphatiques.
- Les cellules immunitaires du derme, avec entre autres des cellules dendritiques, des macrophages, ou encore des lymphocytes T qui sont de véritables cellules tueuses impliquées dans l'immunité adaptative.
- Les kératinocytes, cellules non immunitaires majoritaires de l'épiderme, participent également à la défense de l'organisme, en ayant la capacité de produire des peptides anti-

microbiens au niveau de la couche cornée. Ces peptides jouent un rôle majeur dans l'immunité innée, avec un spectre d'action très large comprenant les bactéries, les champignons et les virus. Les principaux peptides sont les défensines et les cathélicidines, agissant par déstructuration des membranes lipidiques des micro-organismes pathogènes cibles. Les sébocytes et les cellules des glandes sudoripares ont également la capacité de produire des peptides anti-microbiens (4–6,9,13).

Cette composante immunitaire est complétée par une composante structurale. En effet, parmi les mécanismes de défense non spécifiques, les barrières physiques et chimiques sont considérées à elles deux comme des barrières relativement résistantes à la plupart des micro-organismes :

- L'intégrité structurelle de l'épiderme et la structure brique et ciment de la couche cornée constituent une barrière physique quasi-infranchissable efficace face à la pénétration d'organismes étrangers.
- Le processus de desquamation empêche à long terme l'implantation de micro-organismes pathogènes ou les dépôts de substances nocives, allergènes, ... assurant une élimination des cellules mortes et des micro-organismes installés à la surface ainsi qu'un équilibre et renouvellement du film hydrolipidique et de la flore de surface. Il favorise le développement de la microflore commensale tout en inhibant la croissance des bactéries pathogènes.
- Le film hydrolipidique et le pH acide de surface, sont défavorables à la croissance bactérienne. La sueur, du fait de son pH acide, possède des propriétés antiseptiques et antifongiques. Elle contient aussi des peptides bactéricides et des immunoglobulines (composants de l'immunité innée) intervenant dans la défense immunitaire. Le sébum possède également des propriétés antibactériennes et antifongiques. Pour rappel, le pH acide est indispensable au maintien du processus de desquamation et à la symbiose du microbiote cutané (4–6,13).

II. LE VIEILLISSEMENT CUTANE

Par définition, le vieillissement est « l'ensemble des modifications fonctionnelles diminuant progressivement l'aptitude d'un objet, d'une information ou d'un organisme à assurer ses fonctions dans le temps » (31). La peau est sous l'influence de deux types de vieillissement : le vieillissement intrinsèque et le vieillissement extrinsèque, qui altèrent les propriétés cutanées (32).

1. LE VIEILLISSEMENT CUTANE INTRINSEQUE (CHRONOLOGIQUE)

1.1. DEFINITION ET CAUSES

Le vieillissement intrinsèque (ou chronologique) est un processus physiologique lentement évolutif, irréversible et inéluctable, qui intervient naturellement au cours du temps. Essentiellement sous contrôle génétique, il est codé dans nos gènes. Il est propre à chaque individu et touche les zones non photo-exposées (7,19,23,32).

D'un point de vue cellulaire, le vieillissement intrinsèque se traduit par une diminution de la prolifération et multiplication des cellules, provoquée par le raccourcissement naturel et progressif des télomères et une perte d'activité de la télomérase, aboutissant à la sénescence cellulaire « passive », naturelle et liée au temps. Le phénomène d'apoptose, ou sénescence « programmée », dont le rôle est d'éliminer les cellules détectées comme anormales ou cancéreuses, est également responsable de la perte de cellules cutanées au cours du vieillissement (5).

D'un point de vue moléculaire, le vieillissement intrinsèque se traduit par des changements quantitatifs et qualitatifs des molécules responsables des propriétés biomécaniques de la peau, notamment celles du derme. Ces changements sont en lien avec le ralentissement du métabolisme et de la capacité de synthèse des cellules (sénescence passive), aboutissant à des molécules physiologiques produites en plus faible quantité en plus d'une surproduction de molécules modifiées. On assiste également à des modifications post-traductionnelles des protéines, comme la glycation et l'oxydation (mais en moindre quantité par rapport au

vieillesse extrinsèque), qui s'accumulent au fil du temps concomitamment à l'affaiblissement des systèmes de défense et de réparation face à ces phénomènes (1,5,33).

Les variations de l'activité hormonale participent également au vieillissement intrinsèque, notamment la diminution des œstrogènes au cours de la ménopause (33).

1.2. LES MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES

1.2.1. L'épiderme

Avec l'âge, le nombre de couches cellulaires épidermiques diminue : il se produit un amincissement global de l'épiderme, en lien avec la sénescence passive des kératinocytes et le ralentissement de leur prolifération et renouvellement. L'homéostasie épidermique est perturbée, la couche cornée a donc tendance à s'épaissir (hyperkératose) en raison de l'altération du processus de desquamation et l'accumulation de cellules mortes qui ne sont plus correctement éliminées de la surface cutanée. Ainsi, le ratio kératinocytes (cellules vivantes et viables)/cornéocytes (cellules mortes) diminue, à l'origine d'un teint terne non homogène et d'une qualité de peau altérée. Concernant les mélanocytes, leur nombre diminue d'environ 10% tous les 10 ans à partir de 30 ans, ce qui accroît la sensibilité aux rayons UV (1,5,23,32).

L'homéostasie épidermique étant perturbée, la peau s'assèche et se fragilise, en raison d'une altération des processus de développement d'une couche cornée protectrice et d'un déclin de la fonction barrière vieillissante. Il se produit notamment :

- Une diminution progressive de la synthèse d'acide hyaluronique épidermique.
- Une baisse significative des composants du NMF (reflétant une synthèse réduite des granules de kératohyaline et de filaggrine) et des lipides épidermiques (5,12,32).

L'hydratation cutanée est d'ailleurs établie comme un des soins les plus performants dans la prévention de l'apparition des signes de vieillissement (5).

1.2.2. Le derme

En tant qu'acteur principal des propriétés biomécaniques de la peau, le derme est la cible privilégiée du vieillissement cutané intrinsèque (et extrinsèque), et en conséquence le point de départ de l'apparition des signes cliniques du vieillissement. Il est soumis à des changements quantitatifs, qualitatifs et structurels (19,32).

a) Les fibroblastes

Tout comme les kératinocytes, les fibroblastes amorcent également leur sénescence passive : la population fibroblastique diminue de moitié entre 20 et 80 ans, à l'origine de l'amincissement et la perte de densité du derme. Leur métabolisme s'affaiblit et leur profil sécrétoire évolue :

- Leur capacité de synthèse ralentit, impactant les principaux composants de la MEC qui sont synthétisés en moindre quantité : fibres de collagène et fibres élastiques, glycoprotéines de structure, GAG, protéoglycanes, TIMP.
- Paradoxalement, certaines molécules sont synthétisées en quantité plus importante, telles que le collagène de type III, les MMP, les cytokines pro-inflammatoires, ... (5,20).

b) La matrice extra-cellulaire

Cette baisse d'activité fibroblastique a une conséquence directe sur la qualité, l'organisation, et la composition de la MEC, qui pour rappel joue un rôle essentiel dans la structure et la cohésion du derme. Son contenu est progressivement altéré, avec une dégradation excessive par rapport à l'activité de ses composants (1,32).

i. Le collagène

Les modifications relatives au collagène sont les modifications majeures du vieillissement intrinsèque étant donné l'importance et la prépondérance de cette protéine dans la peau (19).

Trois mécanismes principaux affectent cette protéine précieuse :

- Le métabolisme des fibroblastes vieillissants s'affaiblit. Par conséquent, la synthèse du collagène de type I (collagène le plus abondant) est nettement diminuée. Il se produirait une perte de 1 à 2% par an à partir de 21 ans. A partir de la ménopause, la perte de collagène s'élèverait à environ 30% au cours des 5 premières années (3,23).

- A l'inverse, la synthèse de collagène de type III ne faiblit pas, et on assiste à une augmentation du rapport collagène III (fibres fines et fragiles) / collagène I (fibres épaisses et résistantes). Ainsi au cours du vieillissement, les fibres de collagène s'amincissent et se fragilisent.
- La balance MMP/TIMP est dérégulée, en faveur des MMP (MMP-1 majoritairement) dont la synthèse par les fibroblastes augmente à l'inverse des TIMP dont la synthèse est inchangée voire diminuée. La fragmentation et dégradation des fibres devient excessive par rapport à leur synthèse (1,5,19,32).

Suite à ces changements, la MEC est complètement désorganisée : les fibres de collagène abondantes, résistantes, serrées et bien organisées deviennent moins nombreuses, fines, fragmentées, et grossièrement distribuées. La peau perd de sa résistance et de sa fermeté (19).

ii. L'élastine

De la même manière que pour le collagène, la synthèse d'élastine par les fibroblastes diminue au cours du vieillissement, en raison d'une altération des gènes codant pour la LOX, impliquée dans le maintien, l'assemblage, et le renouvellement des fibres élastiques. En parallèle, la synthèse des élastases par les fibroblastes augmente exponentiellement à l'âge, notamment celle des gélatinases MMP-2 et MMP-9. Les fibres élastiques changent d'aspect dès l'âge de 30-40 ans et deviennent de moins en moins fonctionnelles. Il se produit en premier une dégradation des microfibrilles riches en fibrilline, correspondant à un raccourcissement progressif puis à une disparition des fibres oxytalanes du derme papillaire, et une fragilisation des fibres d'élaunine et élastiques matures. La peau perd en élasticité et sa fonction de ressort/rebond élastique. A partir de la ménopause, la perte d'élastine s'élèverait à environ 0,55% par an (1,3,19,20,34).

iii. La substance fondamentale

La synthèse des GAG sulfatés et des protéoglycanes par les fibroblastes est diminuée. De plus, ils sont dégradés et raccourcis avec l'âge. Ainsi, la capacité de rétention d'eau des GAG diminue, et l'eau devient majoritairement sous forme libre, entraînant une diminution du volume dermique. Concernant l'acide hyaluronique, son taux diminue, mais alors qu'il disparaît complètement dans l'épiderme, sa quantité n'est pas significativement différente entre un derme « jeune » et un derme « âgé ». En revanche, tout comme les GAG sulfatés, l'acide

hyaluronique dégradé perd de sa capacité à retenir l'eau. Les fonctions de la substance fondamentale de support nutritif et de support d'ancrage aux éléments du derme sont mises à mal. La peau perd en hydratation, en volume, et en souplesse/malléabilité face aux déformations (19,20,32).

1.2.3. L'hypoderme

Le tissu adipeux s'amenuit, entraînant un affaissement général de la peau (formation de rides profondes, de poches, ...). Les masses graisseuses sont redistribuées, avec un visage, des mains, et des jambes amaigris, et une taille et un ventre épaissis. La perte de masse graisseuse est 2 fois plus élevée chez un sujet de plus de 75 ans (1,5).

1.2.4. La jonction dermo-épidermique

En raison de l'atrophie cutanée et de la dégradation des composants des tissus sus et sous-jacents, les papilles dermiques et les ondulations caractéristiques de la JDE disparaissent : la JDE s'aplatit et devient linéaire, participant à l'affaissement cutané. Ce phénomène engendre une attache plus faible entre le derme et l'épiderme ainsi qu'une diminution de la surface de contact et d'échange entre les deux tissus : la nutrition de l'épiderme et des annexes cutanées devient plus difficile (5,32).

2. LE VIEILLISSEMENT CUTANE EXTRINSEQUE

2.1. *DEFINITION ET CAUSES – PHOTOVIEILLISSEMENT*

Le vieillissement extrinsèque est sous influence directe de l'environnement. Il s'agit d'un processus hautement dégénératif accélérant et aggravant le processus naturel de vieillissement intrinsèque, qui sont la plupart du temps concomitants. Les radiations solaires sont la cause extrinsèque principale induisant le vieillissement prématuré de la peau, d'où son nom généralisé de photovieillissement. Cependant, de nombreux autres facteurs peuvent avoir un effet additionnel sur le vieillissement de la peau, notamment le tabagisme, la ménopause, la malnutrition, la pollution, le stress, la consommation d'alcool, ... (5,32-34).

Le photovieillissement (ou vieillissement actinique) résulte de l'effet cumulatif des expositions solaires : l'exposition chronique entraîne des tentatives de réparation répétées et de plus en plus infructueuses, à l'origine d'effets moléculaires, cellulaires et tissulaires délétères, notamment au niveau de la matrice dermique. Il constitue une composante importante du vieillissement de la peau au niveau des zones photo-exposées, jusqu'à 90%, et se superpose au vieillissement chronologique (7,25).

2.2. LE STRESS OXYDANT

L'oxygène est indispensable à la vie. Au sein des organismes aérobies, il engendre la formation d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO, plus connu sous le nom de ROS en anglais pour « Reactive Oxygen Species ») (*Figure 16*). Ces ERO sont de source endogène, provenant principalement de la respiration mitochondriale indispensable à la production d'énergie cellulaire sous forme d'Adénosine-triphosphate (ATP), mais aussi de réactions d'oxydation physiologiques et d'activités enzymatiques. Ils peuvent également être de source exogène, provenant des effets de la fumée de cigarette, des polluants, des métaux lourds, des radiations ionisantes, des rayonnements UV, ... Lorsqu'ils sont produits en quantité trop importante, des systèmes naturels de défense sont activés afin de prévenir ou réparer leurs effets délétères, comme des enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) et des molécules antioxydantes non enzymatiques (vitamines A/C/E/K, glutathion, mélanine, ...). Il existe donc un équilibre constant entre les effets physiologiques des ERO et leur élimination afin d'éviter les dommages potentiels induits par ces derniers. Avec l'âge, les systèmes naturels de défense s'affaiblissent et deviennent surpassés (concomitamment à une surproduction de ERO dans le cas du vieillissement extrinsèque) et sont en incapacité de protéger correctement l'organisme : c'est le stress oxydant, correspondant à un déséquilibre entre les effets délétères des ERO devenant fortement réactives et instables, et leurs mécanismes de protection/réparation/élimination, en faveur d'un excès de molécules pro-oxydantes et de leurs effets délétères (33,35).

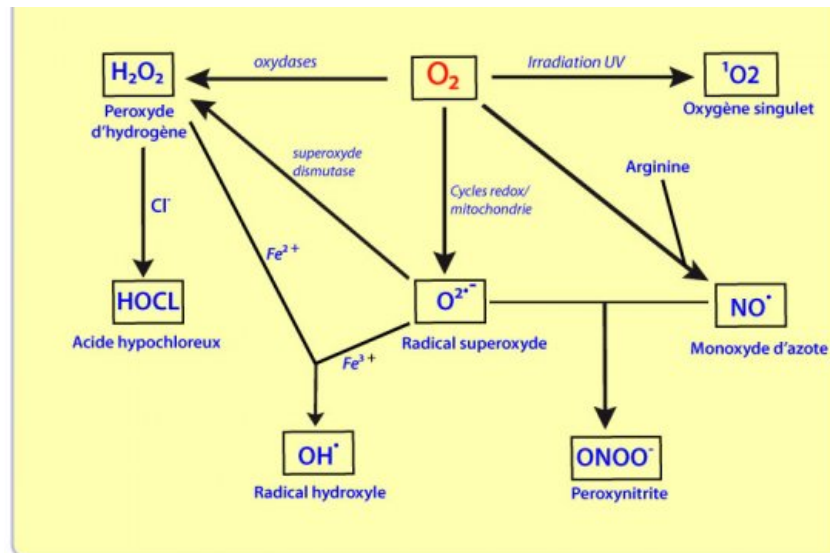


Figure 16 : Mécanismes de production des principales Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) (35)

Le stress oxydant se manifeste sous forme d'attaques de l'ADN génomique, à l'origine de cassures et/ou de mutations. L'ADN mitochondrial est également altéré. Ne possédant que très peu de systèmes de réparation, ce dernier accumule les mutations au cours du temps. Proche du site de production des ERO (dont la source majeure est la chaîne respiratoire mitochondriale), il est donc plus susceptible de subir des altérations répétées. Les mitochondries endommagées produisent alors plus de ERO, et un cercle vicieux s'installe ... (5,32,33).

Il est également observé des modifications post-traductionnelles altérant les propriétés physico-chimiques et biologiques des molécules. Les plus fréquentes sont la glycation et l'oxydation.

- La glycation, ou réaction de Maillard, est une réaction non enzymatique entre des sucres réducteurs oxydés et des protéines comme le collagène et l'élastine, aboutissant à la formation d'AGE (Advanced Glycation End-products, ou produits finaux de glycation avancée). Cette réaction perturbe les interactions des protéines entre elles et avec les cellules (5,33).
- L'oxydation de protéines modifie la structure, la stabilité, et la fonctionnalité de ces dernières. Avec l'âge, les mécanismes d'élimination de ces protéines endommagées perdent en efficacité (33).
- L'oxydation des lipides (ou peroxydation lipidique), correspond à l'oxydation des lipides des membranes cellulaires et de la couche cornée, aboutissant à une diminution de la fluidité membranaire, à une perturbation de la perméabilité membranaire et de l'homéostasie cellulaire, ainsi qu'à une déficience de la barrière épidermique (32,33).

D'un point de vue tissulaire, le stress oxydant est responsable d'une dégradation incomplète de la MEC et des tissus cutanés, équilibrée par la synthèse de novo de composants non fonctionnels. Ce sont les ERO qui apparaissent comme origine majeure des changements observés au cours du vieillissement (intrinsèque, mais majoritairement extrinsèque). D'un point de vue clinique, les signes visibles du vieillissement intrinsèque sont accélérés et accentués (5,32,33).

2.3. LES MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES

Les modifications histologiques du vieillissement extrinsèque correspondent aux altérations du vieillissement intrinsèque qui sont amplifiées et par certains moments modifiées.

2.3.1. L'épiderme

Quelques différences minimales sont notées au niveau de l'épiderme entre le vieillissement intrinsèque et extrinsèque, les altérations majeures ayant principalement lieu dans le derme. Contrairement au vieillissement intrinsèque, les rayons UV induisent une augmentation de la prolifération des kératinocytes dont le nombre augmente (acanthose) en plus de l'hyperkératose. L'épiderme s'épaissit, ce qui constitue un réflexe « naturel » pour tenter de restreindre la pénétration des rayons UV. Ces derniers altèrent les mélanocytes : la mélanogénèse est stimulée, et les mélanosomes grossissent et s'accumulent en certains points, donnant naissance à une pigmentation plus ou moins homogène et à des tâches pigmentaires (5,23).

2.3.2. Le derme

a) Les fibroblastes

Le stress oxydant et l'inflammation liés aux rayons UV, ainsi que l'atteinte de l'ADN fibroblastique, détériorent la composition de la MEC produite par les fibroblastes. Ils déclenchent une hyperactivation des fibroblastes vis-à-vis de la production de certaines molécules (collagène de type III, fibronectine, et MMP) et vis-à-vis de la production des principales molécules de la MEC sous forme anormale. Les ERO générés lors du vieillissement sont des promoteurs majeurs de l'augmentation de synthèse des MMP et inhibent la voie de

signalisation du Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) qui est un facteur de croissance des fibroblastes, provoquant une baisse de la néosynthèse des composants de la MEC et une augmentation de leur dégradation et altération. Mais alors que le point de départ de cette augmentation de MMP dans le vieillissement intrinsèque est le fibroblaste, les MMP dans le photo-vieillessement sont également synthétisées par les kératinocytes, aggravant la détérioration du derme. Les AGE, dont la teneur tissulaire augmente avec l'âge, augmentent le taux de mortalité des fibroblastes (5,19,34).

b) La matrice extra-cellulaire

i. Le collagène

La diminution de synthèse du collagène de type I et l'augmentation de la synthèse et de l'activité des MMP sont couplées à une accumulation d'AGE au cours du photo-vieillessement, ce qui induit des modifications conformationnelles et augmente considérablement l'altération du collagène. La glycation augmente la résistance à l'étirement des fibres de collagène, tout en diminuant l'élasticité des fibres élastiques, aboutissant à une rigidification des tissus et une diminution de la souplesse cutanée. La quantité de fibres de collagène matures diminue et les nouvelles fibres sont synthétisées sous forme anormale, non fonctionnelle. Le photo-vieillessement provoque des infiltrats inflammatoires ainsi qu'un afflux de cellules immunitaires, évoluant à terme sur une inflammation permanente et jouant un rôle dans la dégradation du réseau de collagène (1,7,32,33).

ii. L'élastine

Le photo-vieillessement induit une augmentation accrue de la synthèse des élastases, impliquées dans la dégradation de l'élastine, par les fibroblastes (MMP-2 et MMP-9) et par les cellules immunitaires de l'infiltrat inflammatoire (MMP-12). La MMP-12 semble être la protéase la plus active dans la dégradation de l'élastine liée au photo-vieillessement. Parallèlement, les fibroblastes attaqués par les ERO synthétisent de nouvelles fibres élastiques d'aspect anormal, épaisses, et non fonctionnelles. Ces fibres hyperplasiques et désorganisées s'agglutinent au niveau du derme papillaire, sous forme d'une masse amorphe dont le cœur renferme de la fibronectine et des fragments lysés de fibres élastiques : c'est l'élastose solaire, qui de façon

paradoxalement, se caractérise par une augmentation de matière élastique, mais qui est anormale (3,5,19,20,32).

L'élastose solaire est la caractéristique majeure du photo-vieillessement, représentée par la *Figure 17* (25). On peut observer une nette diminution des noyaux cellulaires des fibroblastes dans la peau photo-exposée, représentés en orange, en raison de la diminution progressive des fibroblastes et de leur attaque par les ERO. La JDE s'aplatit également. L'élastine représentée en vert est présente en plus grande quantité, mais répartie grossièrement comme en « amas ».



Figure 17 : Mise en avant de l'élastose solaire sur coupes histologiques (25)

iii. La substance fondamentale

Lors du photovieillessement, les GAG et protéoglycanes sont anormalement localisés sur le matériau élastotique du derme papillaire. Concernant l'acide hyaluronique, sa teneur dermique est augmentée de manière significative dans les zones d'élastose solaire. La teneur en GAG sulfatés augmente également. Ces augmentations semblent cependant être le résultat d'une accumulation anormale de protéines non fonctionnelles (19,32).

Le *Tableau II* ci-dessous résume les changements affectant les principales molécules dermiques au cours du vieillissement intrinsèque et du photovieillessement.

Tableau II : Modifications affectant les principaux composants de la matrice extracellulaire dermique dans le processus de vieillissement intrinsèque et de photovieillissement (19)

Photovieillissement	Composants	Vieillessement intrinsèque
Diminué et fragmenté	Collagène	Diminué et fragmenté
Anormalement accumulé (SE)	Fibre élastique	Diminué
Augmentation dans la région SE	Acide hyaluronique	Inchangé
Augmenté	GAG sulfatés totaux	Diminué
Augmentation dans la région SE	Versicain	Inchangé?
Inchangé	Biglycan	Diminué
Diminué dans la région SE	décorin	Inchangé?

GAG = glycosaminoglycane, SE = élastose solaire.

2.4. LES AUTRES FACTEURS INDUISANT LE VIEILLISSEMENT EXTRINSEQUE

Le tabagisme accélère le vieillissement cutané, en augmentant notamment la formation d'ERO. Il contribue largement à la formation et l'aggravation de l'apparence des rides (*Figure 18*), en participant à l'élastose solaire, à la diminution de synthèse des fibres de collagène et d'élastine, ainsi qu'à leur dégradation par les MMP. Il provoque une diminution du flux sanguin cutané, aboutissant à une privation d'oxygène et de nutriments à la peau, à l'apparition d'un teint terne et jaunâtre, et de télangiectasies. Il influe également sur l'immunité cutanée (5,7).



Figure 18 : Effets du tabagisme sur le vieillissement cutané (7)

Le stress (professionnel en majorité) et l'activité physique jouent également un rôle clé dans ce processus, tout comme la nutrition. Certaines molécules apparaissent indispensables, notamment les acides gras essentiels qui rentrent dans la composition des phospholipides membranaires et participent à la fonction barrière de la peau et au maintien de son hydratation, les vitamines antioxydantes (vitamines A, C, E, K) avec notamment la vitamine C inhibant les radicaux libres cellulaires, et les oligo-éléments avec notamment le silicium qui est un élément clé du tissu conjonctif et le magnésium qui est un cofacteur d'enzymes antioxydantes (5).

3. LES SIGNES CLINIQUES DU VIEILLISSEMENT

Bien que le vieillissement intrinsèque et extrinsèque agissent par des mécanismes différents, ils partagent des caractéristiques communes, l'altération des propriétés mécaniques et de l'aspect visuel de la peau (32).

Les principaux signes cliniques du vieillissement sont énumérés ci-dessous :

- Il est observé une xérose (dessèchement de la peau) liée à l'âge, en raison de la perturbation de l'homéostasie épidermique, de la baisse de synthèse de certaines molécules (acide hyaluronique et GAG, NMF, lipides, ...) et de l'altération des échanges via la JDE entre le derme et l'épiderme. La peau devient sèche et rugueuse et le teint plus terne et moins lumineux.
- La peau s'amincit globalement (à partir de 20 ans, avec une perte d'épaisseur de 6% en moyenne par décennie), en raison d'une atrophie de l'épiderme et du derme (perte de tissus). Moins soutenue, la peau se fragilise, s'affaisse et se creuse.
- L'activité et le nombre de mélanocytes diminuent, tout comme les cellules immunitaires : la protection naturelle face aux rayonnements UV s'affaiblit et le risque de cancers cutanés augmente. La mélanine et les mélanosomes ne sont plus répartis de manière homogène, à l'origine de lentigos (tâches de vieillesse).
- Les fibres de soutien (collagènes et élastine) sont altérées. La peau perd en résistance et fermeté face aux déformations. Elle se relâche, sa laxité/extensibilité augmente car elle n'est plus soutenue par le réseau organisé de fibres de collagène et d'élastine et la substance fondamentale. La récupération élastique de la peau se réduit, signifiant qu'elle présente une capacité plus faible à revenir à son état initial après déformation. La perte d'élasticité (rebond élastique de la peau) est en moyenne de 3,4% par décennie.

- L'altération des GAG entraîne une perte d'hydratation et de volume. La peau perd son « rebond » et sa malléabilité.
- Le tissu adipeux est aminci au niveau du visage, participant à la réduction du volume cutané et à l'affaissement de la peau.
- Le nombre et/ou l'activité des annexes cutanées diminue (glandes sudoripares, follicules pilo-sébacés, ongles, ...) affaiblissant la barrière cutanée et son rôle de protection (1,5,20,23,33,36).

Tous ces signes du vieillissement sont principalement causés par la dégradation des éléments de soutien du derme. Ils apparaissent imperceptiblement à partir de 20 ans et ne sont visibles que beaucoup plus tardivement. Les rides représentent la principale expression du vieillissement cutané, la plus précoce et la plus visible. Elles apparaissent sous forme de ridules (profondeur de 0,2 à 1 mm) et de rides profondes (supérieure à 1 mm) (5,20,34). Elles sont définies comme des « dépressions cutanées représentées par des lignes sur une peau vieillissante. Leur formation résulte d'un procédé biophysique complexe : l'accumulation de charges répétitives sur une peau progressivement fragilisée, altérée et modifiée structurellement avec le temps. Avec l'âge, ces dépressions s'approfondissent et les ridules fines et réductibles évoluent en rides grossières et permanentes. Elles peuvent être visibles sur la totalité du corps, mais se développent préférentiellement sur les zones photo-exposées (comme le visage, le cou et les mains), et sujettes aux mouvements répétitifs. Ce sont notamment les zones les plus stimulées de notre visage et sujettes aux forces d'étirement à répétition des muscles sous-jacents et aux expressions faciales à répétition. On peut citer comme exemple les rides du lion (stimulées en cas de mécontentement, de réflexion), les rides de la patte d'oie et les rides péribuccales (stimulées avec le sourire, les rires, ...), qui peuvent apparaître de manière transitoire sur le visage d'une personne jeune sous forme de rides d'expression, et se transformer en rides permanentes chez l'adulte au fur et à mesure de l'altération de la peau. » (32). Une peau photo-âgée se caractérise par des rides beaucoup plus profondes et nombreuses que le vieillissement intrinsèque, ainsi que par l'apparition de rides sur les zones normalement peu stimulées par les muscles sous-jacents, comme les joues, la partie supérieure des lèvres, ... (*Figure 19*). L'élastose et l'hyperkératose sont à l'origine d'un teint jaunâtre et irrégulier, s'accompagnant de lentigos solaires sur les mains et le visage et d'autres désordres pigmentaires. La dilatation des vaisseaux fait apparaître des télangiectasies (5,23).



Figure 19 : Visualisation de rides profondes causées par le photo-vieillessement (37,38)

Il n'existe pas de classification générale acceptée pour l'évaluation des rides et l'évolution du vieillissement. On retrouve cependant la classification de Fitzpatrick (*Tableau III*), qui se limite à une analyse généralisée des rides péri-orales et péri-orbitales.

Tableau III : Classification des rides péri-orales et péri-orbitales selon Fitzpatrick (39)

Class	Score	Wrinkling	Degree of Elastosis
I	1-3	Fine wrinkles	Mild (fine textural changes with subtly accentuated skin lines)
II	4-6	Fine to moderate depth wrinkles, moderate number of lines	Moderate (distinct papular elastosis, individual papules with yellow translucency, dyschromia)
III	7-9	Fine to deep wrinkles, numerous lines, with or without redundant skin	Severe (multipapular and confluent elastosis, thickened yellow and pallid cutis rhomboidalis)

La classification de Glogau, système de classification du vieillissement et des dommages photo-induits développé par le Docteur Richard Glogau, est également une analyse généralisée des signes du vieillissement, utilisée en dermatologie, et répartie en 4 classes :

- Type 1 Débutant (20 à 35 ans) : absence de rides ou ridules, accompagnées d'un photo-vieillissement débutant : pas de kératose, peau bien hydratée, peau ferme/tonique/souple, teint uniforme et clair sans taches de vieillesse, possibilité de légères modifications pigmentaires.
- Type 2 Modéré (35 à 50 ans) : rides d'expression apparaissant lors des mouvements faciaux, accompagnées d'un photo-vieillissement modéré se caractérisant par un changement de texture cutanée : ridules fines sur les zones péribuccales et de la patte d'oie, apparition précoce de lentigos, kératoses palpables mais invisibles, peau tonique mais légèrement déshydratée.
- Type 3 Avancé (50 à 60 ans/70 ans) : rides permanentes apparaissant même au repos, accompagnées d'un photo-vieillissement avancé : lésions dyschromiques nettes avec apparition de taches de vieillesse brunes, kératoses visibles, xérose, début de relâchement cutané et de télangiectasies.
- Type 4 Sévère (70 ans et plus) : peau totalement ridée au repos ou en mouvement, accompagnée d'un photo-vieillissement sévère : perte d'élasticité et xérose, teint jaune à grisâtre, élastose, modifications cutanées pré-cancéreuses (kératose actinique) (23,40).

Gottfried Lemperle and al. proposent quant à eux une classification visuelle en 6 points d'évaluation des rides sur 11 régions du visage (*Tableau IV* et *Figure 20*).

Tableau IV : Classification des rides selon Gottfried and al. (39)

Facial Wrinkle	Class	Description
Horizontal forehead lines	0 No wrinkles 1 Just perceptible wrinkle 2 Shallow wrinkles 3 Moderately deep wrinkle 4 Deep wrinkle, well-defined edges 5 Very deep wrinkle, redundant fold	
Glabellar frown lines		
Periorbital lines		
Preauricular lines		
Cheek lines		
Nasolabial folds		
Radial upper lip lines		
Radial lower lip lines		
Corner of the mouth lines		
Marionette lines		
Labiomental crease		
Horizontal neck folds		

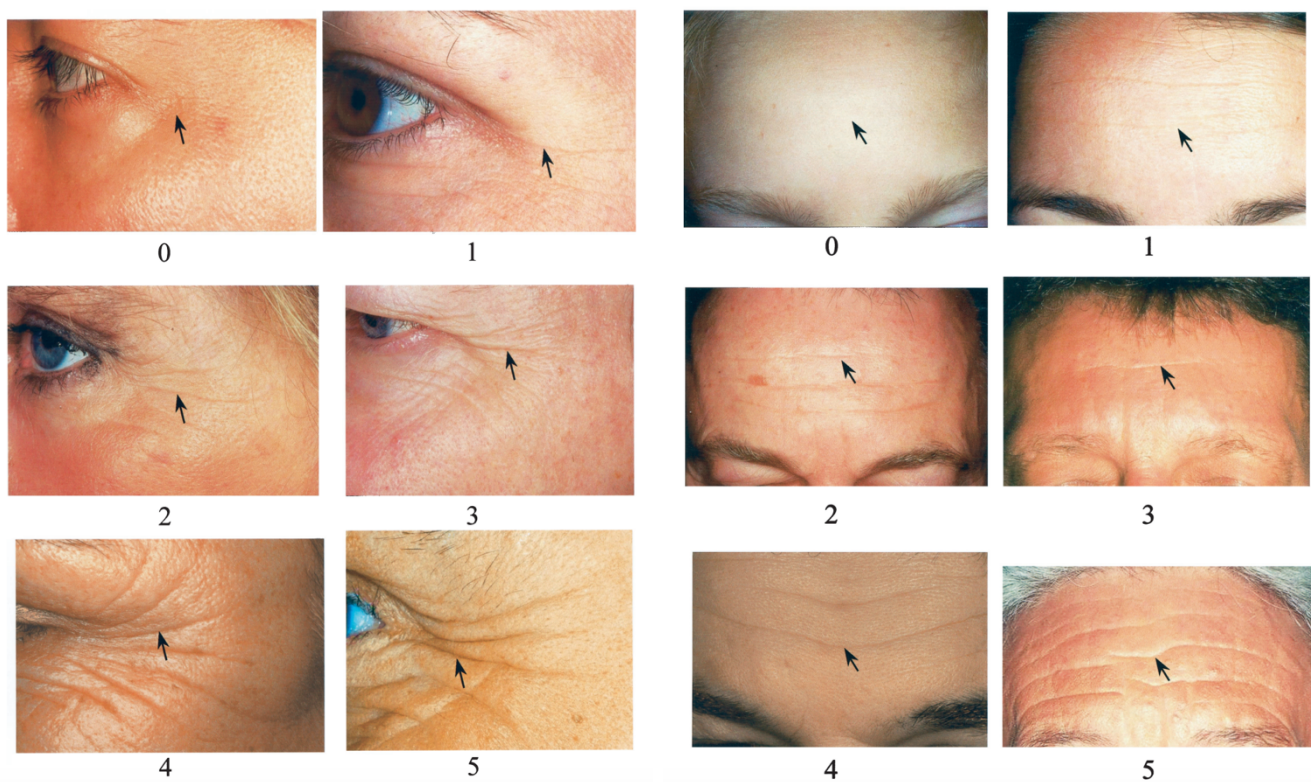


Figure 20 : Échelle d'évaluation des rides péri-orbitales (à gauche) et des rides horizontales du front (à droite) selon Gottfried and al. (39)

PARTIE B : CONCEPT SCIENTIFIQUE ANTI-AGE BASE SUR LE SILICIUM ET LE MONDE MARIN

I. SILICIUM ET GENERALITES

1. LE SILICIUM SUR TERRE

Le Silicium (Si) est un élément du tableau périodique de Mendeleïev, de symbole [Si] et de numéro atomique 14 (*Tableau V*). Il est classé en tant que métalloïde tétravalent, c'est-à-dire qu'il présente des propriétés intermédiaires entre les métaux et non métaux. Il présente une réactivité faible (41).

Tableau V : Tableau périodique des éléments et position du Silicium (42)

Tableau périodique des éléments

← nom de l'élément
 ← numéro atomique
 ← symbole chimique
 ← masse atomique relative ou [celle de l'isotope le plus stable]

primordial désintégration d'autres éléments synthétique

Groupe	1	2											13	14	15	16	17	18	
Période	IA	IIA											IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIIIA	
1	hydrogène 1 H 1,00794	hélium 2 He 4,002602																	
2	lithium 3 Li 6,941	béryllium 4 Be 9,012182											bore 5 B 10,811	carbone 6 C 12,0107	azote 7 N 14,00674	oxygène 8 O 15,9994	fluor 9 F 18,9984032	néon 10 Ne 20,1797	
3	sodium 11 Na 22,98976928	magnésium 12 Mg 24,3050											aluminium 13 Al 26,9815386	silicium 14 Si 28,0855	phosphore 15 P 30,973762	soufre 16 S 32,066	chlore 17 Cl 35,4527	argon 18 Ar 39,948	
4	potassium 19 K 39,0983	calcium 20 Ca 40,078	scandium 21 Sc 44,955912	titane 22 Ti 47,867	vanadium 23 V 50,9415	chrome 24 Cr 51,9961	manganèse 25 Mn 54,938045	fer 26 Fe 55,845	cobalt 27 Co 58,933195	nickel 28 Ni 58,6934	cuivre 29 Cu 63,546	zinc 30 Zn 65,39	galium 31 Ga 69,723	germanium 32 Ge 72,61	arsenic 33 As 74,92160	sélénium 34 Se 78,96	brome 35 Br 79,904	krypton 36 Kr 83,80	
5	rubidium 37 Rb 85,4678	strontium 38 Sr 87,62	yttrium 39 Y 88,90585	zirconium 40 Zr 91,224	niobium 41 Nb 92,90638	molybdène 42 Mo 95,94	technétium 43 Tc 97,9072	ruthénium 44 Ru 101,07	rhodium 45 Rh 102,90550	palladium 46 Pd 106,42	argent 47 Ag 107,8682	cadmium 48 Cd 112,411	indium 49 In 114,818	étain 50 Sn 118,710	antimoine 51 Sb 121,760	tellure 52 Te 127,60	iode 53 I 126,90447	xénon 54 Xe 131,29	
6	césium 55 Cs 132,9054519	barium 56 Ba 137,327	lanthanides 57-71		hafnium 72 Hf 178,49	tantale 73 Ta 180,94788	tungstène 74 W 183,84	rénium 75 Re 186,207	osmium 76 Os 190,23	iridium 77 Ir 194,217	platine 78 Pt 195,084	or 79 Au 196,966569	mercure 80 Hg 200,59	thallium 81 Tl 204,3833	plomb 82 Pb 207,2	bismuth 83 Bi 208,98040	polonium 84 Po [208,9824]	astate 85 At [209,9871]	radon 86 Rn [222,0176]
7	francium 87 Fr [223,0197]	radium 88 Ra [226,0254]	actinides 89-103		actinides 89-103	dubnium 105 Db [262,1144]	seaborgium 106 Sg [266,1219]	bohrium 107 Bh [264,1247]	hassium 108 Hs [269,1341]	meitnerium 109 Mt [268,1388]	darmstadtium 110 Ds [272,1463]	roentgenium 111 Rg [272,1535]	copernicium 112 Cn [277]	ununbium 113 Uub [284]	ununquadium 114 Uuq [289]	unupentium 115 Uup [288]	unuhexium 116 Uuh [292]	ununseptium 117 Uus [292]	ununoctium 118 Uuo [294]
			lanthane 57 La 138,90547	cérium 58 Ce 140,116	praseodyme 59 Pr 140,90765	néodyme 60 Nd 144,242	prométhium 61 Pm [144,9127]	samarium 62 Sm 150,36	europium 63 Eu 151,964	gadolinium 64 Gd 157,25	terbium 65 Tb 158,92535	dysprosium 66 Dy 162,500	holmium 67 Ho 164,93032	erbium 68 Er 167,259	thulium 69 Tm 168,93421	ytterbium 70 Yb 173,04	lutécium 71 Lu 174,967		
			actinium 89 Ac [227,0277]	thorium 90 Th 232,03806	protactinium 91 Pa 231,03588	uranium 92 U 238,02891	neptunium 93 Np [237,0482]	plutonium 94 Pu [244,0642]	américium 95 Am [243,0614]	curium 96 Cm [247,0703]	berkélium 97 Bk [247,0703]	californium 98 Cf [251,0796]	einsteinium 99 Es [252,0830]	fermium 100 Fm [257,0951]	mendélévium 101 Md [258,0984]	nobelium 102 No [259,1011]	lawrencium 103 Lr [262,110]		

Peu sont conscients de l'importance et de l'omniprésence environnementale du Si, qui participe à de nombreux cycles biogéochimiques dans lesquels il se transporte et se transforme entre différents milieux. Faisant suite à l'eau, le Si est le deuxième composé chimique le plus étudié, sous sa forme majoritaire qui est la Silice ou Dioxyde de Silicium (SiO₂). Né par fusion thermonucléaire des étoiles à oxygène, le Si s'est ensuite dispersé dans l'univers, devenant son

huitième élément le plus abondant et représentant environ 11% en masse de la poussière cosmique. Il est présent dans la thermosphère inférieure et la mésosphère supérieure, mais la quantité de poussière cosmique pénétrant quotidiennement dans l'atmosphère terrestre demeure néanmoins incertaine. Ensuite, en composant environ 25% de la croûte terrestre (lithosphère), le Si est le deuxième élément le plus abondant de cette dernière après l'oxygène (qui lui représente environ 45% de la croûte terrestre), ce qui correspond à 50-400 g de Si par kilogramme de sol. Par croûte terrestre, cela signifie à la fois la croûte continentale (formant les continents) et la croûte océanique (formant le fond des océans). Le Si était auparavant majoritairement associé aux formes de vie inférieures, plus précisément les organismes unicellulaires (diatomées, radiolaires), les animaux primitifs (éponges, mollusques), et les coraux. Nous savons de nos jours qu'il est également présent et important chez les plantes supérieures. Tous ces organismes sont capables d'absorber, stocker, métaboliser le Si et l'intégrer dans leur structure. Leur production en Si s'élève à une quantité de l'ordre des gigatonnes par an, dépassant largement la quantité de production industrielle. Également présent dans le corps humain, il demeure tout aussi important en biologie humaine que végétale (41,43–49).

2. LA CHIMIE DU SILICIUM

Découvert en 1811, le Si n'existe pas en tant qu'atome solitaire dans la nature, mais toujours couplé à d'autres éléments, notamment à l'oxygène avec lequel il présente une grande affinité et forme la silice (tout comme l'affinité du carbone envers l'oxygène pour former le dioxyde de carbone (CO₂)) (43). Il s'agit notamment d'un élément caractéristique des roches, mais existe sous diverses formes, énumérées ci-dessous et représentées en *Figure 21* :

- La forme cristalline (silice cristalline) : aussi appelée forme minérale ou lithogénique, cette forme est insoluble dans l'eau et de faible biodisponibilité. Elle regroupe les différents silicates dans lesquels la silice est complexée à des cations (silicate de calcium, de magnésium, de sodium, d'aluminium, ...), et les principaux minéraux comme le quartz, la cristobalite, le feldspath, l'émeraude, ...
- La forme amorphe (silice amorphe) : également insoluble dans l'eau et de faible biodisponibilité, elle regroupe le sable issu de la dégradation des roches comme le granite, la terre de diatomées, les argiles, ...
- La forme dissoute : soluble dans l'eau et biodisponible, on la connaît sous le nom d'acide silicique, dont la forme majoritaire est l'acide ortho-silicique (Si(OH)₄). Biodisponible

dans les systèmes aqueux, elle constitue la principale source de Si absorbée par les organismes vivants (plantes, animaux, humains, ...). L'absorption de cette forme chez l'Homme est supérieure à 50% de la dose ingérée.

- La forme amorphe biogénique (« biosilice ») : cette forme est retrouvée dans le vivant (virus, bactéries, champignons, éponges, diatomées, plantes, ...) et est fabriquée par des organismes siliceux comme les diatomées suite à l'absorption d'acide silicique (50).
- La forme organique ou silanols : soluble dans l'eau, elle est utilisée depuis quelques années en mésothérapie, et plus récemment dans les compléments alimentaires sous forme de MonoMéthylSilaneTriol (MMST) biodisponible, pour une action ciblée sur le derme cutané et les tissus conjonctifs. Cette forme n'est pas retrouvée naturellement mais est synthétisée en laboratoire. Une fonction alcool (OH) de l'acide orthosilicique est substituée par une fonction méthyle (CH₃) afin de former le MMST de formule CH₃-Si(OH)₃.

La forme cristalline existe dans la croûte terrestre sous forme de minéraux primaires (quartz, feldspath, ...). Suite à l'altération de ces roches par l'eau de pluie ou certaines conditions environnementales comme la température, les minéraux primaires se transforment à leur tour en minéraux secondaires, c'est-à-dire en forme amorphe comme les minéraux argileux, le sable, ... qui sont les principaux composants des sols. Suite à l'altération des minéraux primaires et secondaires notamment par les eaux de pluie chargées en CO₂, le Si dissout se forme dans les milieux aqueux. La majeure partie du Si dissout dans les systèmes aqueux (eau de mer, océans, eau douce, eau des sols, ...) est disponible sous forme d'acide ortho-silicique. L'acide ortho-silicique est une forme faiblement acide retrouvée à un pH < 9, composée d'un Si tétraédrique relié à 4 groupes hydroxyles. Il s'agit de la forme la plus simple du Si. L'acide ortho-silicique est facilement absorbé par les organismes dits « siliceux » qui le reprécipitent ensuite sous forme amorphe biogénique dans leur structure. C'est sous cette forme que les organismes siliceux sont capables d'absorber le Si, faisant de l'acide ortho-silicique la principale source de Si biodisponible pour les organismes vivants, et un composé important dans la chimie et la biologie du Si environnemental. Sous sa forme cristalline, le Si est de couleur gris foncé avec des reflets bleutés, en forme d'aiguilles ou d'hexaèdres (forme cubique). La forme amorphe est une poudre marron foncé. Dans la vie quotidienne, le Si est connu pour ses propriétés de semi-conducteur. Il est utilisé comme composant essentiel du verre (forme amorphe de la silice), en électronique, pour la production de matériaux (béton, pneus, adjuvant en formulation cosmétique) ou encore pour fabriquer des panneaux solaires photovoltaïques (40,46,47,49–55).

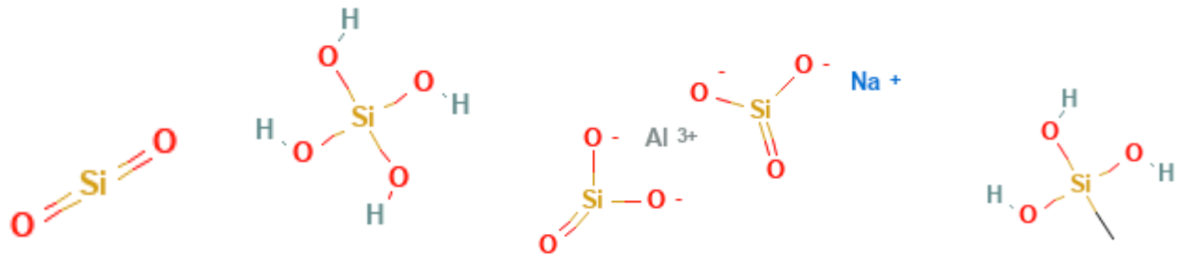


Figure 21 : Représentation moléculaire de différentes formes de Silicium, avec de gauche à droite : la silice (SiO_2), l'acide orthosilicique (Si(OH)_4), les silicates d'aluminium et de sodium, et le monomethylsilanetriol ($\text{CH}_3\text{Si(OH)}_3$) (57)

3. LE SILICIUM EN BIOLOGIE VEGETALE

3.1. Le cycle du Silicium

La *Figure 22* représente une vue globale du cycle du Si de la rhizosphère (partie du sol où se situent les racines), à la plante, puis à l'Homme (44).

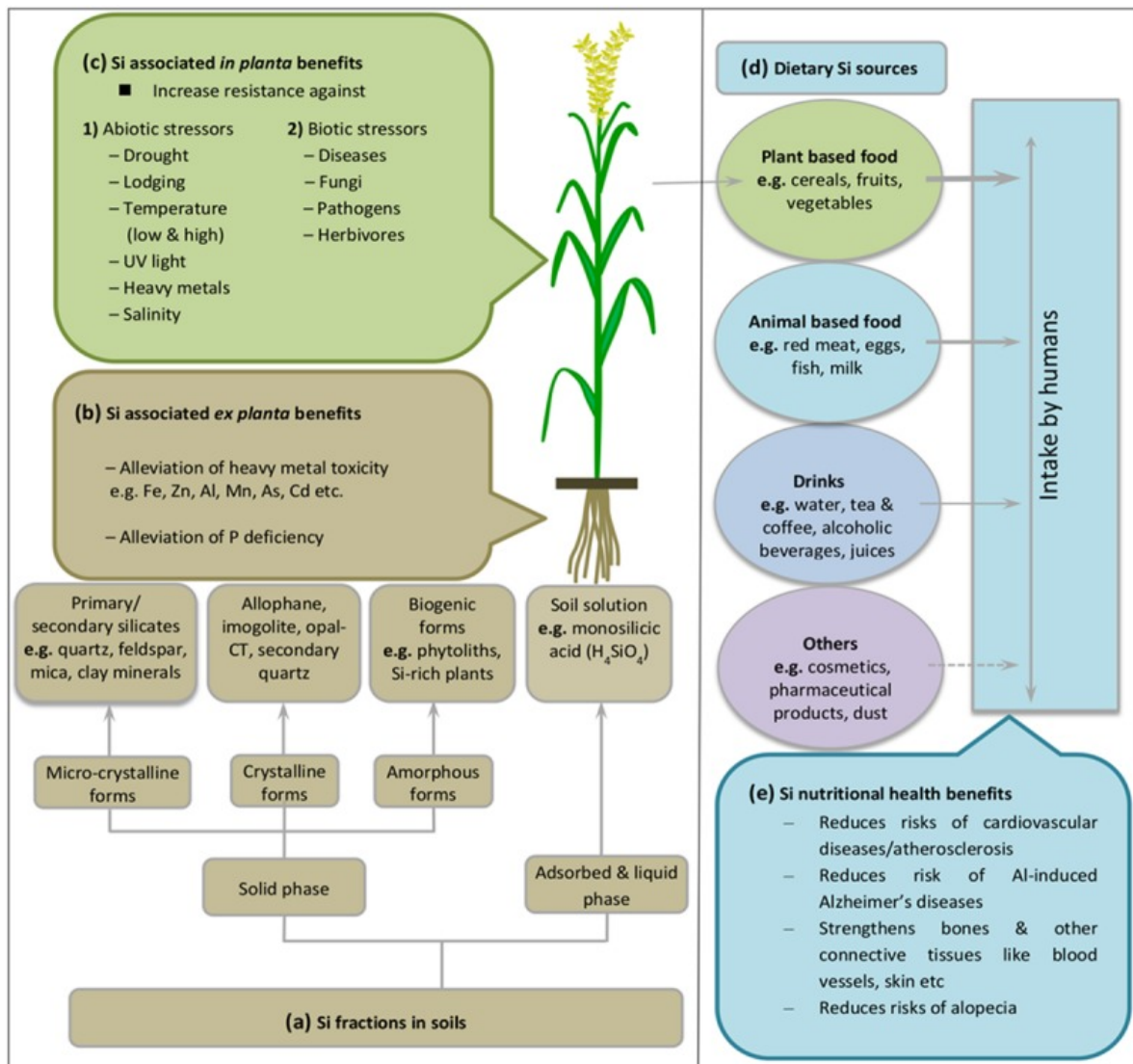


Figure 22 : Le cycle du Silicium chez les végétaux (44)

Le Si est très abondant dans les sols, à la fois sous forme solide et liquide. Comme évoqué précédemment, la forme solide regroupe les minéraux primaires (quartz, feldspath, mica) et secondaires comme les minéraux argileux, qui contiennent tous du Si sous forme de silice (SiO_2), de l'oxygène, et différents métaux comme l'aluminium, le magnésium et bien d'autres. La silice représente jusqu'à 45% de la masse du sol. L'altération des roches silicatées libère la forme soluble liquide du Si sous forme d'acide ortho-silicique. L'acide ortho-silicique dissout est absorbé par les racines des plantes puis transporté par des transporteurs d'influx et d'efflux régulant l'apport de Si aux différents tissus, et par le xylème qui est un vaisseau conducteur amenant les solutions vers les organes de la plante (tiges, feuilles, ...). Par endroits, l'acide ortho-silicique précipite et cristallise en phytolithes ou corps de silice (forme amorphe biogénique), au niveau des racines, tiges, feuilles, ... (44,46,49,54).

Ainsi, le Si dissout dans le sol est pompé par les plantes qui le reprécipitent sous forme de phytolithes : c'est la forme amorphe biogénique, qui représente 1 à 3% du Si du sol. Le flux annuel de Si absorbé par les végétaux à partir des sols s'élève à « environ 2350 millions de tonnes par an, ce qui équivaut à 84 terramoles par an » (50). Le Si a par la suite un mode de vie cyclique : le Si stocké dans les phytolithes se dissout à nouveau dans les sols lors de la décomposition naturelle de la plante, puis alimente les rivières, les estuaires, les océans, ... et donc les organismes marins et d'eau douce, qui finiront par sédimenter au fil du temps. Le Si des sédiments marins et d'eaux douces alimente ensuite la croûte terrestre (continentale et océanique), puis le Si de la croûte terrestre alimente les plantes, le Si des plantes alimente à nouveau les systèmes aqueux et ainsi de suite. Dans le cas de récoltes intensives, on ne réintroduit pas les feuilles qui ont été récoltées, on perd donc dans les sols du Si qui provenait de la décomposition naturelle des plantes. Le cycle du Si est alors perturbé car les plantes en réabsorbent moins. La quantité de Si dans les sols diminue, les futures plantes ne pourront pas autant résister à leur environnement et s'adapteront de moins en moins bien au stress, affectant leur repousse et le rendement des récoltes (43,49,53).

3.2. Les bienfaits du Silicium

Jusqu'à 90% de l'absorption totale de Si se dépose dans les parois cellulaires des feuilles et confère des avantages structurels et fonctionnels aux plantes, module leur croissance, et améliore leur résistance face aux stress biotiques et abiotiques. De manière générale, les fonctions biochimiques du Si peuvent être attribuées à l'acide ortho-silicique et les fonctions physiques à la silice accumulée sous forme amorphe biogénique ou phytolithes. Ex planta, le Si améliore la qualité des sols. Il diminue la toxicité des métaux lourds en les complexant, en diminuant leur solubilité et biodisponibilité par augmentation du pH, ou en modifiant leur distribution à l'intérieur de la plante (remobilisation en cas de carence). Il module également la disponibilité du Phosphore pour les plantes. In planta, le Si améliore la résistance des plantes face au stress biotique (c'est-à-dire face aux diverses maladies, aux pathogènes, ...) et abiotique (c'est-à-dire face à la sécheresse, aux rayonnements UV, aux variations de température, à la salinité, ...):

- Dans les racines, les phytolithes empêchent que les molécules nocives soient véhiculées à travers le xylème et les organes des plantes, leur permettant donc de s'adapter à des milieux toxiques pour elles.

- Afin d'augmenter la résistance des plantes face au stress biotique, le Si induit par exemple la production de composés antibactériens et antifongiques. De plus, des dépôts de silice amorphe biogénique (phytolites) se créent au niveau des sites d'attaque ce qui permet d'empêcher la pénétration des pathogènes par augmentation de la résistance et rigidité de la surface de la zone en question. L'effet est plus visible chez les plantes accumulatrices de Si.
- Afin d'augmenter la résistance des plantes face au stress abiotique, il se crée, comme évoqué ci-dessus, des dépôts de silice permettant de renforcer les défenses physiques végétales. Les phytolites au niveau de la cuticule empêchent l'évaporation excessive d'eau en cas de stress hydrique. Dans les vacuoles cellulaires, ils améliorent la photosynthèse et les processus de capture de la lumière en apportant de la structure (robustesse mécanique de la plante) et en maintenant les limbes des feuilles dressés vers la lumière du soleil. Ils réduisent la charge thermique des feuilles en émettant des rayons infra-rouge lointains fournissant un mécanisme de refroidissement passif dans des conditions de forte irradiation solaire. Concernant les métaux lourds, leur toxicité est amoindrie grâce à leur accumulation sous forme de silicates. L'activité antioxydante est renforcée grâce à l'augmentation de la production d'antioxydants enzymatiques (superoxyde dismutase) et non enzymatiques (ascorbate) et de composés phénoliques. Ce renforcement permet d'augmenter la tolérance à la salinité en prévenant les dommages oxydatifs membranaires (44,46,54).

3.3. L'apport de Silicium par les plantes

Le Si représente de 0,1 à 15% du poids sec des plantes, cette valeur étant dépendante de l'espèce. Les familles Equisetaceae (prêle) et Poaceae ou Graminées (riz, blé, maïs, orge, bambou, ...) sont classées comme des espèces accumulatrices de Si, avec des niveaux élevés variables selon les bibliographies : supérieur à 4% pour certaines, ou entre 10 et 15% environ pour d'autres. Les plantes accumulatrices de Si sont caractérisées par une signature génétique qui permet de renforcer l'absorption de Si au niveau des racines. Les plantes des ordres Cucurbitale, Urticale et Commelinale présentent des niveaux intermédiaires de Si (2 à 4%). Certains membres de l'ordre des Poales et des Aricales et la plupart des dicotylédones accumulent moins de 0,5% de Si (comme le soja et la citrouille). En général, les plantes privées de Si ont une structure affaiblie et sont plus susceptibles face aux anomalies de croissance, développement et reproduction. Une fois le Si accumulé dans les plantes, ces dernières sont

ensuite utilisées pour l'apport humain, dont les bénéfiques sont énumérés en (e) de la *Figure 22*. Le Si est naturellement présent dans l'alimentation sous forme de silice, d'acide ortho-silicique, d'acides siliciques liés à des nutriments, et sous forme de silicates (44,46,48,54).

4. LE SILICIUM EN BIOLOGIE HUMAINE

4.1. *L'apport alimentaire en Silicium chez l'Homme*

Il est estimé que l'apport quotidien en Si biodisponible sous la forme d'acide ortho-silicique varie en moyenne de 10 à 60 mg : 29 mg en Finlande, 20 à 50 mg en Grande-Bretagne, 30 à 33 mg aux Etats-Unis pour les hommes et 25 mg environ chez les femmes. Cet apport diminue globalement avec l'âge à moins de 20 mg par jour, en particulier chez les femmes. Ceci s'explique par une augmentation du pH gastrique au cours du vieillissement, ce qui diminue la capacité de conversion du Si alimentaire en acide ortho-silicique biodisponible. Dans une étude de 2015, l'apport quotidien en Si a été catégorisé sur la base de plusieurs rapports de différentes régions du monde, dont voici le classement : États-Unis < Autres pays occidentaux < Japon < Chine < Inde. La consommation quotidienne de Si en Asie est d'ailleurs estimée à environ 200 mg. L'apport très élevé en Si par personne et par jour dans cette région du monde pourrait notamment être dû au régime alimentaire prédominant à base de riz et de certains types de végétaux (3,44,48).

Les aliments à base de plantes sont les principaux contributeurs de Si alimentaire chez l'Homme. On retrouve principalement :

- Les grains et produits céréaliers : riz, blé, avoine, orge (qui représentent 30% des apports).
- Les boissons : l'eau dont la richesse en Si varie selon la source géologique (2 à 5 mg de Si par litre), certains jus de fruits, le café, et la bière (préparée à partir de malt d'orge ou de houblon, 9 à 39 mg de Si par litre).
- Les fruits : en particulier banane et pomme.
- Les légumes : pommes de terre, racines de betterave, carottes, haricots, épinards.

Tous ces éléments cités ci-dessus peuvent représenter jusqu'à 75% de l'apport total en Si. A l'inverse, les aliments d'origine animale (viandes et poissons, produits laitiers) contiennent moins de Si. Il est à savoir que la transformation industrielle des aliments diminue nettement cet apport. Le Si est naturellement présent dans ces éléments sous forme de silice, de silicates,

et d'acide ortho-silicique. Dans la bière par exemple, 80% du Si retrouvé correspond à de l'acide ortho-silicique. Le Si de ces aliments est ensuite solubilisé dans le milieu acide de l'estomac, devenant de l'acide ortho-silicique qui est ensuite absorbé. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) n'a pas défini d'apport quotidien recommandé en Si car ces apports restent en général largement couverts par l'alimentation. A l'inverse, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) estime que l'Homme requiert en moyenne 20 à 50 mg par jour de Si. Étant donné son abondance dans le corps humain, l'apparition d'une carence est peu probable (3,41,44,48).

4.2. Biodisponibilité du Silicium chez l'Homme

Le Si est le troisième oligo-élément (ou élément trace) le plus abondant chez l'Homme après le Fer et le Zinc. Il potentialiserait d'ailleurs l'absorption et l'action de certains composés minéraux, comme le Zinc et le Cuivre. Il représente 1 à 2 g du corps humain, ce qui correspond à 0,01% du poids corporel (certaines études vont de 200 mg à 7 g). Les effets bénéfiques du Si se feraient ressentir à partir d'un apport quotidien de 10 à 25 mg. Les formes hydrosolubles sont les principales sources absorbées par l'Homme, notamment l'acide ortho-silicique qui est la principale source de Si biodisponible pour ce dernier, mais aussi la forme la plus soluble et la plus simple du Si. Une absorption efficace dans le tractus gastro-intestinal nécessite la décomposition des différentes formes de Si en acide ortho-silicique suite au contact de l'acide chlorhydrique de l'estomac. Le Si est ensuite absorbé et transporté dans la circulation sanguine. La majorité du Si est retenue rapidement dans les fluides extracellulaires, l'autre partie du Si se situant en intracellulaire. Les formes insolubles ou légèrement solubles (silice, silicates, ...) ne sont pas ou très peu absorbées (ces formes peuvent libérer une infime quantité d'acide ortho-silicique au contact de l'acide chlorhydrique de l'estomac) et excrétées en grande majorité dans les urines, le rein étant la principale voie d'excrétion du Si. Après absorption, la totalité du Si est excrétée en 24 heures. L'acide ortho-silicique est assimilé à un agent thérapeutique de premier plan chez l'Homme. Il est stable dans les solutions diluées. En revanche, à des concentrations plus élevées et des pH proches de la neutralité, il a la capacité de polymériser en acide poly-silicique ou gel de silice, diminuant sa biodisponibilité. L'acide ortho-silicique polymérisé libère également du Si dans l'estomac, mais il est intéressant de stabiliser l'acide ortho-silicique par diverses techniques de couplage afin d'éviter ce phénomène et d'amplifier les effets du Si. Il existe notamment sous forme d'acide ortho-silicique stabilisé à la choline (ch-OSA) en formulation pharmaceutique, ou sous forme organique monomérique ou MMST.

Le MMST est facilement absorbé et reconnu sans danger. Il se transforme ensuite en acide ortho-silicique une fois ingéré. Le ch-OSA est également sûr d'utilisation et biodisponible. Il améliore la rugosité et le micro-relief cutané (3,41,48).

4.3. Les effets bénéfiques du Silicium sur la santé

Les oligo-éléments jouent un rôle prépondérant dans l'homéostasie du corps humain et dans certaines fonctions vitales. Le Si n'échappe pas à cette règle. En 1972, des expériences de privation de Si sur des poulets et rats en croissance ont suggéré que le Si alimentaire était essentiel à la croissance normale de ces animaux (*Figure 23*). Une carence en Si a provoqué une anomalie de formation en particulier concernant les tissus osseux et conjonctifs riches en collagènes, tels que le crâne, les os périphériques, les articulations, les poils et la peau. Le niveau de Si des tissus conjonctifs chez un rat adulte est d'ailleurs 4 à 5 fois plus élevé que dans les autres types de tissus (56,58).

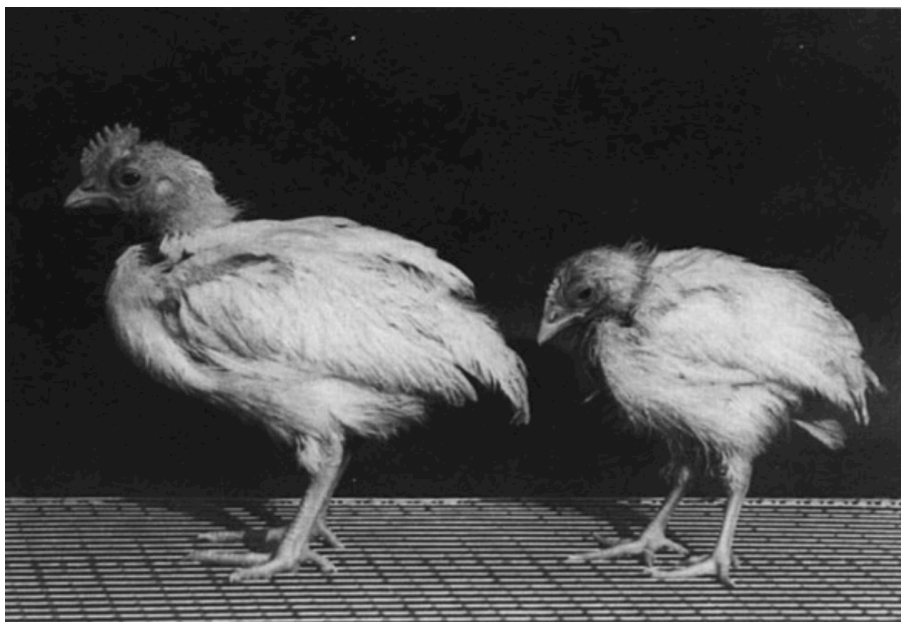


Figure 23 : Différence de croissance chez des animaux ayant un régime riche (à gauche) ou pauvre (à droite) en Si (58)

Une fois le Si alimentaire ingéré, la majorité est maintenue dans les tissus conjonctifs, notamment les os, la peau, la trachée, l'aorte et les tendons des animaux supérieurs et de l'Homme. Ces tissus sont des tissus de support et de soutien, qui nécessitent à la fois de la résistance et de la flexibilité apportées via leurs composants : MEC composée de fibres (collagènes et élastine), de GAG (acide hyaluronique) et de protéoglycanes. Une autre fraction

est transférée au cerveau, et des niveaux plus faibles de Si sont retrouvés dans le foie, le cœur, les muscles, et les poumons.

Le Si présente de multiples bienfaits pour l'organisme. Il participe à la réduction des risques d'alopécie, et à la santé du système immunitaire en jouant un rôle dans la régulation du cycle cellulaire et dans la stimulation des lymphocytes T. Au niveau du cerveau, le Si a la capacité de chélater l'aluminium libre biodisponible et de former des complexes d'aluminosilicates insolubles qui ne pourront être absorbés au niveau gastro-intestinal et seront éliminés. Cela permet au Si d'avoir un rôle protecteur face au stress oxydatif neuronal induit par l'accumulation et le dépôt d'aluminium dans le cerveau et de limiter la neurodégénérescence caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Le Si est également un élément protecteur dans les maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose, maladie touchant les artères de gros et moyen calibres et caractérisée par la formation de plaques d'athéromes qui obstruent les vaisseaux. Le Si est notamment retrouvé dans l'aorte, au niveau de laquelle il se lie au collagène et stabilise ce dernier pour renforcer la résistance des parois vasculaires. Il diminue l'accumulation des plaques athéromateuses et préserve l'architecture des fibres et vaisseaux. Le Si est également bénéfique pour la structure et le fonctionnement des os et favorise la santé osseuse en étant un des composants de la prolyl hydroxylase (enzyme de synthèse du collagène de type I et des GAG) et en stimulant la prolifération des ostéoblastes. Le Si favorise la fixation de calcium, lui conférant un rôle dans la croissance et le renouvellement osseux, la minéralisation et la densité minérale osseuse, et l'intégrité structurelle des os. Il prévient les risques d'ostéoporose, trouble squelettique progressif caractérisé par une détérioration de l'architecture et de la masse osseuse.

Il existe donc un lien étroit entre carence en Si et déformations osseuses, teneur réduite en collagène, problèmes articulaires, mauvais équilibre minéral au niveau du fémur et vertèbres, incapacités crâniennes, ... Le Si participe également à la croissance et l'intégrité structurelle de la peau et de ses annexes (ongles et cheveux). Une teneur élevée en Si dans la fibre capillaire entraîne un taux de perte de cheveux plus faible et une luminosité accrue. Le Si est aussi le minéral prédominant dans la composition des ongles (3,44,48,49).

II. SILICIUM ET PEAU

Deux formes de Si semblent être intéressantes et apporter une efficacité ciblée sur la peau à travers l'application topique de produits cosmétiques : l'acide ortho-silicique, et le

MonoMethylSilaneTriol (MMST) qui représente une forme organique du Si obtenue par synthèse en laboratoire. Cette forme permet notamment de stabiliser l'acide ortho-silicique afin d'empêcher sa polymérisation, et d'augmenter l'affinité de la molécule envers la peau grâce à l'atome de carbone. La configuration des deux molécules est rappelée en *Figure 24*.

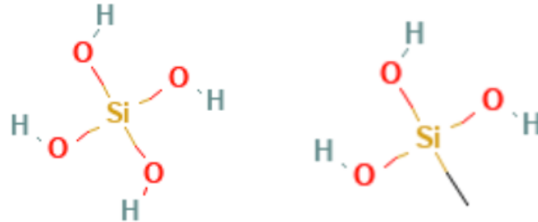


Figure 24 : Molécules de Silicium biodisponibles au niveau cutané (57)

1. LE SILICIUM ET L'EPIDERME

1.1. Effet sur la viabilité des kératinocytes

Le Si (notamment sous forme de MMST) augmente la prolifération et la viabilité des kératinocytes (59).

1.2. Effet sur la production d'acide hyaluronique par les kératinocytes

Le Si (notamment sous forme de MMST) stimule la production d'acide hyaluronique par les kératinocytes, traduisant un effet pro-prolifératif du Si sur les kératinocytes comme vu précédemment (59).

2. LE SILICIUM ET LE DERME

Le Si administré par voie topique sous forme biodisponible a la capacité de traverser l'épiderme et d'atteindre le derme (60). De nombreuses études font d'ailleurs référence aux effets bénéfiques du Si sur le derme et la MEC (3,41,48).

2.1. STIMULATION DES CAPACITES DE SYNTHÈSE DES FIBROBLASTES

2.1.1. Effet sur la viabilité des fibroblastes

Comme pour les kératinocytes, le Si augmente la prolifération et la viabilité des fibroblastes (59).

2.1.2. Effet sur la synthèse de collagène de type I

Reffit et al. démontrent en 2003 que l'acide ortho-silicique stimule la synthèse de collagène de type I par les fibroblastes. Cette stimulation n'a pas lieu via une action sur le gène codant pour le collagène I, mais via la modulation de l'activité de la prolyl hydroxylase, enzyme intervenant dans sa synthèse en catalysant l'hydroxylation des résidus proline des chaînes de collagène. Des concentrations physiologiques d'acide ortho-silicique suffisent à stimuler la capacité de synthèse des fibroblastes (3,48,49,55).

En 2018, Deglesne et al. confirment également ce point, mais aussi que l'acide ortho-silicique interagit avec les fibres de collagène par liaisons hydrogènes électrostatiques et joue un rôle stabilisateur sur la MEC. Il stabilise en effet les liaisons des fibres de collagène entre elles et avec les fibroblastes. Ainsi, les fibroblastes peuvent être stimulés par différentes formes de Si (acide ortho-silicique, MMST) et par conséquent produire plus de collagène qu'en condition basale, le taux de Si sérique étant un marqueur du renouvellement du collagène I (56).

2.1.3. Effet sur la synthèse d'élastine

Le Si (notamment sous forme de MMST) augmente l'expression du gène codant pour l'élastine (56).

2.1.4. Effet sur la synthèse d'acide hyaluronique

Le Si (notamment sous forme de MMST) est associé à la stimulation de la synthèse des GAG et d'acide hyaluronique par les fibroblastes. Il augmente l'expression de l'acide ribonucléique messager (ARN messager) codant pour les hyaluronanes synthases impliquées dans la synthèse d'acide hyaluronique (3,56).

Ainsi, de manière globale, le Si sous diverses formes (acide ortho-silicique, MMST) stimule le métabolisme fibroblastique et les voies de signalisation conduisant à la production de protéines dermiques indispensables au bon fonctionnement de la peau. Le Si présente également une action mécanique et un rôle structural sur le derme (49,56,61).

2.2. EFFET STRUCTURAL DU SILICIUM SUR LA MEC

2.2.1. Effet sur l'organisation du collagène et des fibroblastes

Comme le montre les *Figure 25* et *Figure 26* :

- Au niveau d'une coupe de peau jeune (18 – 29 ans) : les fibres de collagène sont épaisses, serrées, abondantes et ordonnées. Les fibroblastes sont étendus, sous tension et bien orientés.
- Au niveau d'une coupe de peau âgée (80 ans), de nombreux espaces vides interfibrillaires et intercellulaires se créent. Les fibres sont clairsemées, fragmentées et désorganisées. Les fibroblastes sont de taille réduite et s'arrondissent, sans orientation préférentielle (62,63).

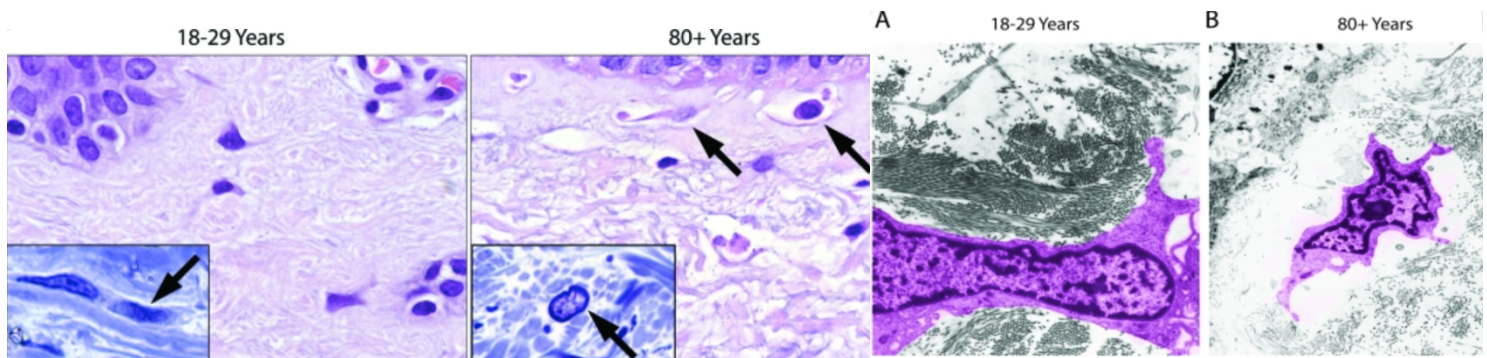


Figure 25 : Représentations du derme et de la morphologie des fibroblastes de coupes de peaux jeunes et âgées (63)

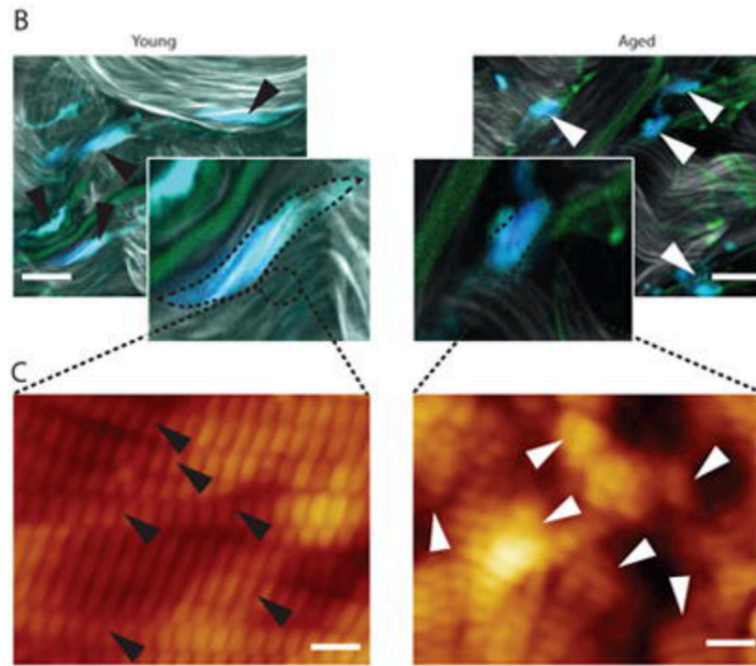


Figure 26 : Représentations de la morphologie des fibroblastes et des fibres de collagène de coupes de peaux jeune (à gauche) et âgée (à droite) (62).

Il existe en fait une relation entre l'intégrité des fibres de collagène et la conformation des fibroblastes. La *Figure 27* quantifie les interactions des fibroblastes avec le collagène. Sur coupe de peau jeune, les fibroblastes sont entourés de fibres de collagène intactes et interagissent physiquement avec ces dernières, à l'origine de leur conformation étirée leur permettant d'occuper un volume significatif dans le derme. Avec l'âge, les fibres sont dégradées par les MMP et se raréfient car synthétisées en moindre quantité, à l'origine d'espaces vides autour des cellules. Ainsi, les interactions entre les fibroblastes et les fibres environnantes diminuent de plus de 20%, le fibroblaste se rétracte et se propage moins à travers le derme, comme nous pouvons le voir sur les *Figure 25* et *Figure 26* (62,63).

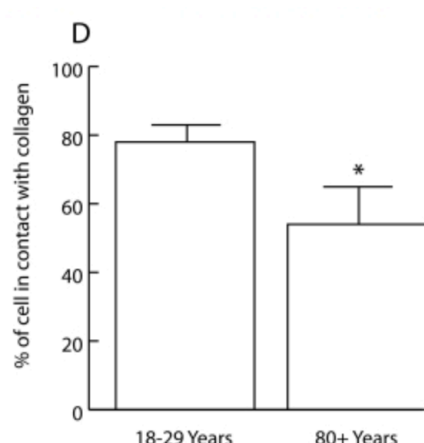


Figure 27 : Graphique représentant le pourcentage (%) de fibroblastes en contact avec le collagène dans une peau jeune et âgée (63)

La taille et la forme des fibroblastes sont donc directement régulées et influencées par leurs interactions avec le réseau de collagène de l'environnement matriciel. Ce dernier procure aux fibroblastes des points d'ancrage, permettant de générer une tension et une stimulation mécanique indispensables au maintien de leur morphologie, de leur étirement, de leurs fonctions de synthèse, et de leur stabilité, afin de créer un véritable réseau de soutien pour la peau. Un réseau de collagène fragmenté et désorganisé est dans l'incapacité de soutenir la conformation des fibroblastes. Ces derniers perdent leurs sites d'ancrage et leur stabilité pourtant nécessaires à leur tension et force mécanique : les fonctions des fibroblastes sont alors altérées (62). Le rôle du Si (acide ortho-silicique, MMST) prend alors tout son sens, car en plus de stimuler les capacités de synthèse des fibroblastes, il joue le rôle d'élément de réticulation et d'assemblage entre les différents éléments du derme : fibres de soutien, fibroblastes, GAG, protéoglycanes. Le Si a donc un rôle stabilisateur et structural sur la MEC (41,55).

Les laboratoires EXSYMOL ont réussi à mettre en évidence les effets du MMST dans un modèle de matrice de collagène analysé par une technologie de microscopie à force atomique (AFM). La photo de gauche de la *Figure 28* représente une matrice avec des fibres de collagène et des fibroblastes cultivés pendant 24 heures avec 10% de sérum (condition « JEUNE »). La photo du milieu (condition « AGE NT ») représente une matrice « âgée » traitée avec seulement 1% de sérum. La photo de droite (AGE + MMST) représente une matrice « âgée » traitée avec 2,5% de MMST. Nous pouvons constater que la matrice de droite préliminairement traitée par le Si présente un réarrangement des fibres de collagène comparable à la condition « JEUNE »

plutôt qu'à la condition « AGE NT ». Ce résultat met en lumière l'effet structural du Si sur le derme (59).

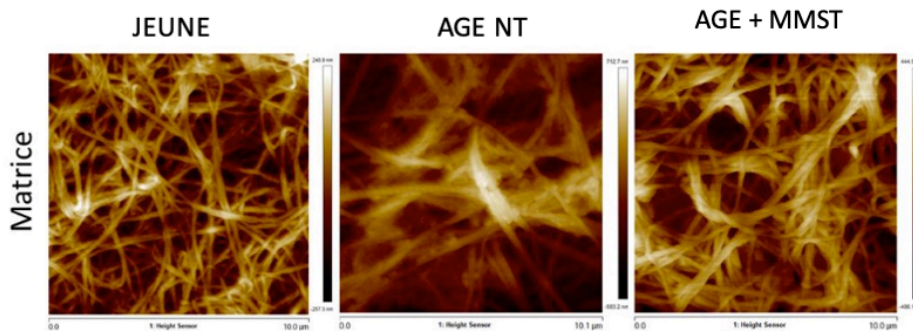


Figure 28 : Effets du MMST sur l'organisation du réseau de collagène dermique (59)

2.2.2. Effet sur l'homéostasie dermique et les fonctions de synthèse des fibroblastes

Comme vu précédemment, un environnement matriciel optimal est un pré-requis essentiel à la conformation du fibroblaste et in fine à l'élaboration d'un véritable réseau de soutien pour la peau, grâce au Si. Toute cette tension mécanique influe par la suite sur la réponse biologique fibroblastique. Lorsque le fibroblaste est dans une conformation optimale (c'est-à-dire ancré au réseau de fibres de collagène grâce au Si, étiré, et sous tension) la production des composants de la MEC, dont le collagène, est élevée. A l'inverse, la perte de tension mécanique provoquée par la fragmentation des fibres de collagène avec l'âge induit une diminution de la capacité de synthèse des fibroblastes : les composants de la MEC sont synthétisés en moindre quantité (par diminution de la transcription des gènes), à l'exception des MMP qui sont régulées à la hausse. Le réseau de soutien formé grâce au Si et aux fibres de collagène intactes a donc un rôle de stimulateur mécanique sur les fibroblastes qui sont alors en capacité de produire du collagène de manière optimale (*Figure 29*) (63).

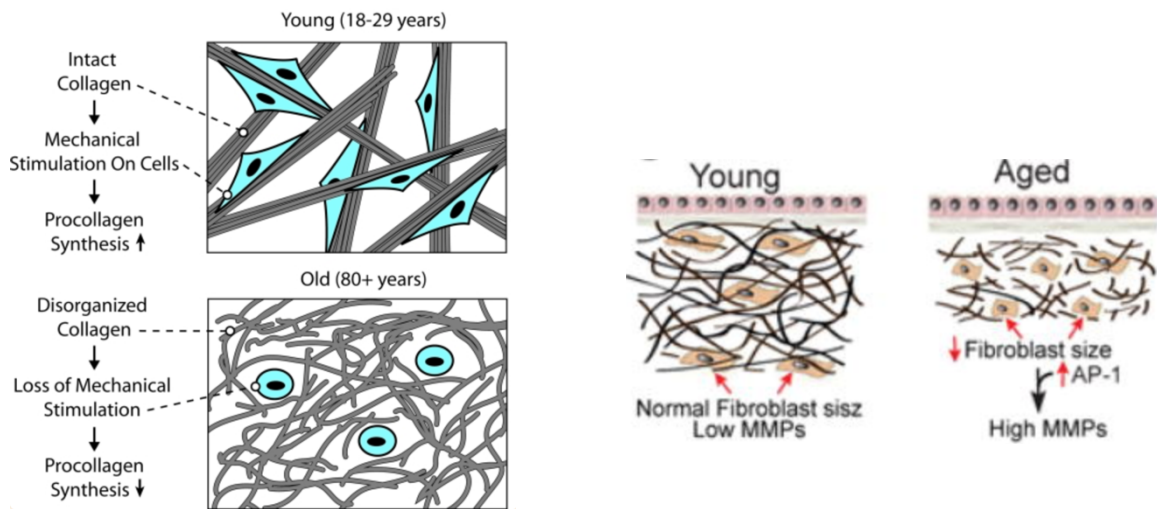


Figure 29 : Influence de la structure du réseau de soutien dermique sur la synthèse de collagène et des MMP (62,63)

Mais avec l'âge, il se met en place un cercle vicieux. En effet, avec les effets du temps, il se produit naturellement une diminution de la teneur en collagène due à un épuisement naturel des fibroblastes vieillissants dont la population diminue avec l'âge. Il se produit également une augmentation de synthèse des MMP, accentuée par le vieillissement extrinsèque et responsable de la fragmentation des fibres de collagène. Cette fragmentation crée un environnement matriciel incapable de supporter un niveau de tension mécanique indispensable à une activité synthétique optimale des fibroblastes. Ces derniers perdent petit à petit leurs sites d'ancrage car les fibres sont détériorées : ils ne sont plus sous tension ni stimulés mécaniquement, signifiant qu'ils ne peuvent plus assurer une synthèse optimale de collagène. La présence de collagène fragmenté régule donc négativement la néosynthèse de collagène, mais régule positivement la synthèse des MMP via l'activation du facteur de transcription AP-1 (protéine activatrice 1) qui régule à la hausse de nombreuses MMP dont la MMP-1. Ce phénomène accentue donc la dégradation des fibres de collagène, puis la mauvaise conformation des fibroblastes, qui amplifie à son tour la baisse de synthèse de collagène de type I. Les fibroblastes non conformes en raison de la fragmentation des fibres ont également un niveau de ERO plus élevé, amplifiant l'activation des MMP (62,63).

La *Figure 30* permet d'illustrer ce phénomène. La synthèse de collagène dans une peau âgée de 80 ans (protégée du soleil) est globalement réduite d'environ 75% par rapport à une peau de jeune adulte (18 à 29 ans). Une partie de cette diminution provient du nombre total de fibroblastes qui est réduit d'environ 40% (sénescence naturelle liée au vieillissement intrinsèque). D'autres facteurs tels que la perte de tension mécanique expliquent les 35%

restants. La peau vieillissante est donc caractérisée par une fragmentation du collagène, une réduction du collagène total, et une diminution des interactions cellules/fibres (63).

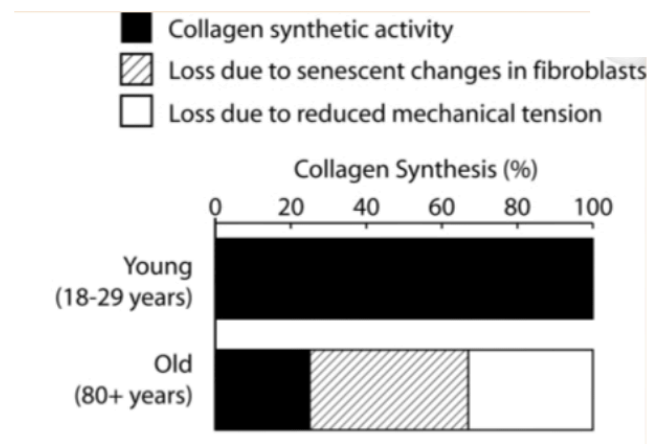


Figure 30 : Évolution de l'activité de synthèse du collagène avec l'âge (63)

Les Laboratoires EXSYMOL ont également mis en avant la capacité du Si (notamment sous forme de MMSt) à favoriser la tension mécanique des fibroblastes et permettre un effet tenseur sur les fibres de collagène, en évitant leur relâchement. Comme le montre la *Figure 31*, l'ajout de MMST (photo de droite) augmente de façon visible la dendricité des fibroblastes, suggérant une augmentation des contacts et des attaches entre ces derniers et les fibres de soutien, via le Si. La surface occupée par les fibroblastes dans le derme augmente également, notamment grâce à l'augmentation du nombre de dendrites qui permettent aux fibroblastes de s'étendre et d'être sous tension, dans leur conformation originelle. De par leur attache aux fibres de collagène et leur rôle de liant entre la MEC et les cellules, le Si présente ainsi un effet structural et un rôle indirect sur la stimulation mécanique des fibroblastes et augmente la synthèse de collagène de type I, notamment dans les matrices altérées et désorganisées des peaux âgées (59).

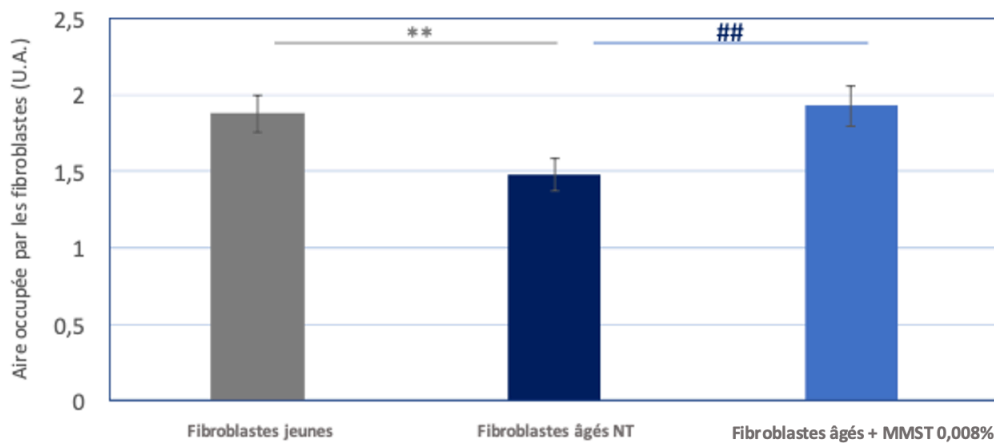
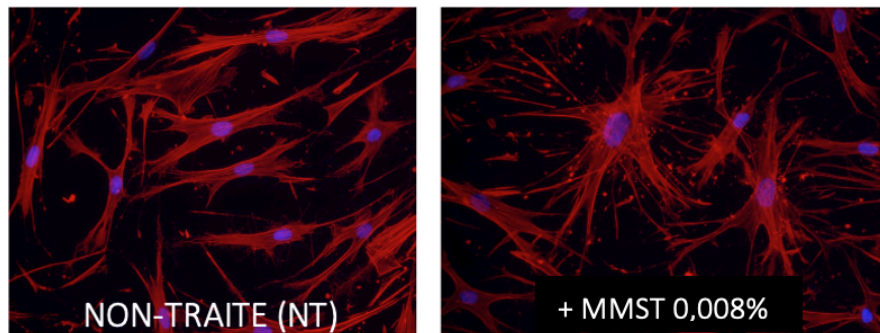


Figure 31 : Effets du MMST sur la morphologie et l'aire occupée par les fibroblastes dans le derme (59)

Ainsi, le Si présente deux rôles principaux :

- Un rôle direct de stimulation de la prolifération des fibroblastes et de stimulation de leurs capacités de synthèse concernant les principales molécules clés du derme (collagène, élastine, et acide hyaluronique). La stimulation de la synthèse du collagène de type I se fait par l'intermédiaire de l'action du Si sur l'enzyme de synthèse du collagène.
- Un rôle structural et d'agent pontant entre les fibroblastes et les molécules clés du derme notamment les fibres de soutien, afin de créer un véritable réseau de support responsable de la résistance et des propriétés mécaniques de la peau.

Cependant, avec l'âge, le taux de Si chute dans les tissus conjonctifs comme la peau, en particulier chez la femme (perte supérieure à 60-70%). Cela conduit notamment à une perte de fermeté, un affaissement global de la peau et à l'apparition de rides. Ces signes cliniques sont directement en lien avec le déficit en collagène et la déstructuration du réseau de soutien

dermique. Il s'avère donc intéressant de compenser cette perte par un apport extérieur en Si, notamment à travers les produits cosmétiques (48).

III. ACTIFS ANTI-AGE D'ORIGINE MARINE AUTOUR DU SILICIUM

En 1964, le Pharmacien André Bouclet crée « Thalgo » (association des mots « Thalassothérapie » et « Algue »), laboratoire spécialisé en soins à base d'algues et extraits marins destinés au monde médical et à la thalassothérapie. En 1976, les Laboratoires Thalgo, spécialisés dans le développement de produits cosmétiques, s'installent sur la Côte d'Azur, à Nice, puis en 1982 dans le Var, plus précisément sur le site de Roquebrune-Sur-Argens. 100% des formules de la marque intègrent des ingrédients d'origine marine, notamment à travers les ingrédients actifs, qui confèrent l'efficacité aux produits. Les Laboratoires Thalgo développent en 2022 la gamme Silicium-Lift, autour du Si, et ciblant les rides, la perte de fermeté, et la perte d'éclat du teint des femmes âgées de plus de 40 ans.

Trois actifs principaux composent cette gamme, détaillés par la suite :

- Un extrait de Diatomée, microalgue contenant du Si d'origine marine sous forme d'acide ortho-silicique ;
- Un extrait de macroalgue brune, l'*Himanthalia elongata* ;
- De la vitamine C greffée à du silicium organique (MMST).

Pour rappel et en résumé, le vieillissement cutané se caractérise par une diminution de la population fibroblastique, une baisse de synthèse des molécules clés du derme, et une augmentation de la dégradation du derme par les MMP, notamment causée par le vieillissement extrinsèque et la génération de ERO. Il se produit une altération de la qualité, de la composition, et de l'organisation de la MEC. La synthèse des fibres de collagène de type I ralentit, elles s'amincissent, se fragilisent, et sont excessivement dégradées par les MMP, à l'origine d'une perte de résistance et de fermeté. Concernant l'élastine, sa synthèse diminue et sa dégradation par les élastases augmente, à l'origine d'une perte d'élasticité et du « rebond » de la peau. Les GAG sont synthétisés en moindre quantité et ils sont dégradés, aboutissant à une diminution de la capacité de rétention d'eau, à une perte de volume, de souplesse, et d'hydratation ; le support nutritif et d'ancrage du derme est altéré. Le stress oxydant s'accroît et les systèmes de défense s'affaiblissent, à l'origine de protéines endommagées et non fonctionnelles. De

plus, le taux de Si, molécule d'une importance capitale, tant sur le plan environnemental que cutané, diminue avec l'âge. Il s'avère donc intéressant, à travers une gamme de produits cosmétiques, de ralentir la dégradation du derme, tout en apportant du Si à la peau.

1. SILICIUM ET DIATOMEES MARINES

Nous avons vu précédemment que certaines plantes terrestres ont la capacité d'accumuler du Si sous forme d'acide ortho-silicique puis de le métaboliser en silice biogénique. Plusieurs organismes marins ont également hérité de cette capacité, afin de concevoir leur squelette extracellulaire à base de silice biogénique. Parmi ces organismes, on retrouve les diatomées (*Figure 32*), les radiolaires, les rhizaires, les éponges siliceuses, ... Les diatomées (ou Bacillariophycées) sont des microalgues unicellulaires photosynthétiques, pouvant vivre à la fois en eau douce ou en eau salée. Leur taille varie de quelques micromètres à quelques mm. Elles sont à l'origine de la majorité de la production de silice biogénique dans les océans, et considérées comme l'organisme le plus adéquat pour étudier le métabolisme du Si. Elles ont en effet la capacité d'absorber, transporter, et métaboliser le Si puis de l'intégrer dans leur structure externe (45,49,63,64).

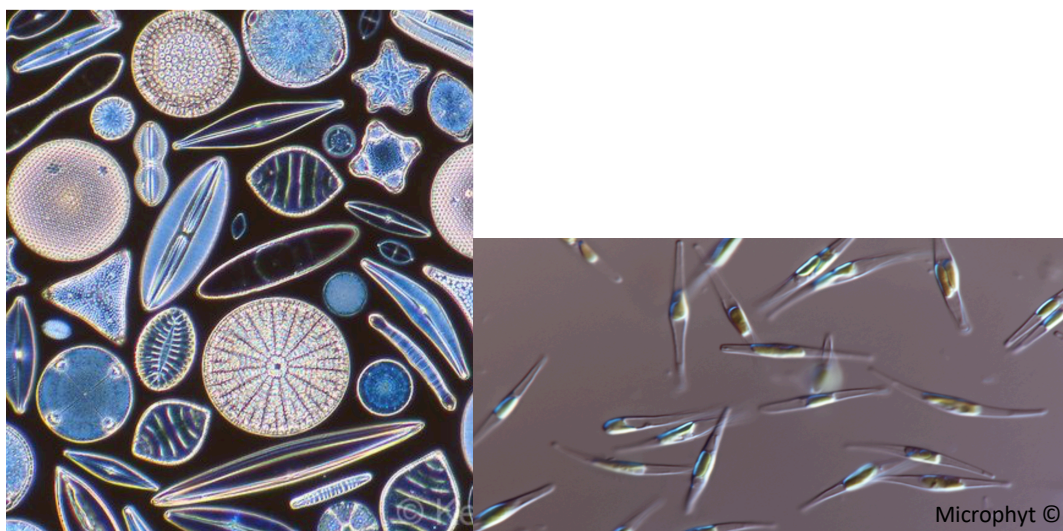


Figure 32 : Diatomées au microscope (66)(67)

L'origine des diatomées remonte de 700 à 1200 millions d'années à la suite d'un évènement endosymbiotique impliquant une algue rouge et une algue verte, dont les gènes des diatomées sont dérivés (*Figure 33*). Ceci a pu leur procurer par la suite des avantages sélectifs afin de dominer de nombreux environnements marins. La séparation réelle entre les deux principaux

types de diatomées, centrales et pennales, s'est réellement déroulée au cours de l'ère secondaire (Mésozoïque) qui regroupe le Trias, le Jurassique, et le Crétacé (68).

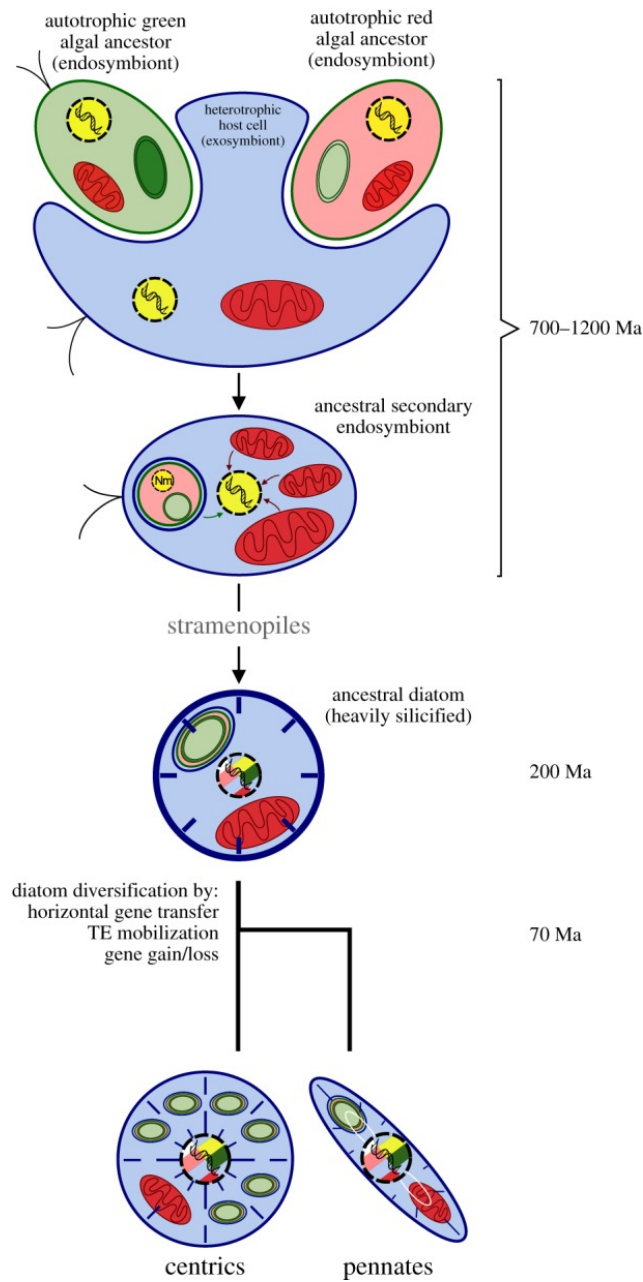


Figure 33 : Les événements majeurs de l'évolution des diatomées à travers la génomique (68)

De nos jours, plus de 100 000 espèces sont connues, et sont largement répandues à travers le monde. Elles dominent principalement les zones côtières et d'upwelling (remontées d'eaux froides profondes vers la surface qui entraînent avec elles de nombreux nutriments), mais aussi les zones de haute latitude et les environnements polaires (68).

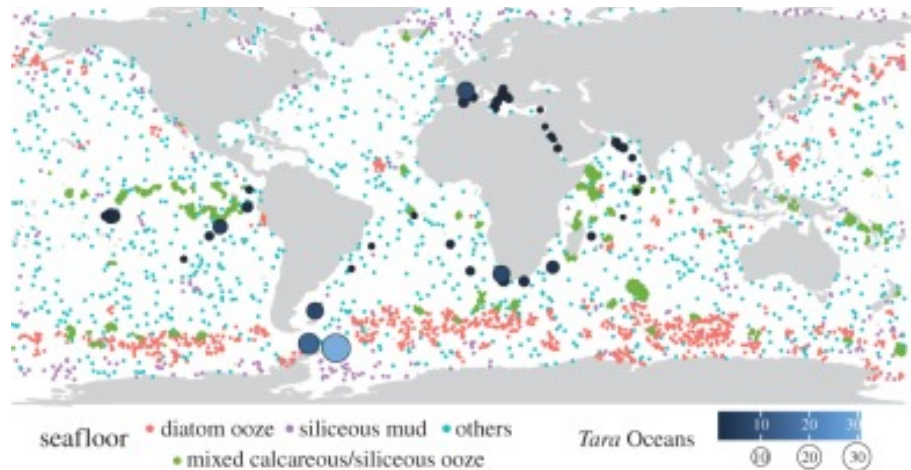


Figure 34 : Distribution mondiale des diatomées et de leurs sédiments (68)

Les petits points de la *Figure 34* représentent les échantillons de sédiments marins contenant majoritairement des diatomées (limon et boue siliceux). Les plus gros cercles bleus représentent les zones de présence des diatomées (68).

1.1. Anatomie des Diatomées

En tant que cellule eucaryote, chaque diatomée dispose d'un noyau, d'un cytoplasme, d'une membrane cytoplasmique, et d'organites indispensables à leur fonctionnement tels que les mitochondries. L'anatomie de la diatomée est directement en lien avec l'étymologie de son nom qui dérive du grec διατομή / diatom signifiant « diviser en deux ». Sa particularité est en effet sa membrane externe, le frustule, qui est rigide, silicifié et poreux. A l'image d'un camembert (pour les diatomées centrales) ou d'un Caprice des Dieux (pour les diatomées pennales), dont la boîte est constituée de deux parties qui s'emboîtent l'une et l'autre, le frustule silicifié est également séparé en deux parties distinctes emboîtées et symétriques (*Figure 35*).

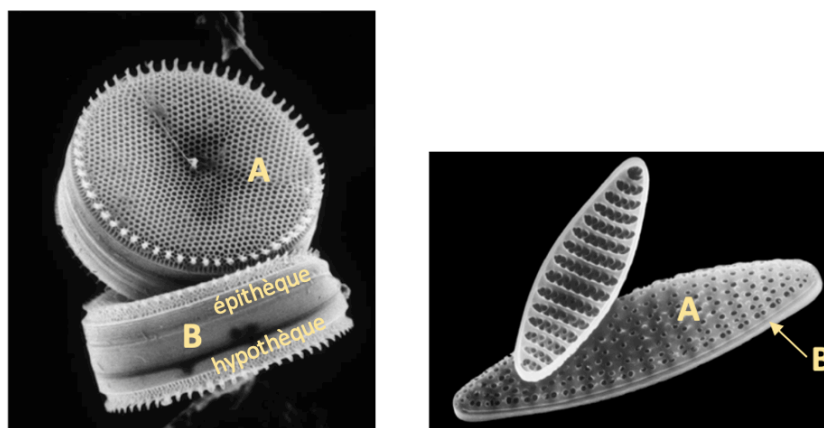


Figure 35 : Diatomées centrales (à gauche) et pennales (à droite) en microscopie électronique. A = valve bombée avec ornements ; B = cingulum sans ornements (50)

Chaque boîte (ou thèque) se compose de deux éléments : une valve bombée (le « couvercle circulaire », ou le « fond de la boîte »), entourée d'une paroi verticale siliceuse nommée le cingulum. La partie supérieure se nomme l'épithèque, composée de l'épivalve et de l'épicingulum, qui correspond au « couvercle » de la cellule. La partie inférieure, se nomme l'hypothèque, composée de l'hypovalve et de l'hypocingulum, qui est plus petite et correspond au « fond » de la cellule. Alors que le cingulum est dépourvu d'ornements, les valves se composent d'une à deux couches de biosilice constituée(s) d'une multitude d'espaces délimités par des cloisons transversales, à l'origine de divers motifs structuraux. Ces ornements sont le reflet du patrimoine génétique de l'espèce de diatomée en question et sont propres à chacune d'entre elles. Elles apparaissent sous forme de pores et/ou d'épines. Chez les diatomées pennales, il est à noter la présence d'un canal médian appelé « raphé », de longueur variable, qui permet l'excrétion de substances mucilagineuses à travers les pores (*Figure 36*). Ce canal est inexistant chez les diatomées centrales. Ces excréments contribuent à la communication de la diatomée avec le milieu extérieur, à sa locomotion, à sa flottaison (pour les espèces phytoplanctoniques), à sa reproduction, ainsi qu'à la fabrication et protection des colonies. Le canal se termine par un nodule terminal (épaississement siliceux) à chaque extrémité et est interrompu en son centre par un nodule central. Les diatomées exemptes de raphé peuvent tout de même se déplacer de manière autonome (43,46,64,69).

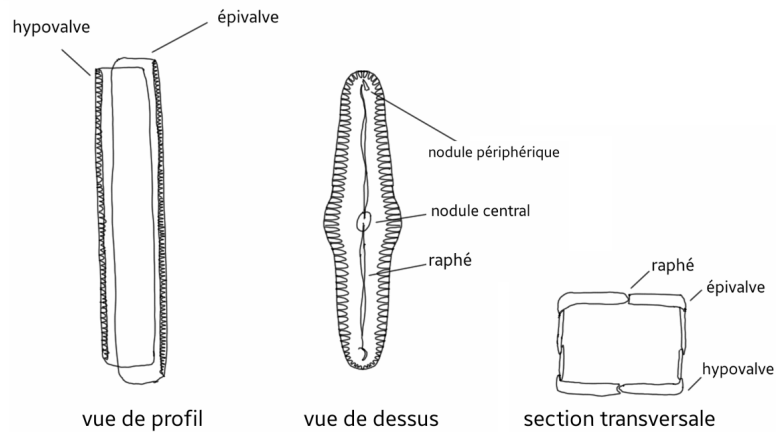


Figure 36 : Représentation schématique d'un raphé d'une diatomée pennale (70)

La silice biogénique représente jusqu'à 50% du poids des diatomées. Elle confère au frustule un aspect de carapace de verre rigide, formée de pores et d'épines de verre (*Figure 37*). Les pores sont de fines perforations, de l'ordre du nanomètre ou micromètre, permettant d'optimiser les échanges entre la cellule et le milieu hydrique environnant. Leur taille correspond à la longueur d'onde de la lumière, et l'exosquelette en verre agit comme des fibres optiques, conduisant les bénéfices de la lumière directement à la cellule et aux pigments photosynthétiques. Cette organisation facilite la conduction de la lumière et amplifie le processus de photosynthèse. La silice biogénique des diatomées présente la résistance la plus élevée de tout matériel biologique confondu. Associée aux épines, elle permet de protéger les diatomées face aux prédateurs et de leur permettre de survivre dans leur écosystème (43,71).

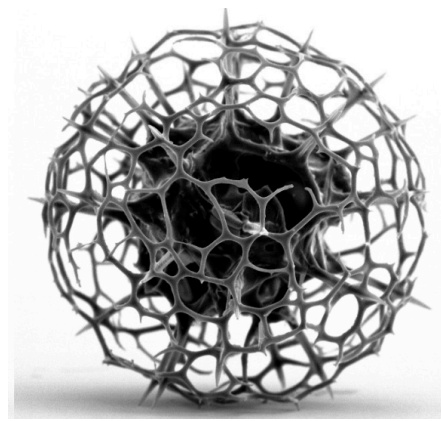


Figure 37 : Représentation des épines silicifiées des diatomées (71)

1.2. Les différentes formes de Diatomées

Premièrement, les composants de la classe des diatomées peuvent être répartis selon l'aspect des valves composant le frustule. On distingue alors deux ordres : pennales et centrales (*Figure 38*). Chez les diatomées pennales, les ornements des valves possèdent une symétrie bilatérale à l'image des dents d'un peigne, contrairement aux diatomées centrales qui possèdent une symétrie radiale (49,63).

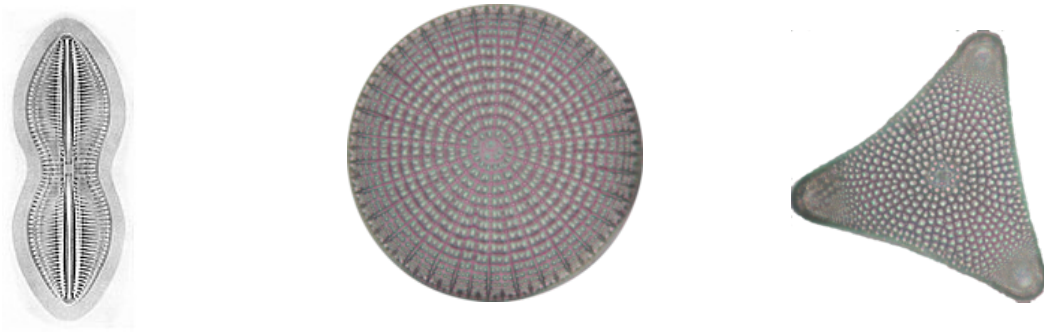


Figure 38 : Représentations de diatomées pennale (à gauche) et centrales (milieu et droite) (70)

Ensuite, selon leur localisation, on distingue les diatomées « pélagiques », qui composent le phytoplancton vivant à la surface de l'eau, des diatomées « benthiques », qui composent le microphytobenthos vivant dans les profondeurs. Les diatomées peuvent également vivre isolées ou en colonie, ainsi que libres ou fixées à un support (inerte ou vivant) via des mucilages excrétés par le raphé. Dans le cas des diatomées regroupées en colonie, les cellules filles suite à la reproduction végétative restent soudées soit grâce aux substances mucilagineuses évacuées par le raphé, soit par des filaments de chitines, soit via les épines. Chaque diatomée coloniale a la capacité de rester autonome et survivre en cas de fragmentation de la colonie. De manière générale, les diatomées d'eau douce sont pennales, benthiques, et sous forme de colonies. En eau de mer, elles sont majoritairement centrales, phytoplanctoniques, et à la fois isolées ou bien en colonies. Enfin, les diatomées « monoraphidées » disposent d'un raphé sur la valve inférieure et d'ornementations différentes entre les deux valves. Les diatomées centrales et certaines pennales sont « araphidées » c'est-à-dire dépourvues de raphé (70).

1.3. La reproduction et la croissance des Diatomées

Les diatomées se multiplient selon un mode de reproduction asexuée, ou multiplication végétative. Chaque cellule mère se divise en deux cellules filles, et chacune conserve une des deux thèques de la cellule mère, qu'elles intègrent dans leur structure en tant qu'épithèque. Les deux cellules filles s'occupent donc de former leur hypothèque respective, selon le processus de biosilicification aboutissant à la formation du frustule. Lorsque la formation des frustules est accomplie, les cellules filles se séparent, ou restent associées dans le cas des colonies. Les deux thèques données par la cellule mère n'ayant pas la même taille, la cellule fille ayant hérité de l'hypothèque mère sera plus petite que la cellule mère. Ce phénomène va s'amplifier au fil des générations. À partir d'une certaine taille (30% en moins de la taille initiale), le mode de reproduction devient sexué entre deux diatomées dans le but de générer des individus de taille normale, trois à dix fois plus grands. Lorsque les conditions environnementales deviennent défavorables à leur survie (baisse de luminosité, modifications de la température et de la composition en sels nutritifs du milieu, ...), les diatomées se regroupent sous forme de spores de résistance pouvant maintenir les diatomées en survie ralentie pendant quelques semaines. Cela concernant majoritairement les diatomées centrales phytoplanctoniques et quelques diatomées pennales (41,46,64,70,72).

Le processus de biosilicification se déroule en intracellulaire. Les diatomées ont la capacité d'absorber l'acide ortho-silicique du milieu marin, principalement par diffusion à travers la membrane plasmique. Des transporteurs d'acide silicique (SIT, pour Silicid acid Transporters en anglais), qui ont été caractérisés sur la membrane, interviennent lorsque les concentrations d'acide silicique extracellulaire sont relativement faibles, afin de faciliter son absorption. Il s'agit de protéines transmembranaires impliquées dans le transport du Si. À concentration élevée, les SIT sont régulés à la baisse, mais régulés à la hausse en cas de faible concentration. Une fois dans la cellule, l'acide ortho-silicique s'accumule dans des vésicules de dépôt de silice, où les SIT ont également été mis en évidence (*Figure 39*). Ces vésicules, qui dérivent de l'appareil de Golgi, sont des compartiments intracellulaires entourés d'une membrane, le silicalemme, et sont le siège de la synthèse de la silice amorphe biogénique qui constituera par la suite le frustule. A partir d'une certaine concentration accumulée dans les vésicules, l'acide ortho-silicique polymérise pour créer un solide sous forme de gel amorphe. La polymérisation est catalysée par une enzyme, la silicatéine. Les particules de silice biogénique du gel amorphe sont stabilisées par l'intermédiaire de liaisons aux polyamines (dont l'expression des gènes est régulée à la hausse lors de la formation des valves) et autres protéines à longue chaîne comme

les silaffines ou les silacidines. Les polyamines se composent d'unités de N-méthyl-propylamine ou propylamine attachées à l'ornithine ou à la putrescine. Elles sont essentielles à la polymérisation du Si et composent la silice amorphe biogénique des diatomées au sein du frustule. La modification des ratios des différents types et tailles de polyamines a un impact sur la morphologie de la silice biogénique et des valves. Le cytosquelette de la cellule, associé aux vésicules, joue également un rôle important dans la formation des structures de silice. Les microtubules fournissent un support rigide permettant de soutenir l'expansion des vésicules et le positionnement des différents composants des valves. L'actine intervient dans la polymérisation de la silice intravésiculaire, via des protéines recouvrant le silicalemme qui jouent le rôle d'intermédiaires entre la silice intravésiculaire et le cytosquelette extravésiculaire. Ces protéines sont les SAP (Silicalemme Associated Protein en anglais). Les SAP sont semblables aux silicanines comme la silicanine 1. La silicanine 1 est aussi une protéine transmembranaire vésiculaire impliquée dans la synthèse de la silice à partir d'acide orthosilicique, en combinaison aux polyamines et autres protéines. Un déficit en silicanine 1 est responsable d'une baisse de synthèse de silice biogénique, une altération de la conformité des pores, ainsi qu'une altération des performances mécaniques (performances de robustesse). Lors de la formation des valves, le cytosquelette est donc impliqué dans le bon positionnement des structures via les microtubules et dans la structuration de surface grâce à l'actine. Le fonctionnement du cytosquelette est coordonné avec l'assemblage des vésicules, grâce aux SAP. Les vésicules fusionnent ensuite entre elles, et leur contenu est exocyté puis intégré au frustule. L'accumulation et la polymérisation de la silice spécifiquement dans les vésicules de dépôt seraient notamment dues à un changement de pH intravésiculaire, déclencheur important du processus de biosilicification (65,69,72,73).

Ainsi, le processus de biosilicification aboutit à la formation du frustule, composé de silice amorphe biogénique greffée sur une matrice organique stabilisatrice. Cette organisation confère au frustule sa structure rigide et son aspect vitreux et poreux, vital pour sa survie et la réalisation de la photosynthèse.

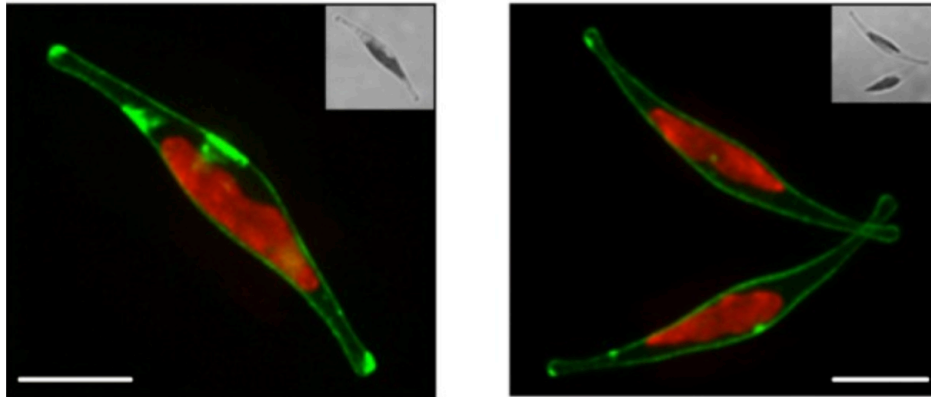


Figure 39 : Localisation des transporteurs d'acide silicique (SIT) représentés en vert au niveau des membranes cellulaires et des vésicules de dépôt de silice (65)

Afin de se développer, les diatomées ont un besoin en divers nutriments. A la différence de la grande majorité des autres algues, les diatomées ont un besoin vital en Si. Une carence en Si est un facteur limitant à leur croissance et peut induire un ralentissement voire un arrêt de la division cellulaire et de la synthèse d'ADN. L'absorption de Si est donc indispensable à la croissance des diatomées. La matière organique produite par photosynthèse est également indispensable à l'énergie et croissance cellulaire des diatomées alentours, comme la vitamine B12 (cobalamine), les phosphates et nitrates, ... (49,63,64,69).

Leur croissance est également dépendante de l'espèce et est soumise à des variables environnementales comme la température, la luminosité, la salinité, le pH, la teneur en composés nutritifs, ... :

- La température : les limites de températures supérieures et inférieures ainsi que la température optimale, permettant d'obtenir le taux de croissance maximal de la microalgue, sont des paramètres reproductibles pouvant être utilisés pour caractériser les espèces. La zone géographique d'origine influence la température optimale de croissance, tout comme d'autres paramètres comme la salinité. Globalement, le taux de croissance est proportionnel à la température. Par exemple, les diatomées isolées de l'océan Austral (Antarctique) montrent une température optimale de croissance comprise entre 3 et 8 degrés, pour un taux de croissance d'une division par jour, tandis que les espèces *Chaetoceros* de l'Océan Pacifique tropical occidental montrent une température optimale de 32 degrés pour un taux de croissance moyen de 4 divisions par jour (*Figure 40*) (64).

Species	T _{opt}	μ	Temperature range (°C)	Reference
<i>Freshwater forms</i>				
<i>Asterionella formosa</i>	17–20	2.1	<5 to >20	Talling (1955)
<i>Asterionella formosa</i>	20	2.2		Lund (1949)
<i>Diatoma elongatum</i>	20	1.2	<15 to >30	Müller (1972)
<i>Fragilaria crotonensis</i>	26	1.5	<15 to >30	Müller (1972)
<i>Fragilaria capucina</i>	20	1.3	<15 to >30	Müller (1972)
<i>Nitzschia actinastroides</i>	26	1.6	<15 to >30	Müller (1972)
<i>Synedra acus</i> var. <i>radians</i>	20	1.1	<15 to >30	Müller (1972)
<i>Antarctic ice forms</i>				
<i>Fragilaria sublinearis</i>	5–6	0.91	–2 to 8–9	Bunt (1968)
<i>Stauroneis membranacea</i>	5	0.57	–2 to >12	Bunt (1968)
<i>Synedra</i> sp.	4–6	1.0	–2 to >7	Bunt (1968)
<i>Marine forms</i>				
<i>Asterionella japonica</i>	20–25	1.2	<10 to 30	Kain & Fogg (1958)
<i>Asterionella socialis</i>	18	1.6	<5 to 24	Lewin & Mackas (1972)
<i>Chaetoceros armatum</i>	20	0.6	5 to >24	Lewin & Mackas (1972)
<i>Chaetoceros gracilis</i>	23–37	5–6	11 to 41	Thomas (1966)
<i>Chaetoceros socialis</i>	18	2.7	<4 to >26	Kayser (1971)
<i>Detonula confervacea</i>	10	1.3	<4 to >15	Guillard & Ryther (1962)
<i>Detonula confervacea</i>	12	1.5	<2 to 16	Smayda (1969)
<i>Ditylum brightwellii</i>	26	2.6	– to 32	Paasche (1968)
<i>Phaeodactylum tricorutum</i>	≥25	2.4	<9 to >25	Spencer (1954)
<i>Rhizosolenia fragilissima</i>	18–25	1.2	9 to >30	Ignatiades & Smayda (1970)
<i>Skeletonema costatum</i>	16–26	2.4	6 to >28	Jitts <i>et al.</i> (1964)
<i>Skeletonema costatum</i>	20–30	4.3	<5 to >30	Curl & McLeod (1961)
<i>Skeletonema costatum</i>	>20	2.3	<7 to >20	Jørgensen (1968)
<i>Skeletonema tropicum</i> (13–34)	25	3.0	13 to 34	Hulburt & Guillard (1968)
<i>Skeletonema tropicum</i> (17–31)	24	1.6	17 to 31	Hulburt & Guillard (1968)
<i>Thalassiosira pseudonana</i> (5 clones)	20–25	1.8–2.8	<4 to >25	Guillard & Ryther (1962)
<i>Thalassiosira nordenskiöldii</i>	11–14	1.6	<2 to 19	Jitts <i>et al.</i> (1964)

Figure 40 : Températures optimales de croissance selon le type de diatomée et sa localisation géographique (64)

- La luminosité : les diatomées benthiques ont un besoin plus faible en lumière en comparaison aux diatomées pélagiques qui nécessitent une lumière plus intense et constante pour la photosynthèse.
- La salinité : Les diatomées dites « estuariennes », c'est-à-dire vivant dans les parties inférieures des rivières et estuaires où les eaux douces et marines se mélangent, sont des organismes euryhalins, c'est-à-dire qu'ils peuvent vivre dans des eaux de salinité variables et d'une large gamme. A l'inverse, les diatomées marines sont des organismes stenohalins, qui ne peuvent tolérer de grandes variations de salinité (64).

1.4. Le phytoplancton et la photosynthèse

Les diatomées dominent le phytoplancton marin (elles représentent près de 50% de ce dernier dans les mers et océans) et d'eau douce. Elles constituent le socle de l'alimentation de nombreuses espèces (poissons, coquillages, crustacés à fort impact économique) et jouent donc un rôle prépondérant dans la vie des écosystèmes. A l'inverse des éponges ou des rhizaires, les diatomées sont des organismes phototrophes dotés de chloroplastes indispensables à la réalisation du processus de photosynthèse, permettant la production d'oxygène et la réduction du CO₂. Elles se situent majoritairement à quelques mètres sous la surface de l'eau car elles nécessitent de capter l'énergie lumineuse afin de réaliser ce processus. Les échanges entre les milieux intérieurs et extérieurs sont permis grâce aux nombreux pores et ornements qui composent le frustule. Plusieurs caractéristiques innées permettent aux diatomées de capter davantage de lumière, notamment la taille des pores qui correspond aux longueurs d'ondes de la lumière ainsi que le frustule siliceux d'aspect de verre. Cela confère aux diatomées un rôle de « pompe biologique du carbone », contribuant aux cycles du carbone et du Si sur Terre. Les diatomées sont en effet responsables de la moitié de la photosynthèse marine : elles fixent entre 25 et 50% du CO₂ atmosphérique, et sont responsables de la production d'un quart (25%) de l'oxygène que nous respirons, jouant un rôle positif dans l'oxygénation des milieux aquatiques. Il est estimé qu'un tiers de l'oxygène produit sur Terre provient du phytoplancton, dont un quart provient des diatomées. Elles participeraient à un cinquième de la photosynthèse mondiale, arrivant au même niveau que toutes les forêts tropicales terrestres réunies. L'activité photosynthétique du phytoplancton et essentiellement des diatomées est donc d'un rôle prépondérant dans le cycle du carbone sur Terre : il subit ensuite un gradient vertical, en étant stocké dans les couches profondes lors de la sédimentation des diatomées. Les frustules des diatomées ne s'altèrent pas au contact de l'eau, leur accumulation dans les profondeurs une fois mortes durant des millions d'années ont donc contribué à la séquestration de CO₂ dans les profondeurs ainsi qu'à la formation de gisements de tourbes siliceuses, de terre de diatomées, et de diatomites, majoritairement constitués de frustules (49,53,65,67,71–75).

1.5. Diatomées et cycle marin du Silicium

La Diatomée est l'algue par excellence associée au Si. Ce micro-nutriment constitue leur principale source de vitalité, essentielle à leur survie et croissance. Ce sont de véritables « pompes » à Si, sous forme d'acide orthosilicique. Les diatomées pompent en moyenne 240 terramoles de Si par an, soit 3 fois plus que les plantes terrestres (partie 3.1) (45,49,53,76).

Dans les rivières et les lacs, les diatomées d'eau douce pompent le Si dissout et le reprecipite sous forme amorphe biogénique. Ce Si peut provenir de l'érosion des roches mais aussi de la décomposition des plantes. Ensuite, soit les diatomées sédimentent dans les profondeurs sans que le Si ne se dissolve à nouveau dans l'eau, soit le Si des diatomées se redissout à nouveau créant alors un cycle, dans lequel le Si dissout sera repompé par d'autres diatomées : c'est le « flux de Si dissout » (54).

Au niveau marin, les apports en Si sont en équilibre avec les dépôts sédimenteux et les voies de sortie. Il existe six principales voies d'apport de Si, qui dérivent toutes de l'altération de la croûte terrestre. Il s'agit des flux entrants :

- Le lessivage des sols silicatés, des massifs montagneux, et de divers terrains par les fleuves, torrents, rivières, eaux de pluie, ... notamment dans les zones tropicales qui sont des zones très pluvieuses et humides. Autrement dit, cela correspond à la dissolution du Si des roches. Les facteurs importants dans ce phénomène sont le temps de contact avec l'eau et la température (plus il fait chaud, plus les roches sont altérées). Cette voie représente environ 50% de l'apport en Si dans les océans et les fleuves représentent 2/3 de cet apport (43). Cependant, les barrages fluviaux sont un frein au cycle biogéochimique du Si, ces derniers stoppant et/ou réduisant l'apport des sédiments et du Si vers les océans, impactant la vie marine.
- La résurgence, ou l'apport d'eau souterraine sous-marine, représentant 20% à 40% des flux entrants. Les eaux souterraines remontent à la surface à partir de milieux très sableux.
- La dissolution à basse température des sédiments et des minéraux dans les eaux turbulentes de surface.
- L'activité hydrothermale des volcans sous-marins (Figure 41), à l'origine du lessivage à chaud des roches silicatées. Il se produit un échange de chaleur et d'espèces chimiques entre l'eau de mer et la croûte océanique.

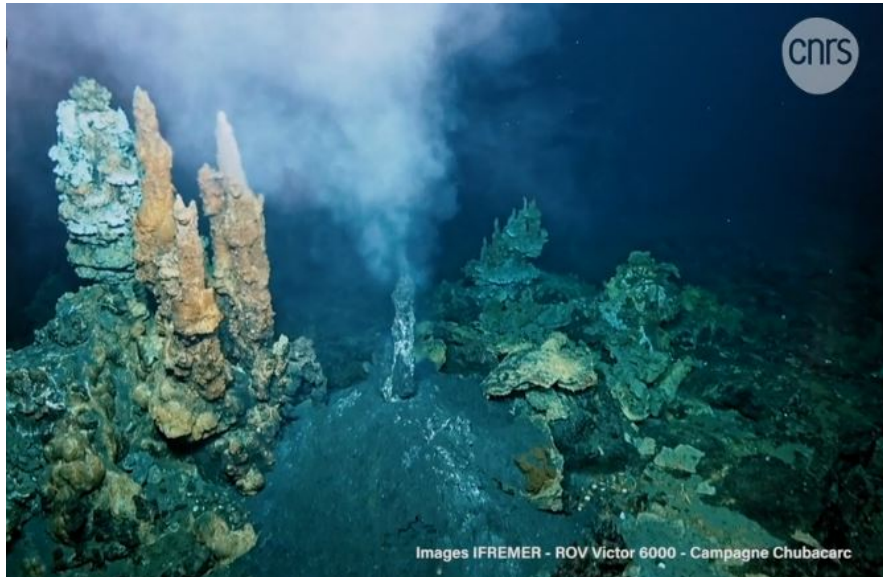


Figure 41 : Lessivage à chaud des roches silicatées (80)

- Les dépôts éoliens, représentant environ 3% des apports de Si dans les océans. Le vent, notamment au-dessus des déserts, est impliqué dans la mise en mouvement et le transport du sable et donc des poussières/particules siliceuses vers la haute atmosphère, dont une partie soluble retombe dans les océans.
- Le Si des glaciers qui sont en train de fondre (42,49,53,68,71).

Afin de créer un équilibre, il existe également des voies de sortie afin que le Si puisse s'échapper de l'océan. C'est ce qu'on appelle les puits. Il en existe 3 principaux :

- Une fois mortes, les diatomées sédimentent dans les fonds marins, car elles sont plus denses que l'eau de mer. Elles créent un dépôt de matériel siliceux qui s'accumule pendant des millions d'années. Un atome de Si fait environ 16 cycles avant de sortir du dernier cycle, de s'enfoncer dans les sédiments, et de reconstituer la lithosphère (minéraux/roches). Les diatomées constituent le principal puit de Si.
- Le lessivage inverse : le Si amorphe biogénique se dépose sur les sédiments, et, associé à certaines réactions et éléments, peut se transformer en forme minérale/argileuse. Ce puit représente une infime quantité par rapport à la sédimentation des diatomées.
- D'autres organismes comme les éponges siliceuses et les radiolaires, qui sont également des organismes absorbants de Si et qui participent à son cycle marin. Les rhizaires, organismes unicellulaires, ont également la capacité d'utiliser la silice dissoute pour élaborer leur squelette résistant. Ces organismes ont un contenu très élevé en silice

biogénique et peuvent produire jusqu'à 20% de la quantité de silice amorphe biogénique des océans (42,49,53,71).

« Les processus géochimiques régissent les apports en Si, alors que les processus biologiques contrôlent les départs » (49). Les processus géochimiques (flux d'entrée) et biologiques (flux de sortie ou puits) sont résumés en *Figure 42*.

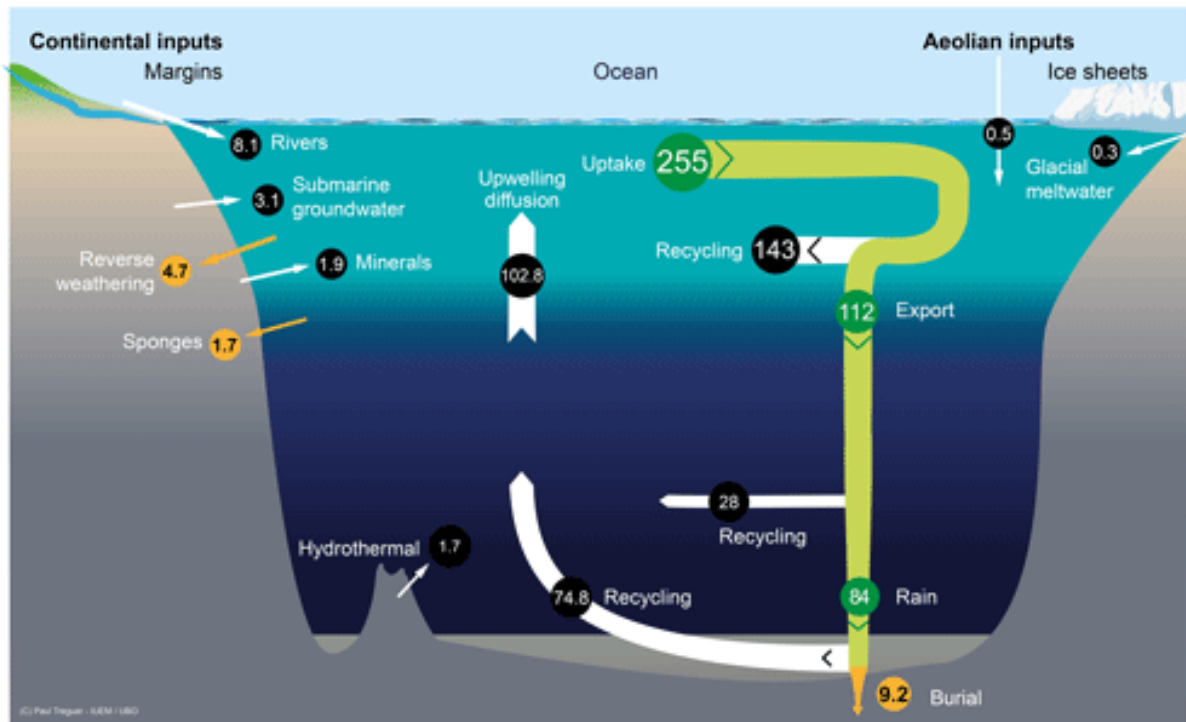


Figure 42 : Résumé des flux d'entrée et de sortie du Si dans l'océan mondial (74)

1.6. L'extrait cosmétique de Diatomées

L'extrait de diatomée utilisé est un extrait hydrosoluble de *Pheodactylum tricoratum* d'origine mer méditerranée et fourni par la société MICROPHYT. Contrairement aux macroalgues qui nécessitent une récolte répétée, un seul prélèvement d'eau de mer est nécessaire ici pour identifier au microscope la microalgue d'intérêt, l'isoler, et la multiplier à plus grande échelle en laboratoire et en production (amplifications successives jusqu'à atteindre des volumes industriels). La culture à grande échelle se fait dans des photobioréacteurs (*Figure 43*) constitués de longs tubes en verre, selon un processus breveté. Les photobioréacteurs permettent la production de micro-organismes photosynthétiques en milieux aqueux et sous éclairage. Un milieu de culture sur lequel est appliqué différents paramètres circule dans ces

tubes, afin de mimer les conditions de vie réelles de la diatomée en milieu marin. Les paramètres contrôlés sont la composition nutritive du milieu (notamment Si et CO₂), la salinité, la température, l'acidité, le pH, la luminosité, ... De l'air est injecté dans le milieu afin d'appliquer des mouvements doux semblables aux vagues (les diatomées sont des espèces fragiles) pour mélanger de manière homogène le milieu de culture et optimiser les contacts du milieu avec les diatomées. Cette culture va permettre, à partir d'un prélèvement originel, de multiplier les diatomées selon le processus expliqué en partie 1.3 et donc de leur faire produire du Si biogénique. La composition en verre des tubes permet de laisser passer davantage les rayons lumineux afin d'optimiser le processus de photosynthèse et la production de Si. Après un certain temps, le contenu des tubes est récupéré et l'eau évaporée, afin d'obtenir une biomasse qui sera par la suite traitée afin d'extraire l'acide ortho-silicique.



Figure 43 : Photobioréacteurs de la société MICROPHYT (81,82)

L'apport de Si sous forme d'acide ortho-silicique via cet extrait de diatomée permet d'obtenir les effets du Si énumérés dans la « *Silicium et Peau* » de cette thèse. Il va :

- **Relancer les capacités de synthèse des fibroblastes vis-à-vis des composants clés du derme, notamment le collagène de type I, l'élastine, et l'acide hyaluronique.**
- **Participer à la reconstitution du réseau de soutien de la peau en favorisant l'ancrage entre les fibroblastes et le réseau de fibres de collagène de type I intègres, dont la synthèse est relancée. Cela se traduit par une augmentation de la surface occupée par les fibroblastes ainsi qu'une augmentation de leur dendricité pour se réticuler aux**

fibres. Le Si a donc un rôle restructurant sur le derme et recrée un environnement matriciel optimal indispensable à la bonne conformation et à la stimulation mécanique des fibroblastes, afin d'empêcher la propagation du cercle vicieux lié à l'âge.

2. EXTRAIT DE MACROALGUE BRUNE *HIMANTHALIA ELONGATA*

L'extrait de diatomée est associé à un extrait d'une macroalgue brune, l'*Himantalia elongata*, fourni par la société ODYCEA. Récoltée à la main en Bretagne dans les eaux de haute qualité de la côte de granit rose, cette algue est considérée comme une algue « géante », pouvant atteindre plus de 3 mètres de long, qui est une valeur élevée pour les macroalgues en général. Elle a un cycle de vie biennal, c'est-à-dire de deux ans. La croissance se produit habituellement entre Septembre et Mai, avec un taux de croissance maximal au printemps lorsque la température de la mer atteint une dizaine de degrés. La reproduction se produit entre Juin et Décembre. L'algue a une croissance en deux étapes (*Figure 44*) :

- L'étape des « boutons » qui prennent à maturité l'aspect de petits champignons alvéolés d'environ 3 centimètres de hauteur et de largeur, fixés par un stipe et un support discoïde.
- Le stade mature, aboutissant à la formation de lanières, appelées « frondes », pouvant atteindre 3 mètres de haut.

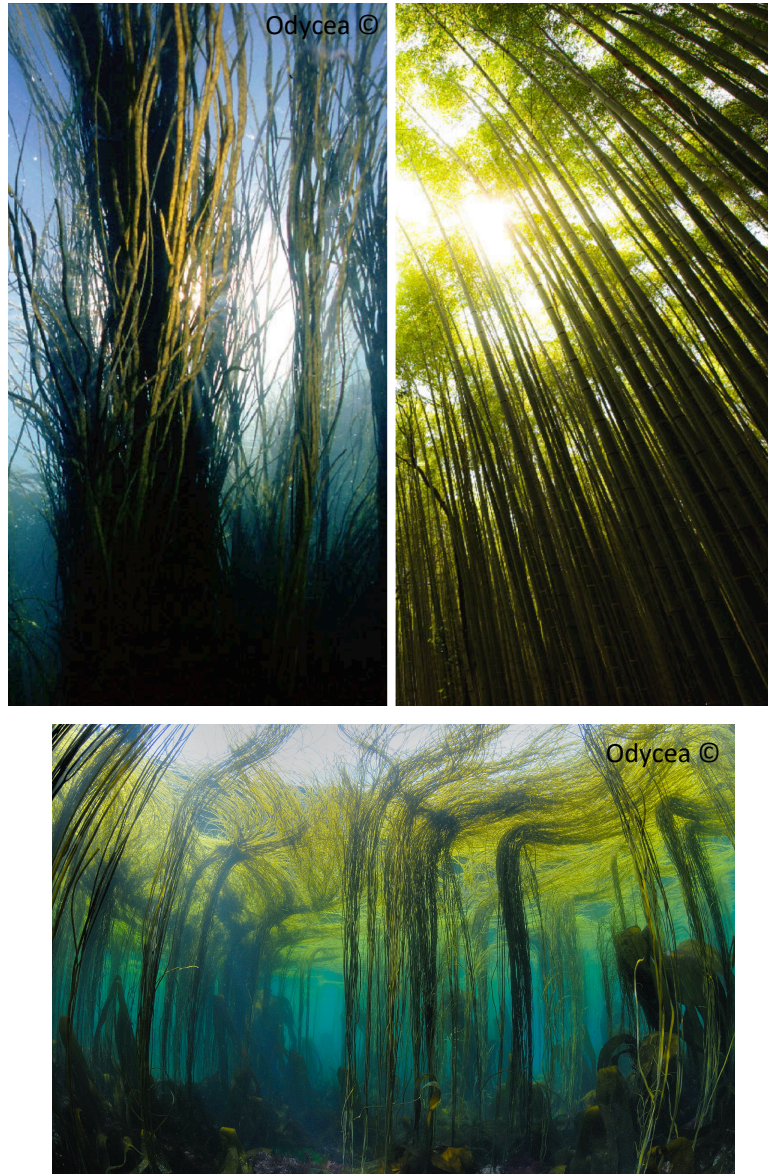
La société ODYCEA assure une récolte saisonnière de l'algue, adaptée à son cycle de vie, permettant alors son renouvellement optimal, sans l'altérer. En effet, seules les algues de plus de 80 centimètres peuvent être récoltées, en coupant la fronde à au moins 10 centimètres au-dessus de la base alvéolée. Cela permet de respecter le cycle de l'algue est de reconstituer le stock un an après la récolte (83).



Figure 44 : Les différentes étapes de croissance de l'algue *Himanthalia elongata* (83)

Trois critères ont orienté le choix de cet actif :

- Premièrement, les macroalgues brunes sont connues pour contenir davantage de Si que les autres types de macroalgues (84).
- Deuxièmement, l'*Himanthalia elongata* présente une forte ressemblance avec le bambou végétal, d'où son surnom de « bambou marin » (Figure 45). L'algue atteint une taille très élevée à maturité et est très résistante face à son milieu marin environnant, tout comme le bambou pouvant atteindre plusieurs mètres de haut et qui, étant donné sa grande taille, se tord et se courbe mais ne casse pas. Cette résistance et cette forte croissance de l'algue et du bambou seraient notamment dues à leur teneur plus élevée en Si (83).



*Figure 45 : Analogie entre l'algue *Himanthalia elongata* et le bambou végétal (83)*

- Troisièmement, l'actif a été sélectionné étant donné son mode d'action sur les MMP et la contractilité des fibroblastes (Figure 46). En condition de lumière bleue (représentant le vieillissement extrinsèque), l'actif permet de restaurer la force contractile de fibroblastes préalablement soumis à ce stress. De plus, sur fibroblastes âgés, il inhibe de manière significative l'expression du gène codant pour la MMP-1, principale enzyme de dégradation du collagène (83).

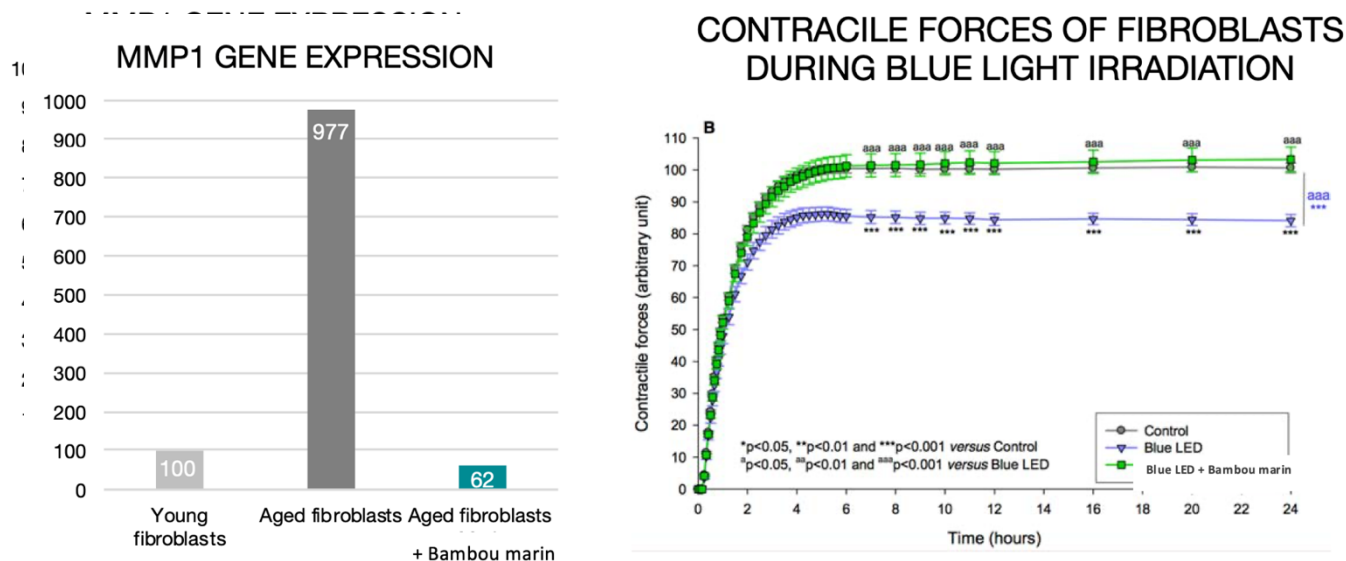


Figure 46 : Effets de l'algue Himanthalia elongata sur l'expression du gène codant pour la MMP-1 (à gauche) et sur la force contractile des fibroblastes (à droite) (83)

Associé au Si d'origine marine qui relance la synthèse des fibres de collagène (ainsi que l'élastine et l'acide hyaluronique) et qui permet de reconstituer un réseau de soutien efficace entre les fibres et les fibroblastes, l'extrait d'algue brune apporte une efficacité complémentaire, en inhibant la dégradation des fibres de collagène nouvellement synthétisées ou déjà existantes, et en favorisant la récupération contractile et la tension mécanique des fibroblastes, indispensable à leur conformation et leur fonction de synthèse. Ainsi, le Si permet de restructurer le réseau de soutien (ce qui va indirectement stimuler le fibroblaste pour qu'il récupère sa conformation adéquate), et l'algue permet de contracter ce réseau (action directe) aidant la peau à retrouver sa fermeté.

3. VITAMINE C GREFFÉE À DU SILICIUM ORGANIQUE

Le troisième et dernier actif transverse à la gamme se compose de vitamine C (acide ascorbique) greffée à du Si sous forme de MMST, fourni par la société EXSYMOL. Il permet de combiner l'effet restructurant du Si sous forme de MMST (*Figure 28* et *Figure 31*) à l'effet protecteur et antioxydant de la vitamine C, notamment face au vieillissement extrinsèque générateur de ERO qui aggrave la dégradation du derme. Les deux formes les plus biodisponibles et bioactives de Si pour la peau (acide ortho-silicique et MMST), dont une d'origine marine, sont ainsi apportées

à travers les produits de la gamme. Ces deux molécules sont d'activité biologique comparable. Cependant, le MMST étant une molécule organique, composée de carbone, elle est davantage biodisponible et assimilable, traversant plus aisément la barrière hydrolipidique de la couche cornée. Le groupement méthyle permet d'éviter l'éventuelle polymérisation de l'acide orthosilicique, et de stabiliser la molécule en couplant le MMST à une molécule d'efficacité reconnue comme la vitamine C. Il a été prouvé que 60% d'une quantité de MMST administrée par voie topique a été détectée dans l'épiderme viable et le derme. La société Exsymol a pareillement mis en évidence la pénétration du Si sous forme de MMST jusqu'au derme et dans les fibroblastes. L'association entre la vitamine C et le Si se traduit par une synergie de biodisponibilité et d'activité. En effet, les molécules vont se stabiliser l'une et l'autre, empêchant leur dégradation prématurée et augmentant leur temps de résidence dans la peau. Le Si, qui présente une grande affinité avec la peau, joue également le rôle de vecteur pour la vitamine C. La vitamine C a été choisie pour son action antioxydante reconnue, afin de lutter contre les effets néfastes des ERO à l'origine d'une dégradation des fibres et du réseau de soutien. Elle présente également une action inhibitrice sur la tyrosinase, enzyme principale du processus de mélanogénèse, afin d'inhiber la synthèse de mélanine et de favoriser l'éclat du teint. (48,60,83,85).

Un résumé des actifs, actions, et bénéfices peau associés sont résumés en *Figure 47*.

Silicium : Extrait de diatomée (acide ortho-silicique) + silicium organique (MMST)

Extrait d'algue brune *Himanthalia elongata*

Vitamine C



Relance la synthèse des principales molécules dermiques :

- Collagène → fermeté
- Élastine → élasticité
- Acide hyaluronique → hydratation, volume, souplesse

Rôle restructurant : favorise l'ancrage des fibroblastes aux fibres de collagène afin de créer un réseau de soutien pour la peau.

Crée un environnement matriciel optimal indispensable au maintien des fonctions fibroblastiques.

Inhibe l'action des MMP-1 et la dégradation des fibres de collagène dont la synthèse est stimulée par le Si → préserve l'environnement matriciel et le réseau de soutien.

Restaure la force contractile des fibroblastes face au vieillissement extrinsèque → action directe sur la contraction du réseau et l'homéostasie fibroblastique.

Action antioxydante anti ERO → prévient la dégradation de l'environnement matriciel.

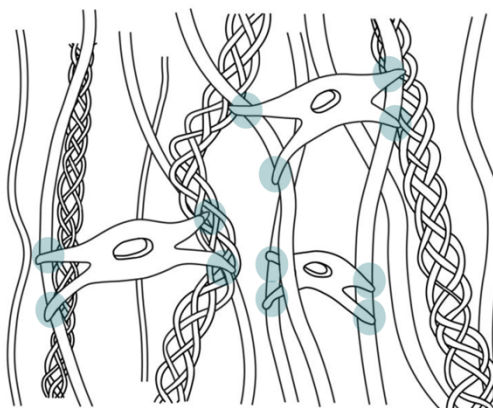
Inhibe la tyrosinase, enzyme principale de la mélanogénèse → action sur le teint.



Bénéfices peau de la gamme Silicium-Lift : fermeté, anti-rides, éclat du teint.



Avant



Après

Figure 47 : Actifs, actions, et bénéfices peau de la gamme Silicium-Lift (83)

IV. LA GAMME SILICIUM-LIFT

La gamme Silicium-Lift se compose de cinq produits : le Sérum Intensif Lift-Fermeté (*Figure 48*), la Crème Lift-Fermeté (*Figure 49*), la Crème Riche Lift-Fermeté (*Figure 49*), le Soins de Nuit lift-Fermeté (*Figure 49*), et le Soins Regard Lift-Fermeté (*Figure 50*). Les principaux résultats des tests cliniques des trois produits majeurs de la gamme sont énumérés ci-dessous.

Concernant le **Sérum Intensif Lift-Fermeté**, un test d'usage sous contrôle dermatologique a été réalisé, plus précisément une évaluation subjective par questionnaire, sur 20 femmes âgées de 40 à 55 ans, ayant appliqué le produit deux fois par jour pendant 28 jours sur le visage et le cou. Pour ce produit plus concentré en actif, une efficacité est recherchée dès 14 jours :



Figure 48 : Packaging du Sérum Intensif Lift-Fermeté

IMMEDIATEMENT APRES LA PREMIERE APPLICATION :

- « Le teint semble visiblement plus frais » : 95%.
- « La peau paraît plus lisse » : 86%.

DES 14 JOURS :

- « La peau semble visiblement plus ferme » : 95%.
- « La peau semble plus tonique » : 95%.
- « La peau semble plus élastique » : 90%.
- « Le teint est visiblement plus frais » : 95%.
- « La peau paraît comme liftée » : 95%.

- « La peau semble plus lisse » : 95%

APRES 28 JOURS D'UTILISATION :

- « La peau est plus ferme » : 100%.
- « La peau est plus tonique » : 100%.
- « La peau est plus élastique » : 90%.
- « Le teint est visiblement plus frais » : 90%.
- « Les rides et ridules sont visiblement réduites » : 86%

Concernant la **Crème Lift-Fermeté**, un test d'usage sous contrôle dermatologique a été réalisé, plus précisément une évaluation subjective par questionnaire, sur 20 femmes âgées de 40 à 55 ans, ayant appliqué le produit deux fois par jour pendant 28 jours sur le visage et le cou.



Figure 49 : Packaging de la Crème-Lift Fermeté, de la Crème Riche Lift-Fermeté, et du Soin de Nuit Lift-Fermeté.

IMMEDIATEMENT APRES LA PREMIERE APPLICATION :

- « Le teint semble visiblement plus frais » : 86%.
- « La peau paraît plus lisse » : 86%.

APRES 28 JOURS D'UTILISATION :

- « La peau est plus ferme » : 95%.
- « La peau est plus tonique » : 100%.
- « La peau est plus élastique » : 95%.
- « Le teint est visiblement plus frais » : 86%.

- « Les rides et ridules sont visiblement réduites » : 90%.

Concernant le **Soin Regard Lift-Fermeté**, un test d'usage sous contrôle dermatologique et ophtalmologique a été réalisé, plus précisément une évaluation subjective par questionnaire, sur 20 femmes âgées de 40 à 55 ans, ayant appliqué le produit deux fois par jour pendant 28 jours sur le contour de l'œil.



Figure 50 : Packaging du Soin Regard Lift-Fermeté

IMMEDIATEMENT APRES LA PREMIERE APPLICATION :

- « Le regard semble visiblement plus frais » : 60%.
- « Les ridules semblent lissées » : 70%.
- « Le contour de l'œil semble raffermi » : 85%.
- « Le contour de l'œil semble plus tonique » : 75%.

APRES 28 JOURS D'UTILISATION :

- « Le contour de l'œil est plus ferme » : 95%.
- « Le contour de l'œil est plus tonique » : 95%.
- « Les rides et ridules semblent visiblement réduites » : 85%.
- « Le regard semble visiblement plus frais » : 100%.
- « Le regard semble plus éclatant » : 90%.
- « Les poches et les cernes sont estompés » : 80%.

CONCLUSION

Après avoir fait un rappel détaillé de la physiologie cutanée, l'accent a été mis sur le derme lors de la partie dédiée au vieillissement cutané. En effet, ce tissu conjonctif responsable du support et des propriétés biomécaniques de la peau constitue la principale cible du vieillissement. Ce dernier est notamment composé de fibres de collagène, responsables de la fermeté et de la résistance de la peau face aux déformations. Ces fibres sont organisées en réseau hautement ordonné avec les fibroblastes, principales cellules du derme à l'origine de la synthèse de l'ensemble de ses constituants. Ce réseau de fibres fournit un support à l'ancrage des fibroblastes, permettant de maintenir leur aspect étiré sous tension, leur propriété contractile, et leur capacité de synthèse. Il apporte résistance, fermeté et soutien à la peau, et assure l'homéostasie dermique. Avec l'âge, ce réseau est dégradé, et un cercle vicieux s'installe. Le silicium, troisième oligo-élément le plus important du corps humain, permet la réticulation des cellules au réseau et maintient un environnement matriciel optimal, en plus de stimuler la synthèse des composants du derme (collagène I, élastine, acide hyaluronique). Au sein de la gamme Silicium-Lift des Laboratoires THALGO, le silicium est apporté sous forme d'acide ortho-silicique via un extrait de diatomée, microalgue photosynthétique la plus riche en silicium et qui ne pourrait survivre sans. Cet actif est associé à un extrait de macroalgue brune, l'*Himantalia elongata*, présentant une forte ressemblance avec le bambou végétal[®], afin d'inhiber la dégradation excessive des fibres de collagène liée au vieillissement extrinsèque et de favoriser la force contractile des fibroblastes. Le troisième et dernier actif est un silicium organique sous forme de MonoMethylSilaneTriol, couplé à de la vitamine C. Ce dernier permet d'apporter à la peau une deuxième source de silicium biodisponible, et d'amplifier les effets antioxydant et sublimateur de teint de la vitamine C, qui est normalement une vitamine très instable. La peau retrouve un réseau de soutien ferme et résistant, à l'origine d'une amélioration de la fermeté, de l'apparence des rides, et de l'éclat du teint. Malgré la perception négative que peut présenter la silice cristalline sur la santé (silicose), le silicium sous forme biodisponible présenté dans le cadre de cette thèse n'a aucune indication d'effets toxiques. En plus de son effet bénéfique pour la peau, l'importance capitale des diatomées et du silicium dans le cycle du carbone et du silicium sur terre a été mise en évidence. Le cycle du Si subit cependant de fortes pressions dues aux nombreuses activités humaines (barrages, pratiques agricoles, changements climatiques, ...). Ces perturbations pourraient à l'avenir déséquilibrer de manière conséquente le cycle du Si et les organismes siliceux tels que les diatomées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Haydont V, Bernard BA, Fortunel NO. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Dev.* 1 janv 2019;177:150-6.
2. Marché cosmétique | Rapport Annuel 2021 – L'Oréal Finance [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.loreal-finance.com/fr/rapport-annuel-2021/marche-cosmetique/>
3. de Araújo LA, Addor F, Campos PMBGM. Use of silicon for skin and hair care: an approach of chemical forms available and efficacy. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):331-5.
4. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol.* 1 mai 2012;30(3):257-62.
5. Méliopoulos A, Levacher C. *La Peau : Structure et Physiologie.* 2^e éd. Lavoisier; 2012. 272 p.
6. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol.* 1 janv 2014;32(1):3-13.
7. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci.* 13 mars 2008;30(2):87-95.
8. La peau humaine normale [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2011 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article9>
9. Yousef H, Alhajj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
10. Démarchez M. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
11. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol - Wiley Online Libr.* 11 nov 2008;17(12):1063-72.
12. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* 21 janv 2004;17(s1):43-8.
13. Simon M, Reynier M. L'EPIDERME, UNE BARRIERE SUR TOUS LES FRONTS [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2016 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84>
14. Démarchez M. Le mélanocyte et la pigmentation [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>

15. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. févr 2007;445(7130):843-50.
16. Videira IF dos S, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):76-83.
17. Démarchez M. La cellule de Langerhans [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article11>
18. Démarchez M. La cellule de Merkel [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2011 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article13>
19. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci*. 29 avr 2019;20(9):21-6.
20. Prost-squarcioni C, Fraitag S, Heller M, Boehm N. Histologie fonctionnelle du derme. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 janv 2008;135(1, Part 3):5-20.
21. Comprendre la peau. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2005;2005;132:8S3:98.
22. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2022 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>
23. Pasquini B. Vieillissement cutané, Classification de Glogau. :19.
24. Tropocollagène : définition et explications [Internet]. AquaPortail. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-15071-tropocollagene.html>
25. Warrick E. Effets tissulaires des UV [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2014 [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article74>
26. Démarchez M. L'élastine [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article63>
27. Démarchez M. L'acide hyaluronique/hyaluronane [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article62>
28. Démarchez M. La jonction dermo-épidermique [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>
29. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2022 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article29>
30. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2022 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article30>
31. Définition du vieillissement. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vieillissement&oldid=195985756>
32. Humbert P, Viennet C, Legagneux K, Grandmottet F, Robin S, Oddos T, et al. In the

- shadow of the wrinkle: theories - Humbert - 2012 - Journal of Cosmetic Dermatology - Wiley Online Library. J Dermatol Cosmétique [Internet]. 24 févr 2012 [cité 13 août 2022];Tome 11(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.uca.fr/doi/full/10.1111/j.1473-2165.2011.00602.x>
33. Démarchez M. Le vieillissement cutané [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article65>
34. Robert L, Labat-Robert J, Robert AM. Physiology of skin aging. Pathol Biol. 1 juin 2009;57(4):336-41.
35. Démarchez M. Le stress oxydant cutané [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article64>
36. Trojahn C, Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Characterizing Facial Skin Ageing in Humans: Disentangling Extrinsic from Intrinsic Biological Phenomena. BioMed Res Int. 2015;2015:318586.
37. Gordon JRS, Brieva JC. Unilateral Dermatoheliosis. N Engl J Med. 19 avr 2012;366(16):e25.
38. Fontaine J. Vieillissement cutané et pathologies dermatologiques fréquentes du sujet âgé. Fonctions cutanées : VI. Dr Juliette Fontaine Dermatologue [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/14864219-Page-1-vieillissement-cutane-et-pathologies-dermatologiques-frequentes-du-sujet-age-fonctions-cutanees-vi-dr-juliette-fontaine-dermatologue.html>
39. Lemperle G, Holmes R, Cohen S, Lemperle S. A Classification of Facial Wrinkles: Plast Reconstr Surg. nov 2001;108(6):1735-50.
40. Glogau Wrinkle Scale [Internet]. Dr. Richard Glogau. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://sfderm.com/glogau-wrinkle-scale/>
41. Götz W, Tobiasch E, Witzleben S, Schulze M. Effects of Silicon Compounds on Biomineralization, Osteogenesis, and Hard Tissue Formation. Pharmaceutics. 12 mars 2019;11(3):117.
42. Tableau périodique des éléments noir et blanc [Internet]. Wikipédia. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tableau_p%C3%A9riodique_des_%C3%A9l%C3%A9ments_noir_et_blanc.svg
43. A la poursuite du silicium dans l'océan avec Paul Tréguer [Internet]. Radio Evasion. 2021 [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.radioevasion.net/2021/05/24/a-la-poursuite-du-silicium-dans-locean-avec-paul-treguer/>

44. Farooq MA, Dietz KJ. Silicon as Versatile Player in Plant and Human Biology: Overlooked and Poorly Understood. *Front Plant Sci.* 12 nov 2015;6:994.
45. Plane JMC, Gómez-Martín JC, Feng W, Janches D. Silicon chemistry in the mesosphere and lower thermosphere. *J Geophys Res Atmospheres.* 16 avr 2016;121(7):3718-28.
46. Perry CC. An Overview of Silica in Biology: Its Chemistry and Recent Technological Advances. *Prog Mol Subcell Biol.* 1 janv 2009;47:295-313.
47. Le Joliff JC. Silicium et Beauté [Internet]. *CosmeticOBS.* 2014 [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/,articles,ingredients-50,silicium-et-beaute-2620>
48. Jurkić LM, Capanec I, Pavelić SK, Pavelić K. Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy. *Nutr Metab* [Internet]. 8 janv 2013 [cité 27 août 2022];10(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3546016/>
49. Martin KR. Silicon: The Health Benefits of a Metalloid. In: Sigel A, Sigel H, Sigel RKO, éditeurs. *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2013 [cité 18 août 2022]. p. 451-73. (Metal Ions in Life Sciences; vol. 13). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_14
50. Treguer P. Pourrions-nous vivre sans silicium ? *Inst Océan Fond Albert 1er Prince Monaco.* sept 2013;
51. Rabovsky J. Silice biogène amorphe. *Scand J Work Environ Health.* 1995;21(2):108-10.
52. 39.Silicium_Tréguer.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://www.oceano.org/wp-content/uploads/2020/02/39.Silicium_Tre%CC%81guer.pdf
53. Belton DJ, Deschaume O, Perry CC. An overview of the fundamentals of the chemistry of silica with relevance to biosilicification and technological advances. *Febs J.* 17 avr 2012;279(10):1710-20.
54. Silicium, entre terre et mer [Internet]. *La méthode scientifique.* France Culture; 2021 [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.radiofrance.fr/franceculture/podcasts/la-methode-scientifique/silicium-entre-terre-et-mer-3313369>
55. Reffitt DM, Ogston N, Jugdaohsingh R, Cheung HFJ, Evans BAJ, Thompson RPH, et al. Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone.* 1 févr 2003;32(2):127-35.
56. Deglesne PA, Arroyo R, Fidalgo López J, Sepúlveda L, Ranneva E, Deprez P. In vitro study of RRS® Silisorg CE Class III medical device composed of silanol: effect on human skin fibroblasts and its clinical use. *Med Devices Auckl NZ.* 7 sept 2018;11:313-20.
57. PubChem. PubChem [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

58. Carlisle EM. Silicon: An Essential Element for the Chick. *Science*. 10 nov 1972;178(4061):619-21.
59. EXSYMOL. Le silicium dans la peau. 2021.
60. Polonini HC, Ferreira AO, Brandão M a. F, Raposo NRB. Topical monomethylsilanetriol can deliver silicon to the viable skin. *Int J Cosmet Sci*. août 2019;41(4):405-9.
61. Carlisle EM. Silicon as a trace nutrient. *Sci Total Environ*. juill 1988;73(1-2):95-106.
62. Qin Z, Balimunkwe RM, Quan T. Age-related reduction of dermal fibroblast size up-regulates multiple matrix metalloproteinases as observed in aged human skin in vivo. *Br J Dermatol*. nov 2017;177(5):1337-48.
63. Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligiel SEG, Kang S, Fisher GJ, et al. Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin. *Am J Pathol*. juin 2006;168(6):1861-8.
64. Werner D. *The Biology of Diatoms*. Рипол Классик; 1977. 507 p. (Botanical monographs.; vol. 13).
65. Sapriel G, Quinet M, Heijde M, Jourdren L, Tanty V, Luo G, et al. Genome-Wide Transcriptome Analyses of Silicon Metabolism in *Phaeodactylum tricorutum* Reveal the Multilevel Regulation of Silicic Acid Transporters. *PLoS ONE*. 14 oct 2009;4(10):e7458.
66. Staff E. *The Kingdom Protista (Or Protoctista) (F.Sc-Biology-Chapter 7) Part 4* [Internet]. Desktop Class. 2012 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.desktopclass.com/biology/the-kingdom-protista-or-protocista-f-sc-biology-chapter-7-part-4.html>
67. MICROPHYT. PHYCOSI.
68. Benoiston AS, Ibarbalz FM, Bittner L, Guidi L, Jahn O, Dutkiewicz S, et al. The evolution of diatoms and their biogeochemical functions. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 5 sept 2017 [cité 16 oct 2022];372(1728). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516106/>
69. Mayzel B, Aram L, Varsano N, Wolf SG, Gal A. Structural evidence for extracellular silica formation by diatoms. *Nat Commun*. 30 juill 2021;12:4639.
70. Bacillariophyta. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bacillariophyta&oldid=197779294>
71. IUEM - Institut Universitaire Européen de la Mer. Cycle du silicium dans l'océan [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www-iuem.univ-brest.fr/cycle-du-silicium-dans-locean/>

72. Hildebrand M, Lerch SJL, Shrestha RP. Understanding Diatom Cell Wall Silicification—Moving Forward. *Front Mar Sci* [Internet]. 11 avr 2018 [cité 16 oct 2022];5(125). Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmars.2018.00125>
73. Görlich S, Pawolski D, Zlotnikov I, Kröger N. Control of biosilica morphology and mechanical performance by the conserved diatom gene Silicanin-1. *Commun Biol*. 28 juin 2019;2:245.
74. Tréguer PJ, Sutton JN, Brzezinski M, Charette MA, Devries T, Dutkiewicz S, et al. Reviews and syntheses: The biogeochemical cycle of silicon in the modern ocean. *Biogeosciences*. 18 févr 2021;18(4):1269-89.
75. Field CB, Behrenfeld MJ, Randerson JT, Falkowski P. Primary Production of the Biosphere: Integrating Terrestrial and Oceanic Components. *Science*. 10 juill 1998;281(5374):237-40.
76. Nelson DM, Treguer P, Brzezinski MA, Leynaert A, Queguiner B. Production and dissolution of biogenic silica in the ocean: Revised global estimates, comparison with regional data and relationship to biogenic sedimentation. *Cycles Biogéochim Mondiaux*. sept 1995;9(3):359-71.
77. Tréguer P, Bowler C, Moriceau B, Dutkiewicz S, Gehlen M, Aumont O, et al. Influence of diatom diversity on the ocean biological carbon pump. *Nat Geosci*. janv 2018;11(1):27-37.
78. Sarthou G, Timmermans KR, Blain S, Tréguer P. Growth physiology and fate of diatoms in the ocean: a review. *J Sea Res*. 1 janv 2005;53(1-2):25-42.
79. Rabovsky J. Biogenic Amorphous Silica. *Scand J Work Env Health*. 1995;21(2):108-10.
80. Perez M. L'océan, puits de carbone à l'avenir incertain | INSU [Internet]. CNRS. 2021 [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.insu.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/locean-puits-de-carbone-lavenir-incertain>
81. Sadrin W. Microphyt veut devenir le Naturex des microalgues [Internet]. *Les Echos Capital Finance*. 2019 [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://capitalfinance.lesechos.fr/deals/capital-risque/microphyt-veut-devenir-le-naturex-des-microalgues-1037238>
82. Microphyt. Une technologie unique et brevetée [Internet]. *Microphyt*. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://microphyt.eu/fr/exclusive-technology/>
83. ODYCEA. MARINE BAMBOO.
84. Mizuta H, Yasui H. Protective function of silicon deposition in *Saccharina japonica* sporophytes (Phaeophyceae). *J Appl Phycol*. 2012;24(5):1177-82.
85. EXSYMOL. ASCORBOSILANE C.

RESUMÉ

Résumé : Le vieillissement cutané est l'indicateur le plus visible du vieillissement de l'organisme, et une préoccupation majeure pour les femmes et les hommes. Les Laboratoires THALGO ont récemment mis sur le marché la gamme cosmétique « Silicium-Lift » composée de soins anti-âge à base de silicium et d'algues permettant d'améliorer la fermeté, l'apparence des rides et ridules, et l'éclat du teint des femmes âgées de plus de 40 ans. Cette gamme se compose de trois actifs principaux : un extrait de diatomées dosé en acide orthosilicique (forme biodisponible du silicium), un extrait d'algue brune *Himanthalia elongata*, et de la vitamine C vectorisée par du silicium organique. Ces trois actifs permettent d'agir sur les principaux mécanismes du vieillissement, à savoir, la baisse de synthèse des principales molécules anti-âge du derme (collagène, élastine, acide hyaluronique), l'augmentation de la dégradation des fibres de collagène en lien avec l'augmentation des effets du stress oxydant, et l'altération morphologique et biologique des fibroblastes.

Mots clés :

- Cosmétiques
- Vieillissement cutané
- Anti-âge
- Collagène
- Fibroblastes
- Silicium
- Diatomées
- Algues