



UMFT
Universitatea de
Medicină și Farmacie
„Victor Babeș”
din Timișoara

Anca Octavia DRAGOMIRESCU

Felicia Carmen ANDREI

L'essentiel en dermatopharmacie- cosmétologie



MANUALE

2020

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: *evb@umft.ro*

www.umft.ro/editura

Director general: Prof. univ. emerit dr. Dan V. Poenaru

Director: Prof. univ. dr. Andrei Motoc

Colecția: MANUALE

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Sorin Eugen Boia

Referent științific: Prof. univ. dr. Cristina Dehelean

Indicativ CNCSIS: 324

© 2020 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-170-9

Content

L'épiderme.....	4
Hypoderme	41
Glande sébacée	57
Les glandes sudoripares	72
Protection de la peau contre les rayons UV	78
Protection immunologique de la peau.....	98
Vieillessement cutané	110
Cosmétiques actif anti-âge	126
Défauts esthétiques de la région des palpèbrale.....	142
Biométrie de la peau	147
Pharmacothérapie en dermatologie	153
Gestion pharmaceutique de l'alopecie	172

L'épiderme

Stades de maturation des kératinocytes. Kératine. Le rôle biologique des céramides. Le cycle de renouvellement cellulaire dans l'épiderme. L'importance dermatocosmétique de ce processus physiologique. Peeling chimique.

L'épiderme représente la couche la plus superficielle de l'organe cutané, destinée à assurer la protection chimique, physique et mécanique de l'environnement interne. Les structures spécialisées telles que la kératine, les desmosomes, les hémidesmosomes, mais aussi les cornéocytes jouent un rôle bien défini pour assurer la cohésion étroite des cellules dans ce tissu et générer ainsi un système d'isolation parfait. Parallèlement, l'épiderme représente l'interface entre l'environnement externe (polluants, agents pathogènes, antigènes, allergènes) et l'environnement interne, à commencer par le derme. En ce sens, l'épiderme fournit également une protection biologique, une barrière de défense, en fait un système d'immunité non-spécifique bien organisé.

L'épiderme n'est pas vascularisé, mais la fluidité nécessaire aux échanges intercellulaires est assurée par la présence de céramides, plus précisément par leur pôle hydrophile, situé à l'extérieur des membranes cellulaires. Il est impressionnant de constater que la synthèse des céramides se déroule en parallèle avec la maturation cellulaire et la production de kératine. Cette couche cellulaire est un modèle biologique emblématique de l'évolution cellulaire, du cycle cellulaire et de l'autoreproduction des tissus. Le modèle épidermique est en même temps un exemple de préservation et d'évolution phylogénétique: un tissu relativement simple et rudimentaire qui, bien que multicouche, préserve une partie de l'architecture de l'épiderme de plantes. Il est facilement divisible, rapidement régénérable, ce qui contribue à la réépithélialisation *ad integrum* d'une lésion superficielle.

Du point de vue histologique, l'épiderme humain représente un tissu épithélial stratifié, composé d'un nombre variable de couches de cellules, en fonction de la région du corps, mais qui ont la même évolution histophysiological. **Les kératinocytes** constituent la principale cellule épidermique (représentant 95% de la population cellulaire épidermique totale). Le bon fonctionnement de l'épiderme dépend de son intégrité morpho-fonctionnelle, ainsi que du maintien du rythme normal de son renouvellement.

Les populations de cellules épidermiques sont les suivantes:

- **Les kératinocytes** à différents stades d'évolution, des kératinocytes basaux (seuls capables de division et de renouvellement cellulaires) aux cornéocytes (kératinocytes matures et anucléés - des cellules qui se décollent de la surface de la peau),

- **Mélanocytes** (les cellules qui sécrètent la mélanine). Ceux-ci se trouvent dans la couche basale des kératinocytes parmi les kératinocytes, leur élément distinctif étant la présence de mélanosomes. Les mélanosomes sont des organismes intracellulaires spécialisés dans la biosynthèse de la mélanine. Ils sont à différents stades de développement (4 degrés évolutifs), selon la façon dont leur synthèse est naissante ou terminée.

- **Cellules de Langerhans** (cellules immunocompétentes, variant de macrophages, cellules de type APC: *antigen presenting cell*).

- **Les cellules de Merkel** (satellites de terminaisons nerveuses).

Du point de vue embryologique, l'épiderme se développe à partir du deuxième mois de la vie intra-utérine, sa structure devenant complète entre le 7^{ème} et le 8^{ème} mois de la grossesse. Les mélanocytes naissent des mélanoblastes de la crête neurale, ayant ainsi une origine commune avec les neurones. Ces cellules migrent vers le derme et atteignent ensuite l'épiderme au bout de 11 à 12 semaines. Une fois qu'ils atteignent l'épiderme, ils acquièrent des propriétés mélanogènes, avec le développement d'un appareil enzymatique spécifique, vers le cinquième mois.

Structure histologique sur les couches cellulaires de l'épiderme

Les kératinocytes de l'épiderme ont une disposition en couches de cellules, couches correspondant à leur stade de maturation cellulaire.

1. Couche basale ou germinale. C'est la couche la plus profonde, située directement sur la membrane basale (*la jonction dermo-épidermique* - une formation acellulaire qui relie le derme à l'épiderme). La couche basale est composée d'une seule lignée cellulaire, ayant le caractère histologique de jeunes cellules (cytoplasme basophile, noyau visible). A ce niveau, les kératinocytes sont hauts, colonnaires ou cuboïdes, avec un diamètre d'environ 6 μ . D'un endroit à l'autre, les kératinocytes basaux sont entourés par d'autres types de cellules (mélanocytes, cellules de Langerhans).

La couche basale est appelée *couche germinale*, car les kératinocytes ici, par leur division cellulaire continue, donnent naissance aux nouveaux kératinocytes qui vont peupler les couches suivantes, à mesure qu'elles mûrissent. Le noyau de la cellule est ovale ou allongé, avec un réseau de chromatine évident et le noyau est souvent observé dans la mitose. Les kératinocytes dans cette couche sont bien ancrés à la membrane basale par des hémidesmosomes, mais la suture latérale entre ces cellules est réalisée par des desmosomes. En microscopie optique, la couche présente une configuration sinueuse du fait des nombreuses papilles dermiques insinuant du derme à l'épiderme. La microscopie électronique a révélé la présence de filaments de kératine (*les cytokératines*), regroupés en amas, précurseurs de la kératine qui sera synthétisée ultérieurement, dans les couches supérieures.

Les cellules de Merkel sont présentes à ce niveau, plus denses aux lèvres et aux doigts, jouant un rôle sensoriel. La succession des kératinocytes basaux est interrompue par les mélanocytes, cellules qui synthétisent le pigment mélanique.

2. La couche épineuse. Il représente environ 30% de l'épaisseur de l'épiderme. Il contient plusieurs rangées (5-20) de cellules, sous forme polyédrique, ayant un diamètre de 10-15 μ et disposées en mosaïque. En fait, à mesure que la cellule vieillit et progresse vers les couches supérieures, les kératinocytes deviennent de plus en plus aplatis. Les desmosomes sont très bien représentés; ils donnent l'apparence de projections cytoplasmiques à

l'extérieur, qui ont donné le nom de cette couche (épineuse). À ce niveau, les premiers signes de synthèse de céramides apparaissent: *corps d'Odland* - dépôts de granules de ces lipides complexes. Le processus de kératinisation commence dans la couche épineuse.

3. La couche granuleuse. Il représente 10% de l'épaisseur de l'épiderme, il est composé de 1 à 6 rangées de cellules rhomboïdes, aplaties par rapport aux précédentes, ayant un diamètre encore plus grand: 25 μ . Ici, les kératinocytes commencent à mûrir (apoptose cellulaire), donc le noyau devient picnotique et inefficace. Le cytoplasme est chargé de granules d'*hératothyaline*, ce qui donne un aspect sombre à cette couche. La kératothyaline est le composant de base d'une peau fine (les cheveux ont de la kératine dure). En fait, les granules intracellulaires contiennent en plus du précurseur de kératine et aussi des quantités de *profilagrine*. Ce dernier est le *précurseur de la filagrine* - une protéine basique contenant de l'histidine - qui contribue à l'assemblage des filaments kératiniques entre eux. La couche granulaire a des propriétés anaboliques (synthétiques), en ce sens qu'elle synthétise la filagrine et la kératine naissante. En même temps, des processus cataboliques, tels que la dissolution du noyau et de certains organismes cellulaires devenus inutiles, ont également lieu.

4. La couche lucide. Les cellules de cette couche sont disposées sur 1 à 3 rangées, d'aspect clair. Ils sont minces (aplaties), étroitement liés et dégénérés (vieillissants). Le noyau est aplati, picnotique, et le cytoplasme est fortement infiltré de kératine. Certains auteurs ne considèrent pas la couche lucide comme une couche distincte, mais seulement comme une zone de transition entre la couche granuleuse et la couche cornée.

5. La couche cornée. C'est la dernière couche de l'épiderme, la plus superficielle. Son épaisseur est variable selon les régions anatomiques: elle est mieux représentée dans les zones de sollicitations mécaniques maximales (paumes, la plante du pied). A ce niveau, les kératinocytes sont complètement transformés (la kératine étant complètement terminée) et portant le nom de *cornéocytes*. Le cornéocyte est une cellule fortement aplatie, anuclée, dont le cytoplasme est entièrement occupé par la kératine.

Il y a généralement 8 à 10 rangées de cornéocytes bien soudés grâce au liant intercellulaire. Le liant intercellulaire est composé de lipides, principalement des *céramides*. La partie entièrement superficielle de la couche cornée, constituée d'éléments isolés qui se détachent au moindre traumatisme, porte le nom de *couche disjointe*. Les pertes résultant de la desquamation sont définitivement remplacées par les divisions cellulaires de la couche basale.

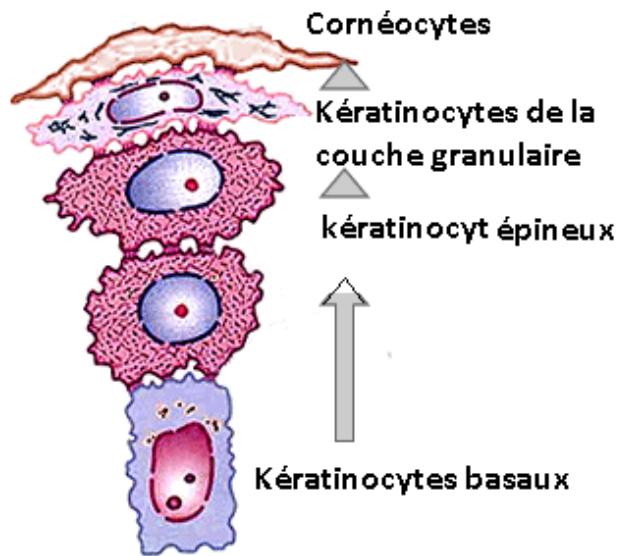


Fig.1. Évolution des kératinocytes

La couche cornée agit comme une barrière protectrice. Il contribue à la protection mécanique, à la protection chimique et à la protection solaire (par on hypertrophie), mais l'une des fonctions les plus importantes c'est de **prévenir la perte transépidermique d'eau**. Cette caractéristique est garantie par le fait que le mélange d'acides aminés et de divers métabolites résultant de la catabolisation de la filagrine (atteint ce niveau avec la maturation de la kératine) forme un complexe de composants, appelé NMF (*Natural Moisturizing Factor*) - figure 2.

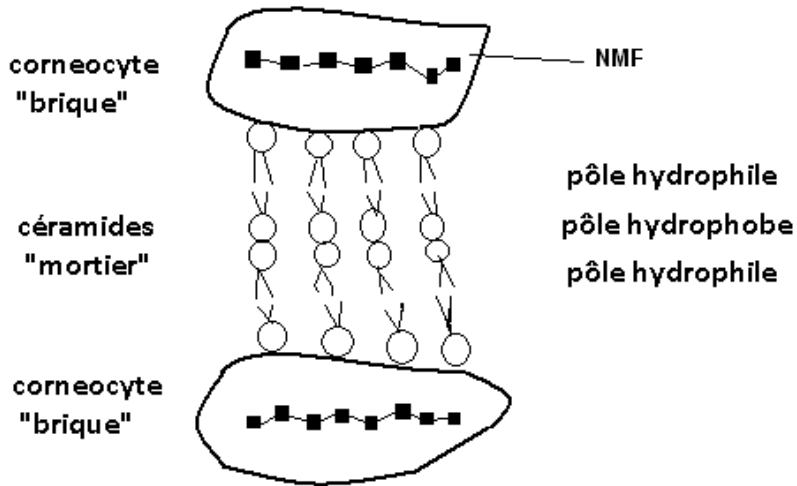


Fig.2. Cohésion entre cornéocytes et céramides. L'hydratation au niveau épidermique supérieur est obtenue grâce à la double couche lipidique de liant lipidique (céramides), mais également au NMF présent dans les cornéocytes.

Microscopie électronique à kératinocytes

Le kératinocyte est la cellule de base de l'épiderme. Il possède les mêmes organites cellulaires que les autres cellules: appareil de Golgi, réticulum endoplasmique lisse et rugueux, mitochondries, lysosomes et ribosomes.

La microscopie électronique montre également autres marqueurs ultrastructuraux spécifiques à la peau: mélanosomes matures, tonofilaments, desmosomes, hémidesmosomes et, en particulier dans la couche granulaire, les granules de kératohyaline.

Les mélanomes matures (stade IV) synthétisés par les mélanocytes, sont phagocytés en grand nombre par les kératinocytes voisins.

Les tonofilaments sont des filaments intermédiaires d'un diamètre de 10 nm disposés en réseau. Ils sont mal représentés dans la couche basale, mais beaucoup plus denses dans la couche épineuse et granuleuse, puis disparaissent dans la couche cornée.

Les *desmosomes* relient les kératinocytes entre eux. Ils sont peu nombreux au niveau de la couche basale, mais très bien représentés au niveau de la couche épineuse.

Le desmosome a une structure symétrique, constituée de deux parties intracellulaires denses appelées *plaques desmosomales* ou *plaques cytoplasmiques* et d'une partie extracellulaire appelée *desmogle*.

Ces structures ont les fonctions suivantes: adhérence, imperméabilité, communication. Les desmosomes adhésifs agissent comme des "rivets" dans la peau. Les substances clés impliquées dans l'adhésivité sont deux glycoprotéines: la *plakoglobuline* et la *desmoplakine*.

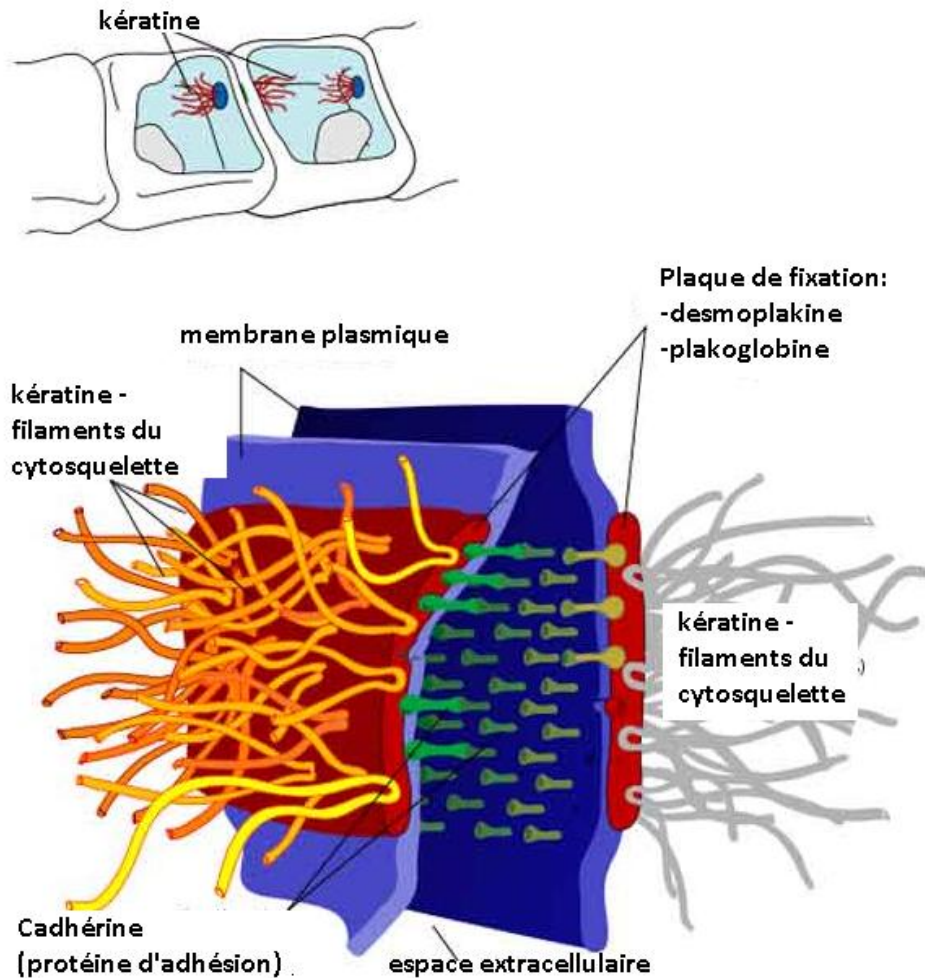


Fig .3. Structure schématique d'un desmosome

La kératine

La kératine est une protéine anionique insoluble, très résistante à la digestion enzymatique, possédant de nombreuses liaisons disulfure. La synthèse de la kératine commence à partir des couches basales, ayant comme précurseurs les cytokératines de la couche germinale. Dans la couche épineuse, ils sont regroupés en fascicules et poussés à la périphérie de la cellule, puis ils seront sulfatés et plus tard, passant à la couche suivante (granuleuse), ils sont imprégnés de kératohyaline présente ici. Le processus est contrôlé par la *filagrine*, une protéine responsable de l'agrégation des filaments de la kératine. Les défauts génétiques de la filagrine sont à l'origine de certaines pathologies de la kératine (hyperkératinisations), telles que des formes *d'ichtyose vulgaire*.

Parallèlement au processus de kératinisation, les organites cellulaires du kératinocyte sont digérés par des enzymes lysosomales, ce qui témoigne de la cessation des activités métaboliques et de synthèse. Lorsque la kératinisation est terminée, la cellule est aplatie, anucléée, complètement transformée en cornéocyte.

La kératine, grâce à ses liaisons soufrées et son imperméabilité, agit comme une barrière protectrice contre la déshydratation et implicitement contre le vieillissement cutané. Dans sa forme finale, la kératine forme le cytosquelette cellulaire, à côté de la tubuline et de l'actine. En fait, la kératine se présente comme une famille de protéines apparentées, classées par leur poids moléculaire et leur point isoélectrique, comme suit:

- ***Les alpha-kératines*** (type neutre-basique) comprennent les kératines de masse moléculaire comprise entre 52 et 67 kD, notées de K1 à K9.

- ***Les bêta-kératines*** (type acide), comprenant des kératines d'un poids moléculaire compris entre 40 et 56 kD, indiquées de K10 à K20.

Cette classification est conforme à celle du déterminisme génétique, car les kératines de type bêta sont codées par une famille de gènes situés sur le chromosome 17, tandis que les kératines de type alpha sont codées par une autre famille de gènes, situés sur le chromosome 12. A chaque stade

d'évolution, l'expression d'une paire de gènes (un de chaque famille) est caractéristique pour la maturation de l'épiderme. Par exemple, la combinaison K14 - K5 caractérise les kératinocytes basaux, tandis que la paire K16 - K6 caractérise les kératinocytes dans les zones anatomiques à demande anatomique maximale (paumes, plantes).

La kératine d'origine animale est utilisée comme ingrédient cosmétique dans les produits de soin des cheveux: lotions toniques et masques. La dénaturation de la kératine dure des cheveux grâce à l'acide thioglycolique représente le mode d'action de la solution d'ondulation permanente.

Céramides et lipides épidermiques

Les lipides les plus importants retrouvés dans l'épiderme sont : les céramides, le cholestérol et les acides gras. Depuis que la céramide C1 a été découverte dans la peau, en 1982, les céramides jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'hydratation de l'épiderme ainsi que dans sa trophicité.

Cependant, on considère maintenant que les trois classes de lipides: les céramides, le cholestérol et les acides gras sont essentielles au maintien des paramètres normaux de l'épiderme. Le rapport équilibré *céramides / cholestérol / acides gras* de 3/1/1 est une condition importante pour accomplir la fonction de barrière de la couche cornéenne contre le processus appelé TEWL (perte d'eau transépidermique).

Malgré toutes les divergences de vues, il est unanimement reconnu que les céramides sont des substances clés pour l'hydratation de l'épiderme. Les céramides font partie du grand groupe de *sphingolipides*, (lipides complexes) mis en évidence pour la première fois dans le système nerveux central, mais également, plus tard, dans divers autres types de cellules, au niveau des membranes cellulaires.

La synthèse des céramides *de novo* commence par l'addition de la sphingosine à un acide gras (oléique, linoléique), sous l'action de la *céramide synthétase*. Il y a 7 classes de céramides dans l'épiderme, notées : C1 - C5 et C6 I, C6 II. Les céramides sont des structures polaires; ils ont un pôle

hydrophobe attaché à la membrane cornéocytaire et un pôle hydrophile projeté dans l'espace extracellulaire. Les céramides C1 et C2 sont moins polaires, alors que la céramide C6 a une polarité plus élevée. Cette polarité rend l'espace extracellulaire bien hydraté à tout moment. Parfois, le pôle hydrophile peut coupler aussi des oligosaccharides, qui contribuent en outre au maintien de la polarité. Les céramides associées à côté d'autres lipides (cholestérol, acides gras) sont considérés comme des liants cellulaires. Ceux-ci contribuent au soudage des kératinocytes des couches supérieures (surtout des cornéocytes), tandis que les kératinocytes des couches basales sont consolidés (les uns aux autres) par des desmosomes.

Le siège de la synthèse des céramides c'est les kératinocytes des couches basaux. La couche épineuse démontre la synthèse des céramides au niveau du corps d'Odland (cémentosom). Les céramides sont des structures de surface membraneuses présentes dans divers autres tissus et ils font partie de la grande famille des molécules adhésives membranaires (CAM: *Cell Adhesion Mollecules*).

Le fait que les céramides contribuent au maintien de la fluidité de l'espace extracellulaire est une propriété essentielle de ces lipides, ce qui explique leur importance dermato-cosmétique et leur implication dans la *prophylaxie de la déshydratation épidermique et du vieillissement de la peau*.

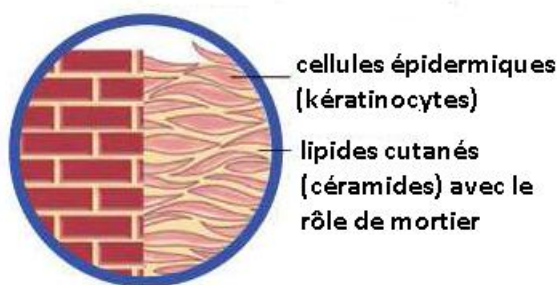


Fig.4. Lipides epidermiques ayant un rôle dans l'adhésion intercellulaire (schématisation)

Pour cette raison, les céramides ont été longtemps considérées comme un ingrédient cosmétique précieux pour les produits hydratants, d'autant plus que, en vieillissant, leur bilan de synthèse devient négatif. Cependant, il est plus productif de stimuler la synthèse endogène de céramides, stratégie qui préconise l'utilisation en tant qu'ingrédients dermo-cosmétiques du type des α -hydroxyacides (acide lactique, acide glycolique).

L'importance des céramides dans l'hydratation de la peau est actuellement étroitement corrélée à certaines pathologies. Ainsi, on considère que dans certaines situations où les céramides sont absentes ou diminuées, on assiste à une déshydratation évidente de la peau. C'est ce qui se passe dans le processus de vieillissement de la peau, mais aussi dans les maladies telles que l'*ichtyose*, l'*eczéma* et le *psoriasis* (strictement au niveau de la lésion) (fig. 5).

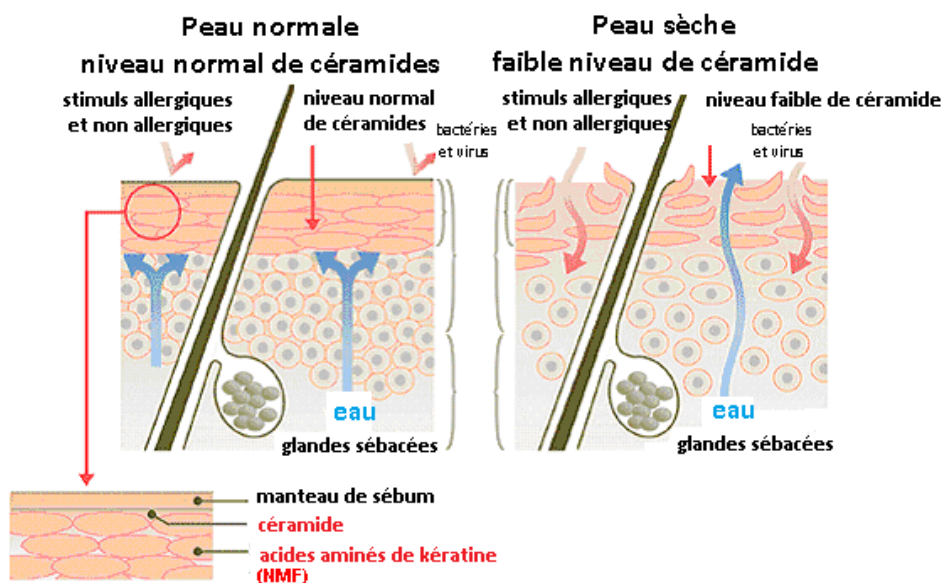


Fig. 5. Peau normale vs peau sèche: le rôle des céramides

La dermatite atopique du nourrisson est également un exemple à cet égard, mais pour cette situation, les mécanismes pathogènes ont une étape supplémentaire à la déshydratation, plus précisément: **la dégradation de la barrière cutanée.**

Céramides et le concept de barrière cutanée

Le cas de dermatite atopique de l'enfant est la preuve la plus emblématique du rôle de barrière cutanée réalisée par les céramides, en raison de leur rôle de liant. Pour cette raison les concepts modernes de la pharmacothérapie topique de cette maladie sont basés sur la restauration de la barrière naturelle de l'épiderme, en ajoutant des agents émoullissants (fig 6).

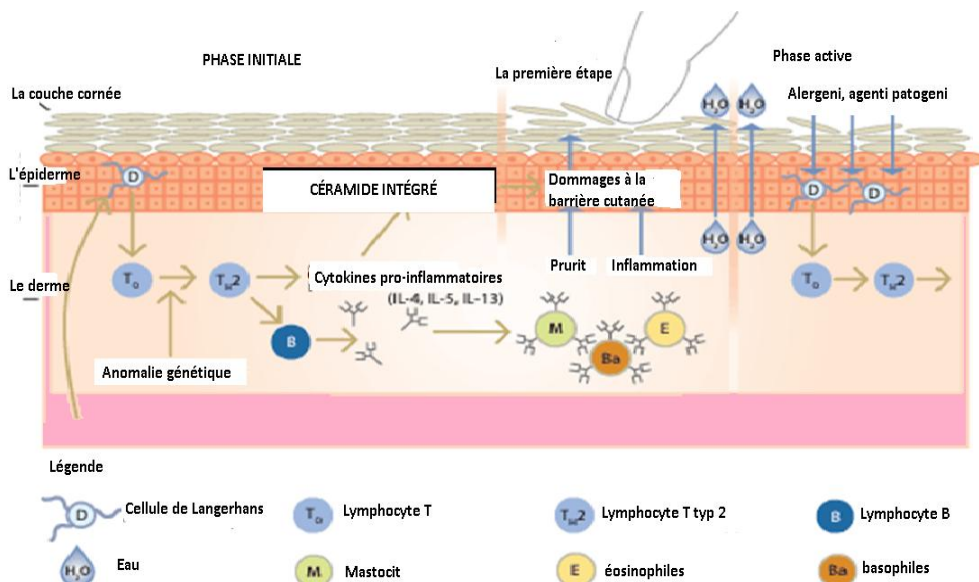


Fig. 6. La pathogenèse de la dermatite atopique à la lumière de la théorie concernant la rupture de la barrière cutanée

Malgré cette théorie bien argumentée, appelée génériquement *des anomalies du métabolisme des lipides de l'épiderme*, d'autres liens pathogènes prédisposants sont également ajoutés: prédisposition héréditaire, terrain immuno-allergique, facteurs neuro-endocriniens. La maladie affecte généralement les nourrissons, mais il peut survenir dans tous les groupes d'âge. On estime que 60% des cas se produisent avant la première année de vie, mais il peut y avoir des cas jusqu'à l'âge de 5 ans. La maladie a une évolution chronique, caractérisée par des démangeaisons intenses. Au début des épisodes prurigineux, certains facteurs externes (facteurs alimentaires, allergènes d'acariens, agents infectieux, irritants de contact, températures

extrêmes et stress émotionnel) sont également facteurs causatifs. Seul l'échec du traitement topique avec des agents émoullients peut permettre l'introduction de dermocorticoïdes.

Récemment, certains auteurs ont ajouté le rôle apoptotique des céramides sur divers types de cellules. Ce faisant, ils induisent une mort cellulaire programmée (apoptose), qui consiste d'une part dans la stimulation du cycle de vie des kératinocytes et d'autre part dans la prophylaxie des processus cancéreux. ***Induire l'apoptose cellulaire signifie réduire les chances de blocage d'une lignée cellulaire à un stade jeune et indifférencié.*** Par cette propriété pro-apoptotique, les céramides sont considérées comme régulant le cycle de vie cellulaire.

La littérature aborde également certaines fonctions systémiques des céramides, parmi lesquelles sont citées:

- rôle du médiateur lipidique secondaire, interférant avec le métabolisme des prostaglandines,
- la céramide C2 est immunosuppresseur,
- favorise l'apoptose des lignées cellulaires, en particulier celles qui sont malignes,
- certains céramides médient l'IL-1 ou d'autres cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF (*facteur de nécrose tumorale*),
- rôle du médiateur dans la réponse à l'inflammation, la différenciation et la prolifération cellulaire.

Le cycle cellulaire dans l'épiderme. Régénération cellulaire physiologique. Peelings chimiques

Le temps de renouvellement de l'épiderme représente *le temps nécessaire à une cellule de la couche basale de l'épiderme pour passer par les cinq stades d'évolution* (représentées par des couches distinctes). Cette période coïncide avec le *cycle de vie des kératinocytes* et, physiologiquement, est de 26 à 38 jours. Le processus devient plus lent au cours du processus de vieillissement cutané et raccourcit considérablement dans le psoriasis.

Le processus de renouvellement cellulaire est pratiquement égal à la période nécessaire pour la kératinisation complète, car parallèlement à l'ascension cellulaire, se produit la synthèse de la kératine. La kératinisation est accompagnée de modifications biochimiques, qui confèrent une densité et une imperméabilité à la couche de cornéocytes. Par conséquent, les phénomènes suivants se produisent:

- une transformation de la matrice cellulaire en kératine,
- la densification de la membrane cellulaire,
- imperméabilisation de la matrice extracellulaire.

La maturation et la différenciation des cellules épidermiques (processus appelé épidermopoïèse) sont une transformation physiologique contrôlée par une cytokine locale: *le facteur de croissance épidermique (EGF : epidermal growth factor)*.

Le processus de maturation épithéliale et de kératinisation met en évidence l'une des propriétés les plus impressionnantes du tissu épithélial, plus précisément *le fait d'avoir une polarité*, de se déplacer dans une seule direction. Le phénomène est moins commun dans d'autres types tissulaires, mais est présent dans les méristèmes de croissance des plantes. Cette propriété s'explique par le fait que les molécules de protéines et de glycoprotéines, une fois synthétisées, sont dirigées toujours vers le pôle

apical. Le phénomène de polarité du tissu épithélial a été observé depuis 1971 par Jamieson et Palade, initialement pour les cellules épithéliales tapissant les glandes exocrines.

L'EGF est un peptide étudié pour devenir un ingrédient cosmétique, afin de stimuler le renouvellement cellulaire et le rajeunissement de la peau. Sa production est possible dans des cultures de kératinocytes.

Le renouvellement cellulaire peut également être stimulé par d'autres agents, notamment: rétinol, alpha-hydroxyacides (acide glycolique, acide lactique), algues cyanophytes, les extraits de bourgeons foliaires, (phyto)œstrogènes. Toutes ces substances actives seront détaillées dans le chapitre consacré au vieillissement de la peau.

De plus, le rajeunissement cellulaire peut être "forcé", considérablement accéléré, par un peeling chimique profond, moyen ou superficiel, méthode classique de la médecine esthétique.

Le peeling est une procédure médicale dermatologique-cosmétique; le terme vient de l'anglais où *ad literam* signifie peler. En médecine esthétique, le peeling est le processus d'exfoliation de la peau, considéré comme une **lésion tissulaire contrôlée**. La procédure provoque une lésion suffisamment forte pour compenser la réépithélialisation (prolifération de kératinocytes basaux), mais aussi suffisamment douce pour ne pas provoquer de lésions irréversibles, cicatrisantes. Sur la base des techniques appliquées, les peelings sont classés dans:

- MÉCANIQUE: microdermabrasion;
- PHYSIQUE: laser;
- PRODUITS CHIMIQUES: substances qui contrôlent de manière agressive le tissu épithélial.

L'industrie pharmaceutique propose diverses substances exfoliantes qui, selon leur concentration, leur aptitude à être agressive (caustique), leur temps d'action sur la peau, le nombre de couches appliquées par le dermatologue,

sont classées en peelings: (1) superficiel, (2) moyen et (3) profond. Un agent caustique doux provoque une exfoliation fine des cornéocytes, tandis qu'un agent chimique agressif provoque une nécrose (avec inflammation) de l'épiderme.

Les changements qui se produisent au niveau de la peau suite à l'application du peeling sont produits par les mécanismes suivants:

- (a) stimulation de la prolifération des kératinocytes, due à l'élimination des couches de cellules épidermiques; (Fig. 7)
- (b) la destruction d'une région cutanée épidermique affectée et son remplacement par un nouvel épiderme sain;

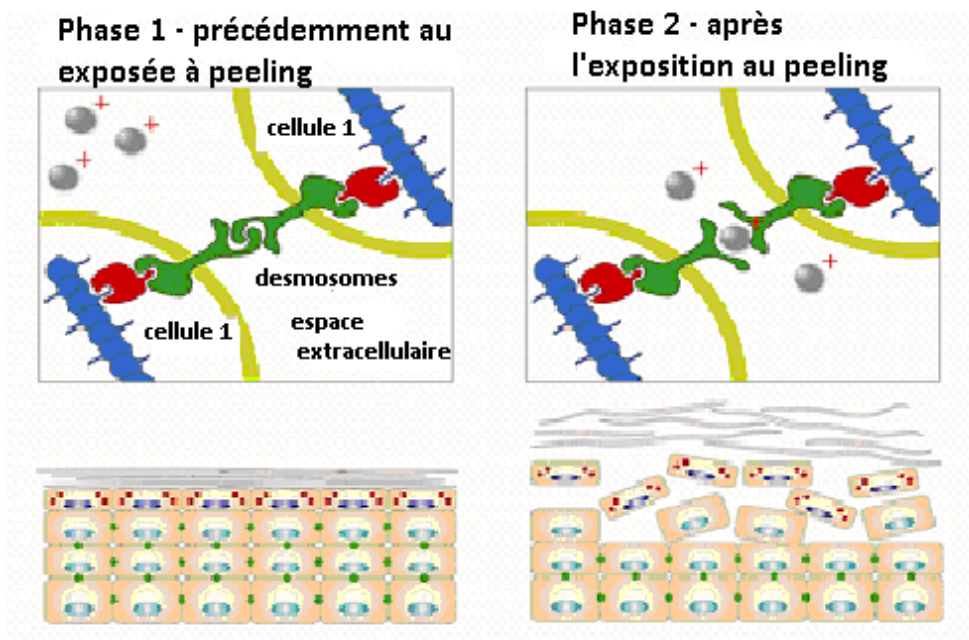


Fig.7. Mécanisme d'action des agents peeling au niveau de l'épiderme

- (c) la production d'une réaction inflammatoire dans des tissus plus profonds (le derme), par un mécanisme d'activation des médiateurs de l'inflammation; ce processus aboutit à la production de nouveau collagène, par le fibroblaste. (Fig. 8)

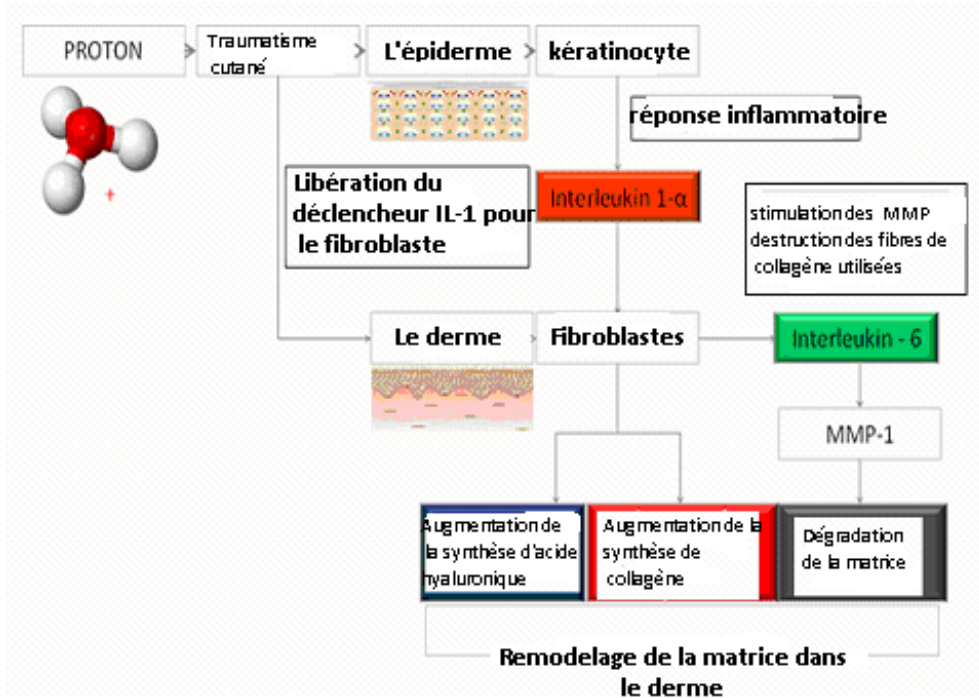


Fig.8. Mécanisme d'action des agents peeling dans l'épiderme et le derme

Les processus pathologiques qui répondent à l'action des peelings, conduisant à une amélioration de l'apparence de la peau, sont:

- *lésions épidermiques* : pigmentations melaniques (taches séniles ou taches de photosensibilisation, mélasma superficiel),
- *lésions du derme papillaire* (derme superficiel): rides fines, hyperchromie post-inflammatoire (post-acnéique), acné cicatricielle, mélasma mixte (épidermique et dermique);
- *lésions du derme réticulaire* (derme profond): rides profondes, *striae distensae* (vergetures).

Dernièrement, nous assistons à une utilisation généralisée des peelings, à l'émergence de nouvelles substances et à leur utilisation en synergie. Pour une meilleure compréhension, une classification basée sur leur profondeur d'action a été conçue.

1. Peeling superficiel: il enlève la couche cornée, mais ne crée pas de lésions de nécrose typiques. Les substances utilisées sont:

- acide glycolique 25 - 30%;
- 10-30% d'acide lactique;
- acide mandélique 50%;
- 10% d'acide trichloroacétique (TCA);
- solution de Jessner en 1-2 couches (solution d'alcool résorcinol 14%, acide salicylique 14%, acide lactique 14%);
- 5% d'acide rétinolique;
- résorcine 20-30%.

Dans ce cas, l'inflammation est minime; le risque d'hyperpigmentation post-inflammatoire est également réduit. Un seul traitement induit une exfoliation et une nette amélioration de l'apparence de la peau, mais pour maintenir l'avantage esthétique, de nombreuses applications sont nécessaires. Du point de vue histologique, l'élimination de la couche cornée a lieu, suivie du renouvellement de l'épiderme.

2. Peeling moyen: provoque une nécrose partielle des couches supérieures de l'épiderme. Les substances utilisées à cette fin sont:

- 50% d'acide glycolique ou d'acide lactique;
- acide trichloroacétique (TCA) 10-30%;
- solution Jessner appliquée en 3-5 couches (solution d'alcool résorcinol 14%, acide salicylique 14%, acide lactique 14%);
- 5% d'acide rétinolique en plusieurs couches;
- résorcine 40-50%, appliqué pendant 30-60 min;
- 25% d'acide salicylique;
- acide pyruvique 40%;
- combinaisons de divers acides de peeling (pyruvique, lactique, malique, glycolique, citrique).

L'efficacité est supérieure au premier type de peeling (superficiel), la texture de la peau s'améliore, mais immédiatement après l'application, cette technique produit un érythème et une desquamation cellulaire plus intenses.

Ces deux premiers types de peeling n'imposent pas d'isolement social à la maison, le patient peut continuer sa vie professionnelle.

3. Peeling en profondeur: produit une nécrose épidermique superficielle et moyenne Les substances utilisées sont:

- TCA (acide trichloroacétique) 50%;
- TCA (acide trichloroacétique) à 35% associé à de l'acide glycolique à 70% ou à une solution de Jessner;
- acide pyruvique 50-60%;
- phénol à 88% d'application lente (en moins d'une heure), surveillance cardiovasculaire et perfusion de sérum physiologique.
- resorcine (la pâte UNNA), considéré comme le moyen le plus efficace pour éliminer le mélasma (pigmentation faciale de la grossesse).

Suite à cette procédure, il existe un risque d'hyperpigmentation post-inflammatoire, en particulier pour les phototypes de peau foncée. L'érythème et la desquamation dure 8 à 10 jours, imposant l'isolement à la maison pendant tout ce temps. Sur le plan histologique, il existe également un effet cutané, une augmentation des glucosaminoglycanes (acide hyaluronique) et de l'élastine dans le derme, donnant un aspect de *lifting* et rajeunissant.

La procédure de peeling chimique nécessite des précautions particulières et une hygiène stricte post-intervention. La mesure la plus importante c'est la photoprotection après le peeling (écran solaire) pendant au moins 6 semaines, afin d'éviter l'hyperpigmentation faciale (apparition de macules mélaniques, par photosensibilisation). Les saisons moins ensoleillées (de l'automne au printemps) sont idéales pour effectuer une telle procédure, mais dans tous les cas, la photoprotection est un impératif.

Jonction dermique-épidermique

Structure de la jonction dermo-épidermique. Rôle. Stimulation dermato-cosmétique du collagène à ce niveau

La jonction dermo-épidermique est une structure fibreuse et acellulaire qui relie le derme à l'épiderme. En pratique, elle réunit deux tissus histologiques et embryologiques totalement différents. En microscopie optique, il a une apparence sinueuse et ondulée, se présentant comme une membrane de séparation entre les deux couches de la peau. Les kératinocytes basaux épidermiques (*couche germinale*) y sont fixés, avec une densité cellulaire élevée. La microscopie optique identifiant cette structure comme étant une simple membrane, on l'appelait initialement une *membrane basale*. Actuellement, le nom de *jonction dermo-épidermique* est préféré, car la microscopie électronique a révélé sa structure spatiale en couches.

De l'épiderme au derme, sont décrites les couches suivantes qui constituent la jonction dermo-épidermique:

- *Lamina lucida* est la couche la moins dense, un espace de 20 à 40 nm situé immédiatement en dessous des kératinocytes basaux. Il contient des plaques sous les hémidesmosomes de la couche basale, soutenant les formations qui ancrent les kératinocytes dans la couche germinale.

- *Lamina densa* est une zone dense en microscopie électronique ayant une épaisseur de 30 à 60 nm. Cette structure est élaborée par les kératinocytes basaux. Il est constitué de fibres de réticuline, de microfibrilles élastiques et de collagène, de collagène en réseau (type IV) et de composants qui se connectent à la lame suivante.

- *Lamina reticularis* est une zone fibrillaire constituée de collagène de type IV (collagène en réseau), de fibronectine et de structures d'ancrage

(collagène de type VII). La partie inférieure de la jonction dermo-épidermique est élaborée par les fibroblastes dermiques (Fig. 9).

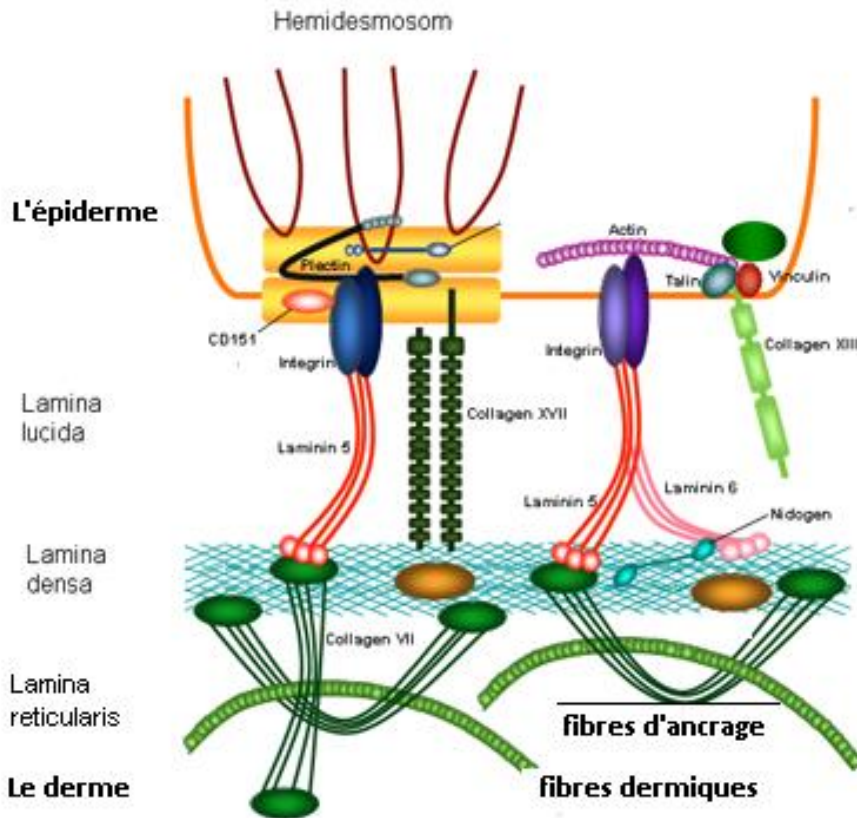


Fig. 9. Jonction dermique-épidermique

Cette frontière entre l'épiderme et le derme joue un rôle clé dans la migration cellulaire et dans la réparation des cellules et des tissus. Le bon fonctionnement de l'épiderme dépend de l'intégrité de cette structure de connexion. Ainsi, on décrit toute une "pathologie membranaire" dont l'expression clinique est la lésion appelée **bulle** (maladies telles que le pemphigoïde bulleux, l'épidermolyse bulleuse). Ainsi, s'il existe une zone de clivage entre le derme et l'épiderme (perte de substance protéique de liaison), soit par déterminisme génétique, soit par un mécanisme auto-immun, la lésion de type **bulle** se développe par passage plasmatique, dans la zone de rupture dermo-épidermique.

Le rôle de la **fibronectine** est remarquable à ce niveau. La substance est une protéine fonctionnelle, importante non seulement pour son intervention dans l'immunité primaire, mais également pour son rôle de liant intercellulaire, pour les kératinocytes sus-jacent.

La recherche en cosmétologie moderne place la jonction dermo-épidermique au premier plan, en tant que siège du développement des premières rides superficielles (dans le processus de vieillissement) avec la réduction du collagène présents à ce niveau. C'est pourquoi l'activité d'innovation des laboratoires dermocosmétiques est à la recherche de nouveaux stimulateurs pour la synthèse du **collagène en réseau** (type IV et type VII). L'une des substances proposées à cette fin s'est avérée être l'*oenotherol* de l'espèce *Oenothera biennis* (Onagre bisannuel)

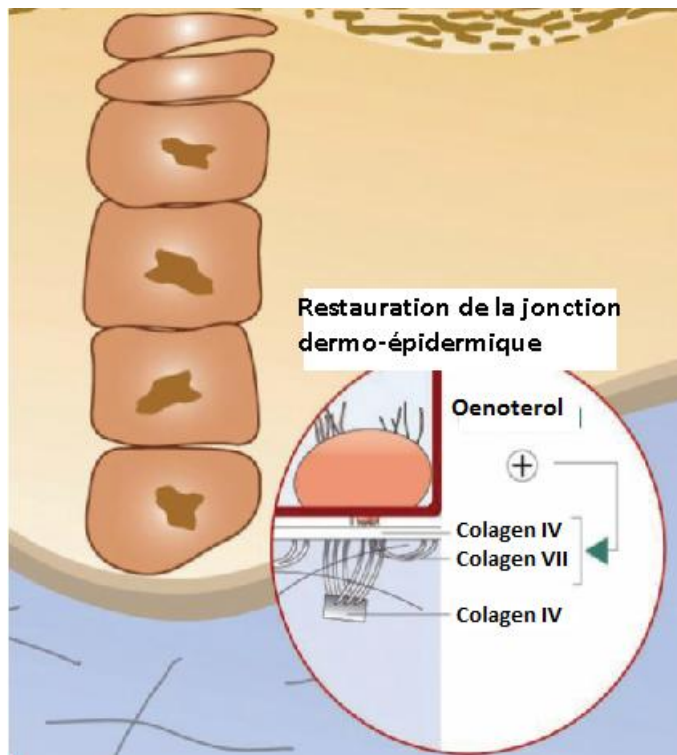


Fig. 10. Schématisation du rôle de l'oenothol dans la récupération du collagène de la jonction dermo-épidermique

Le derme

Structure histologique du derme. Collagène en cosmétologie. Acide hyaluronique - rôle dans la dermatocosmétologie. Vergetures: conseils pharmaceutiques

Le derme a une origine embryologique et une structure histologique totalement différente de celle de l'épiderme. Alors que l'épiderme et les glandes adjacentes (follicule pilo-sébacé, glandes sudoripares) proviennent du feuillet ectodermique, le derme provient du mésoderme. Le derme est un tissu conjonctif, composé des trois composants de base de ce type tissulaire: (1) une substance fondamentale, (2) un réseau de fibres de soutien et (3) des populations cellulaires plongées dans le réseau de fibres. Cette couche de peau se compose de deux zones:

- **Le derme papillaire**, situé immédiatement au-dessous de la jonction dermo-épidermique, est composé des papilles dermiques, qui ont l'apparence d'extensions digitiformes. La sinuosité de cette zone est donnée par la forme de la membrane basale qui délimite le plafond de cette zone. Le derme papillaire est riche en terminaisons nerveuses, récepteurs nerveux, cellules, vaisseaux lymphatiques et sanguins.

- **Le derme réticulaire** comporte principalement des fibres élastiques, du collagène et de la réticuline, disposées en réseau, donnant à la peau résistance et élasticité.

Fibres cutanées; structure et rôle du collagène en dermatocosmétologie

Les fibres du derme forment un réseau, supportant les composants du derme. Il existe trois types de fibres dermiques: (1) l'élastine, (2) le collagène et (3) la réticuline, synthétisées par les fibroblastes dermiques.

Les fibres d'élastine sont minces, longues, d'un diamètre de 0,2 à 1 μm . Les fibres sont ramifiées et anastomosées, générant de grands réseaux. L'élastine est une protéine riche en proline et en glycine, mais elle diffère du collagène en ce qu'elle ne contient pas d'hydroxyproline, mais de la valine et de l'alanine. Il confère à la peau une élasticité, par sa capacité à s'étirer jusqu'à 2 fois, propriété qui diminue avec l'âge.

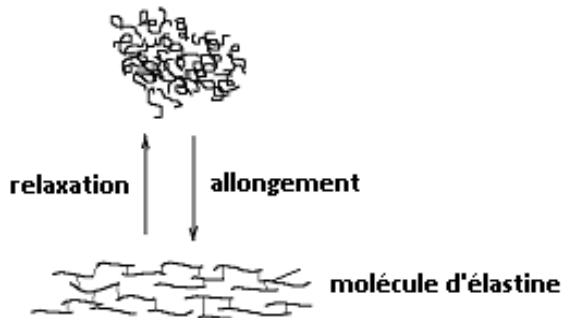


Fig. 11. Relaxation et allongement des fibres élastiques

Les fibres de réticuline ont une structure glycoprotéique, sont fines et disposées en réseau. Ils ont un diamètre de 0,3-0,5 μ . Ils ont longtemps été considérés comme des précurseurs des fibres de collagène, mais il est maintenant admis qu'ils sont des entités distinctes. Les fibres de réticuline interviennent dans les processus de réparation. En plus des fibroblastes dermiques, certaines cellules telles que: les myocytes de la paroi vasculaire, les adipocytes, les cellules de la gaine nerveuse périphérique, peuvent synthétiser de telles fibres et, dans ces zones, fabriquent des structures de support.

Les fibres de collagène représentent 90% de toutes les fibres du derme et sont responsables de la force et de la fermeté de la peau. Leur dégradation qualitative ou quantitative est un mécanisme important du vieillissement chronologique et du photo-vieillissement cutané.

À la base des fibres de collagène se trouvent la **molécule de collagène**, un polymère de périodicité de 64 nm.

Le collagène est une famille de protéines apparentées qui constituent 30% des protéines corporelles totales. Il fournit un support, un revêtement et une résistance mécanique, raison pour laquelle le collagène est une protéine omniprésente (présente dans: tendons, ligaments, cornées, dentine, capsule articulaire, disques intervertébraux, parois vasculaires, valves cardiaques, derme). Plus de 20 types de collagène, types notés I, II, III, IV, V, VI, VII, etc., sont connus dans l'ensemble du corps. En fait, le collagène est un biopolymère qui, *in vivo*, a une fonction structurelle, basée précisément sur les interactions créées pour maintenir les cellules dans les tissus, créant ainsi un environnement propice à l'interaction des cellules avec diverses substances biologiquement actives: hormones, enzymes, peptides, etc. Sa forte capacité de gonflement assure un régime hydrodynamique optimal pour diverses interactions biologiques. La nature protéique du collagène contribue (grâce aux résidus d'acides aminés polaires et non-polaires) à fortes interactions non-covalentes avec des molécules biologiques.

Chaque molécule de collagène est composée de trois chaînes polypeptidiques, appelées chaînes α , tordues en triple *helix*. Cette structure spatiale est stabilisée par des liaisons hydrogène et des liaisons S - S. Deux des chaînes sont similaires (mais pas identiques), notées $\alpha 1$, la troisième chaîne est différente par rapport à la séquence des acides aminés et est notée $\alpha 2$. La composition en acides aminés du collagène est très caractéristique; il est riche en glycine (33%), en proline (12%), en hydroxyproline (10%), mais il est étonnant que la troisième position soit systématiquement occupée par la glycine.

Le collagène est classiquement classifié en deux catégories:

- ***collagène fibrillaire***, macromolécules de périodicité 64 nm, représentées par la plupart des types de collagène. De ce groupe, les types I et III sont les plus abondants dans le derme.

- ***collagène non-fibrillaire***, disponible dans le réseau ou "en filet". Dans cette catégorie figurent les collagènes de types IV et VII, composants importants de la *jonction dermo-épidermique*, qui forment les fibres d'ancrage.

Le tableau 1 présente les principaux types de collagène dermique et leur rôle.

Tableau 1. Types de collagène

Type de collagène	Emplacement	Fonction dans la peau	% de collagène dermique	Défauts associés
I (collagène adulte)	Derme, os, tendon, cartilage, parois artérielles	Donne de la résistance	80%	Vieillessement de la peau (diminution quantitative et qualitative)
II.	Cartilage hyalin, globe oculaire	-	-	-
III (collagène de type fœtal)	Derme Il est présent dans les tissus de réparation tissulaire, produits par de jeunes fibroblastes.	Donne de l'élasticité	15%	Vieillessement de la peau (diminution quantitative et qualitative)
IV	La jonction dermo-épidermique et capillaire sanguins	Former un réseau	moins de 1%	-
V	Diffuse, dans le derme	Rôle incertain	4 %	
VII	Fibres d'ancrage	Il stabilise JDE	moins de 1%	Épidermolyse bulleuse
XI	Cartilage	-	-	-
XVII	Hemidesmosomes	Il fournit la stabilité, les structures de liant		
XXIX	Collagène épidermique			Impliqué dans la dermatite atopique

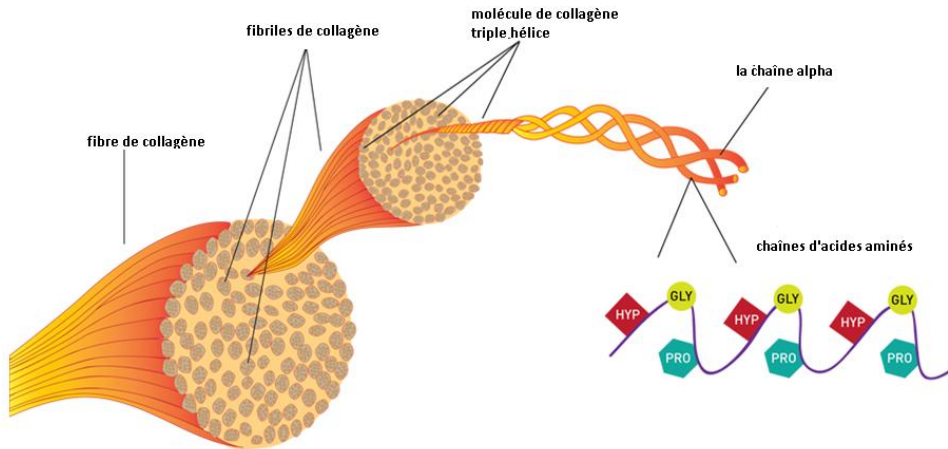


Fig. 12. Structure du collagène fibrillaire

La synthèse du collagène est un processus laborieux, comprenant une étape de synthèse intracellulaire et une étape d'assemblage extracellulaire. Le stade intracellulaire comprend les séquences suivantes:

- transcription et traduction post-ribosomales,
- hydroxylation de la proline et de la lysine, suivie de la glycation de l'hydroxylisine,
- leur assemblage avec la formation de liaisons S – S,
- formation de la triple hélice (molécule de pro-collagène),
- sa libération dans l'espace extracellulaire.

Le stade extracellulaire se déroule dans les séquences suivantes:

- formation de la molécule de collagène (à partir du pro-collagène),
- polymérisation de molécules de collagène,
- assemblage de ce polymère dans des microfibrilles de collagène,
- assemblage de microfibrilles, pour former des grandes fibres.

Les fibrilles sont disposées en faisceaux de fibrilles, qui sont à leur tour, groupés en faisceaux de grandes fibres de collagène, visibles au microscope optique.

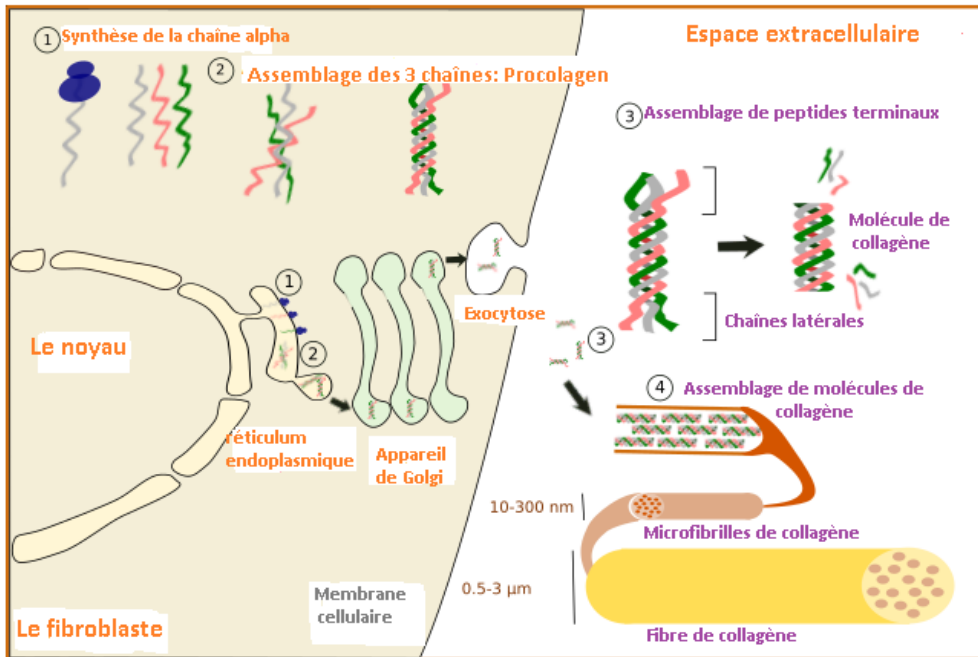


Fig. 13. Synthèse du collagène par étapes

Le collagène est une protéine clé en dermatologie, car il représente le squelette soutenant le derme. La dégradation quantitative ou qualitative avec le durcissement des fibres de collagène se produit au cours du processus de vieillissement chronologique, mais également lors du photo-vieillessement. La destruction du réseau de fibres et le raidissement par glycation (les résidus de glucides tissulaires se fixent à la molécule de collagène) ne représentent que deux étapes fondamentales dans ces processus. Dans le même temps, en vieillissant, la capacité de synthèse du collagène par rapport à sa destruction diminue (bilan négatif des synthèses), ce qui contribue encore au vieillissement de l'organe cutané.

Pour ces raisons, on a longtemps considéré que l'élastine, mais surtout le collagène, étaient des ingrédients cosmétiques précieux. Cependant, la pratique a montré que l'utilisation cosmétique du collagène devrait être interrompue, pour au moins deux raisons:

- le collagène est un ingrédient d'origine animale, qui peut être immunogène,
- la macromolécule de collagène a une faible pénétration dans la peau, en raison de la grande taille.

La substance fondamentale du derme

La substance fondamentale du derme est un composant amorphe, clair, transparent, visqueux et intensément hydraté. Les composants de base de la substance fondamentale sont des **glycosaminoglycanes**, molécules assemblées au cœur d'une protéine, formant des **protéoglycanes**. Les principaux glycosaminoglycanes (GAG) présents dans le derme sont: l'acide hyaluronique, le sulfate de chondroïtine, le sulfate de dermatane et le sulfate de kératane. Parmi ceux-ci, l'acide hyaluronique est le plus important d'un point de vue dermo-cosmétique et le plus abondant.

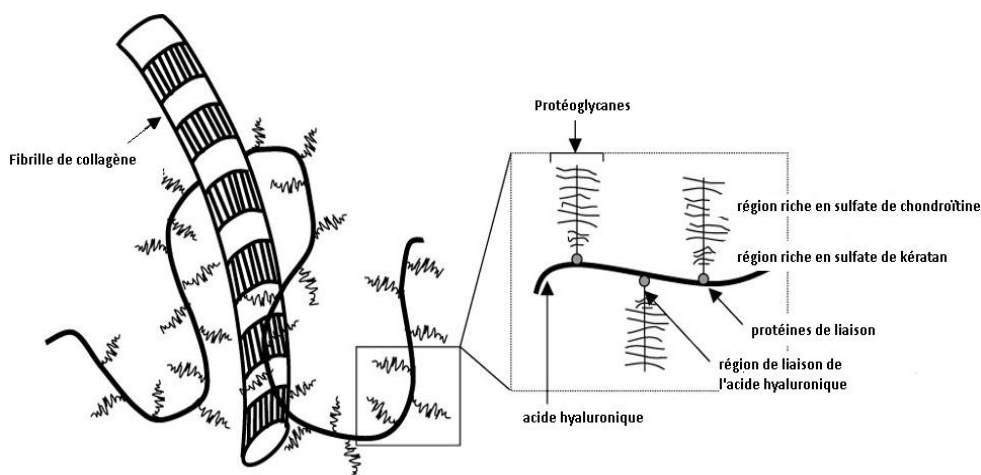


Fig.14. Protéoglycanes dermiques résultant de l'assemblage de GAG sur un noyau protéique

L'acide hyaluronique est une longue chaîne polysaccharidique rigide qui ne forme pas de protéoglycanes. C'est un polymère non sulfaté, de poids moléculaire très élevé (105 - 107 Da), existant dans de nombreux tissus d'animaux conjonctifs, mais qui est également élaboré par certaines bactéries. Il possède une organisation en trois dimensions, sous forme hélicoïdale. La structure macromoléculaire, le caractère polyélectronique et le volume d'eau qu'elle peut incorporer déterminent les propriétés intensément hydratantes du derme, ainsi que les propriétés antichocs et barrière contre la pénétration de substances étrangères et de bactéries pathogènes.

L'acide hyaluronique (AH) a été isolé pour la première fois en 1934 à partir du corps vitré de l'oeil bovin et sa structure a été élucidée par une combinaison de méthodes chimiques et enzymatiques. C'est le glycosaminoglycane le plus simple, car il est composé d'un polymère linéaire non-ramifié, qui contient l'acide D-glucuronique. L'acide hyaluronique est le seul glycosaminoglycane qui ne comporte pas de substituants sulfatés et qui n'est pas lié à une protéine centrale. De telles molécules sont présentes dans les cartilages, ce qui leur confère une résistance aux chocs mécaniques, mais également au niveau du derme, générant ainsi le tonus et l'élasticité de la peau.

L'acide hyaluronique a été trouvé dans tous les tissus de mammifères, y compris la matrice extracellulaire, le tissu conjonctif et le liquide synovial. Il est devenu de plus en plus attrayant pour les applications biomédicales, à la suite de la découverte de nouvelles fonctions biologiques intéressantes. Il participe à la régulation des processus biologiques tels que:

- prolifération cellulaire,
- la reconnaissance cellule - cellule,
- migration cellulaire et adhésion cellulaire.

Dans l'homéostasie cutanée, le rôle essentiel de l'AH est de maintenir l'hydratation, ce qui lui permet de retenir beaucoup d'eau. En ce sens, il a été comparé à une *éponge moléculaire*.

En tant qu'ingrédient cosmétique, l'acide hyaluronique est devenu l'un des plus précieux, en tant qu'agent anti-âge, hydratant en profondeur (dans le derme) et anti-rides. En ce sens, l'acide hyaluronique d'origine animale était initialement utilisé en dermato-cosmétologie, mais il est actuellement préférable de l'obtenir par biotechnologie, à partir de cultures streptococciques des groupes A et C. Les streptocoques produisent l'AH pour leurs parois bactériennes.

En tant que substance active dermo-cosmétique, la forme d'*hyaluronate de sodium* est préférable. C'est une forme plus stable de l'action destructive des radicaux libres, des rayons UV et des agents oxydants. En pratique, l'hyaluronate de sodium est une poudre blanche sans

odeur qui forme des solutions visqueuses avec de l'eau. Une solution aqueuse à 2% d'acide hyaluronique retient 98% d'eau et forme un gel. La très grosse molécule d'acide hyaluronique suscite la controverse sur sa pénétration, c'est pourquoi elle tente soit de la micro-encapsuler sous des formes pharmaceutiques à usage cutané, soit de la mettre en application dans la médecine esthétique.

L'hyaluronate de sodium est une substance non-toxique, bien tolérée par l'organisme, pour laquelle aucune réaction allergique n'a été observée. En médecine esthétique, AH est utilisé pour les applications suivantes:

- augmentation des lèvres, ou résolution des asymétries labiales,
- remplir le sillon naso-genien,
- augmentation la zone des pommettes, pour corriger la géométrie du visage,
- défauts des paupières inférieures, dus à un manque de substance tissulaire.

Le sulfate de dermatane est un autre constituant important du GAG, dans le derme. En pourcentage, il a presque la même dispersion que l'acide hyaluronique, mais son rôle est moins connu. Selon certains auteurs, il serait directement impliqué dans la formation et l'orientation des fibres de collagène.

Outre les glycoprotéines structurales (constituées des GAG décrits), il existe dans le derme, aussi les glycoprotéines fonctionnels, dont le plus important est la *fibronectine*. Il s'agit d'une glycoprotéine de haut poids moléculaire (environ 450 kD), présente sous forme (1) *soluble* dans le plasma et dans les espaces intercellulaires, et sous forme (2) *insoluble* à la surface des cellules. Il est impliqué dans la réponse immunitaire antimicrobienne et antitumorale. Il a la capacité de se lier aux glycoprotéines bactériennes et virales, favorisant ainsi l'adhésion des microbes aux macrophages, stimulant ainsi la phagocytose des agents pathogènes. En outre, la fibronectine semble stimuler la fixation des cellules sur les substrats de collagène, jouer un rôle dans la différenciation cellulaire et même l'organogénèse. La fibronectine possède des sites de liaison distincts pour chaque substrat auquel elle peut se lier (héparine, fibrine, actine, staphylocoque, collagène, cellules cibles).

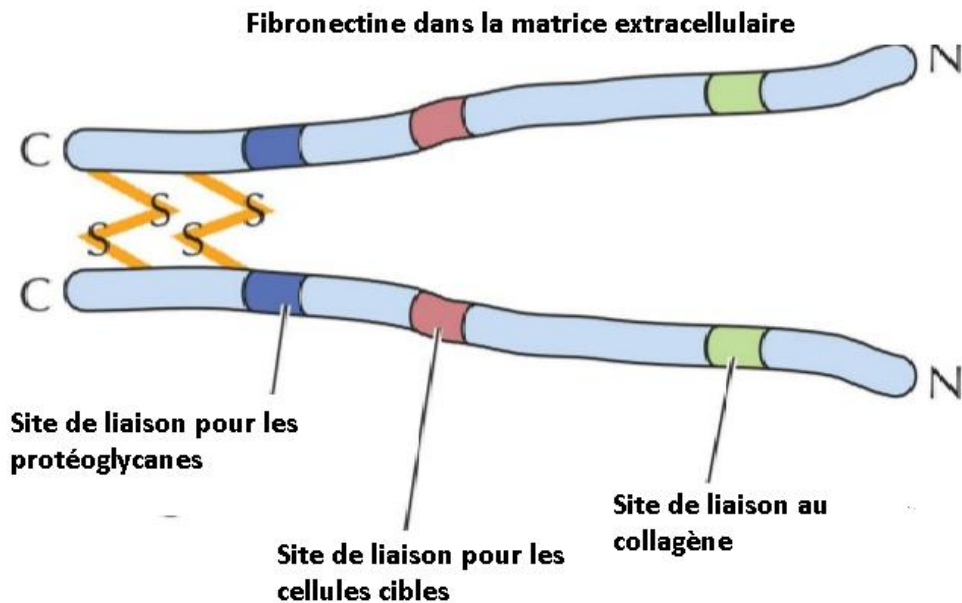


Fig. 15. Structure schématique de la fibronectine (sites de liaison)

La substance fondamentale du derme contient également des substances provenant de la circulation sanguine, amenées à ce niveau par les capillaires périphériques : les ions, les acides aminés, les glucides, les composés métaboliques cellulaires.

Cellularité du derme

La population de cellules dermique contient des cellules autochtones spécifiques du tissu cutané (résidents cellulaires) et des cellules sanguines allogéniques, appartenant au tissu hématopoïétique. La tête de série (le précurseur) des cellules natives est la *cellule mésenchymateuse*. Ceci est rarement visible au microscope, elle est petit, étoilé, avec un noyau allongé.

Les cellules appropriées du derme sont: *les fibroblastes, les fibrocytes, les myofibroblastes* et, parmi les cellules amenées par le torrent de sang, les plus importantes sont *les mastocytes* et *les lymphocytes*. Les cellules

dermiques sont responsables de la synthèse du collagène, de l'élastine, des glycosaminoglycanes, ainsi que de certains facteurs de croissance, qui sont, à leur tour, contrôlés par les hormones anaboliques: insuline et substances analogues à l'insuline.

Les autres cellules, les mastocytes et les lymphocytes, fournissent la défense immunitaire. Il convient de noter que le fibroblaste a également une compétence immunitaire, ayant la capacité de synthétiser l'*interféron β* , ainsi que certaines *interleukines*.

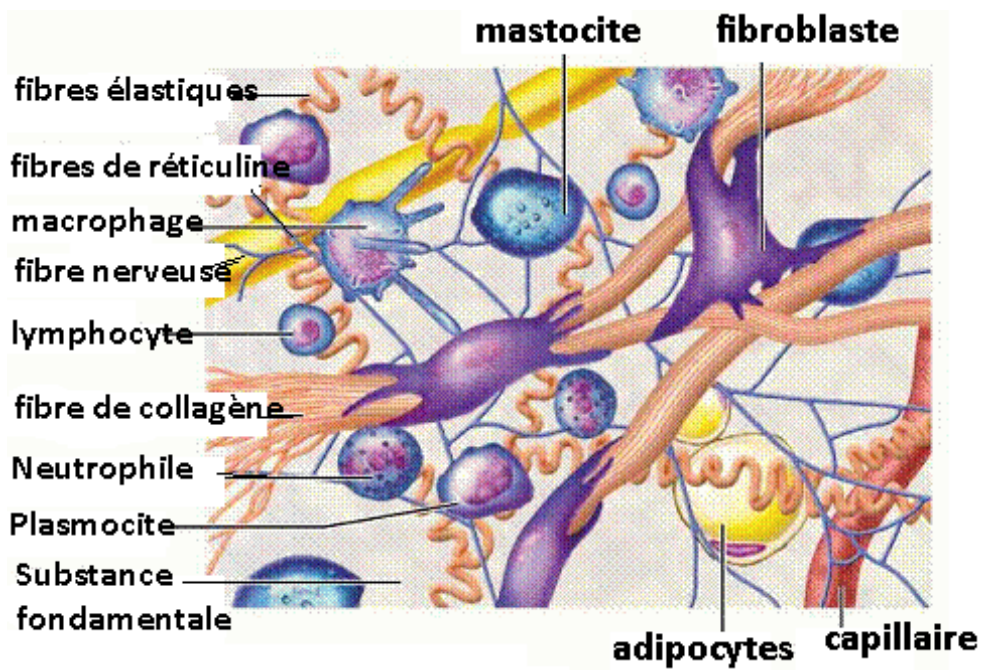


Fig.16. Population de cellules dermiques, plongée dans le réseau de fibres

Le fibroblaste est une grosse cellule étoilée, avec de fines extensions, de dimensions allant de 10 à 20 μm , ayant un caractère de cellule jeune, débordant d'activité et de synthèse métaboliques. Les organites cellulaires sont visibles dans la microscopie électronique, avec de nombreux ribosomes, attestant de l'activité de synthèse du collagène, ainsi qu'un réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi développé.

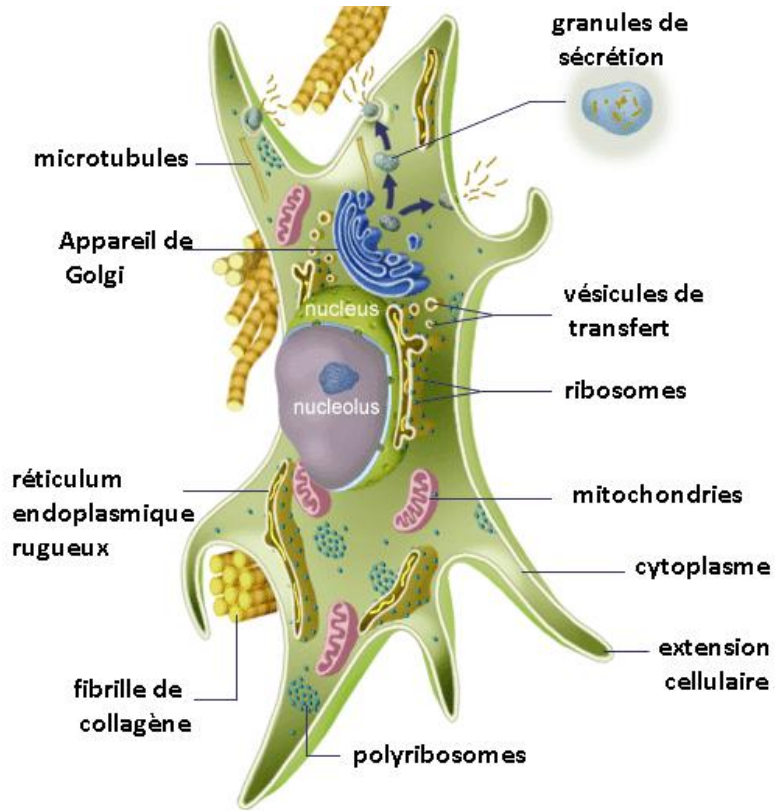


Fig. 17. Fibroblaste

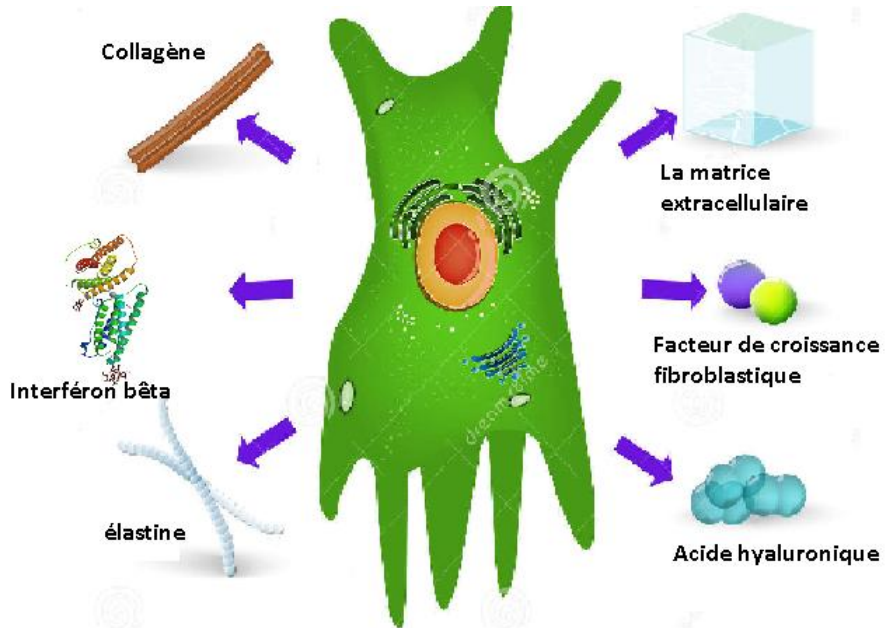


Fig. 18. Synthèses dans les fibroblastes - schéma

Le myofibroblaste est une cellule fusiforme, allongée, visible uniquement sur coupes histologiques spéciales. La microscopie électronique a révélé à l'intérieur de cette cellule des filaments d'actine, exactement comme ceux de la fibre musculaire. La cellule joue un rôle dans les processus de réparation tissulaire et de cicatrisation des lésions, grâce à sa capacité à se déplacer dans le foyer d'inflammation, où elle synthétise le collagène.

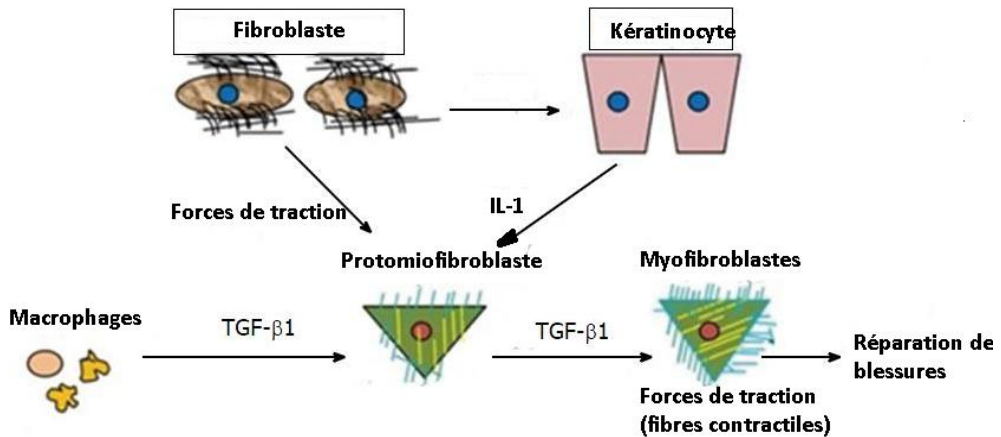


Fig. 19. Intervention de myofibroblastes dans les processus de réparation de la peau

Le fibrocyte est la variante adulte du fibroblaste, plus petite que celle-ci, de forme allongée et fusiforme. Sur les préparations histologiques il a un caractère cellulaire de cellule mature: cytoplasme acidophile, noyau petit et dense. Dans certaines conditions, le fibrocyte peut reprendre son apparence et ses fonctions.

Le mastocyte provient de la cellule souche hématopoïétique multipotente. Il a un diamètre de 5 - 30 μ , un petit noyau sphérique. Ce qui prédomine dans le cytoplasme ce sont les granulations riches en médiateurs chimiques de la réaction anaphylactique: SRS-A, le facteur chimiotactique des éosinophiles, l'histamine, l'héparine, la sérotonine, les prostaglandines, l'IL-4 et l'IL-8. Il contient des récepteurs pour IgE, qui jouent un rôle essentiel dans la réaction anaphylactique.

Habituellement, les mastocytes se trouvent en petit nombre et isolés les uns des autres, plus fréquemment dans les zones périvasculaires du derme. La manifestation la plus courante d'augmentation de leur densité et de l'activité, formant des *infiltrats cellulaires avec les mastocytes*, est représentée par *l'urticaire* (papule urticarienne). La dégranulation des mastocytes avec la libération d'histamine explique les démangeaisons intenses qui caractérisent la clinique des réactions urticariennes.

Vascularisation du derme

La vascularisation du derme est assurée par un réseau vasculaire tridimensionnel, composé de deux plexus: (1) l'un situé dans le derme profond et (2) l'un superficiel, au-dessous des papilles dermiques. Ce dernier envoie des capillaires au niveau de chaque papille dermique.

Vergetures et pathologie de la synthèse des fibres de collagène

Également appelées *striae distensae* ou vergetures (*stretch marks* dans la littérature anglaise), les vergetures sont des signes cutanés, filiformes, blancs ou violet, résultant de l'étirement rapide de la peau. Ces étirements se produisent soit à la puberté (période de croissance rapide), soit pendant la grossesse.

Le défaut esthétique est en fait une insuffisance de la synthèse d'élastine et de collagène (défaut des fibres élastiques), ou seulement une insuffisance de ceux-ci par rapport au changement rapide de volume de la peau.

C'est pourquoi les vergetures sont présentes aussi dans d'autres situations cliniques: dans *l'hypercorticisme* (par exemple, le *syndrome de Cushing*), lorsque, en raison de l'excès de catabolisme des protéines (par rapport à leur mauvaise synthèse), le réseau de collagène dermique est affecté.

Il convient de souligner que les conditions d'hypercorticisme ne sont pas seulement réduites dans maladie de Cushing, mais qu'il existe également des cas *d'hypercorticisme médicamenteux (corticostéroïdes)*, ainsi que de causes *d'hypercorticisme réactif (fonctionnel)* chez des personnes qui abandonnent brusquement la pratique d'un sport de performance.

Histologiquement, les vergetures présentent les modifications suivantes:

- dans l'épiderme: un processus d'atrophie,
- la jonction dermo-épidermique est aplatie,
- dans le derme: fracture des fibres de collagène, devenues parallèles les uns aux autres.

On a longtemps considéré que les vergetures, une fois installées, ne répondaient pas au traitement, en particulier lorsque l'âge des lésions était élevé. Il existe actuellement des produits anti-vergetures dermo-cosmétiques efficaces, mais plusieurs séances de traitements sont nécessaires. Il existe des crèmes anti-vergetures, dont les substances actives sont les stimulateurs de la synthèse du collagène (par exemple l'extrait d'algues cyanophytes, la trétinoïne et d'autres substances qui accélèrent l'activité des fibroblastes).

La microdermabrasion, le peeling profond et les interventions invasives (*dermapen*) sont également des variantes thérapeutiques pour les vergetures réfractaires au traitement cosmétiques. Toutes ces procédures représentent des agressions contrôlées, pour stimuler la capacité de réparation dermique (nouvelle formation de collagène), mais également en impliquant des kératinocytes épidermiques (épithélialisation).

Hypoderme

Structure histologique de l'hypoderme. Le rôle du tissu adipeux. *Dystrophie dermo-hypodermique (cellulite)* – aspects cliniques et traitement cosmétologique vs médecine esthétique

Structure histologique de l'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau ; il continue sans ligne de démarcation avec le tissu adipeux sous-cutané, considéré par certains auteurs comme faisant partie intégrante de celui-ci. Il représente 15-20% du poids corporel chez les hommes et 20-25% chez les femmes. Il consiste en des panicules grasses contenant des adipocytes (cellules adipeuses), séparées par de *septum* conjoncto-vasculaire.

Il existe deux types de tissu adipeux : (1) *le tissu adipeux commun*, présent chez l'adulte, et (2) *le tissu adipeux brun*, existant chez l'enfant, chez l'animal en hibernation et chez l'adulte dans certaines zones: postérieur à la zone du cou, les aisselles et la graisse périrénale. Le tissu adipeux brun est caractérisé par l'abondance intracellulaire de mitochondries et de cytochromes, mais également par une riche vascularisation, composants qui donnent un aspect sombre aux préparations histologiques. C'est une source de chaleur importante et immédiate.

Le principal substrat énergétique fourni par le tissu adipeux est représenté par les triglycérides de "*stockage*". Ils proviennent du circuit lipidique exogène et sont amenés à ce niveau sous forme de chylomicrons. En petites quantités, d'autres lipides sont stockés dans l'hypoderme: phospholipides et stérols. Le cholestérol dans l'hypoderme est d'origine exogène (nutritionnelle) et provient de la composition de chylomicrons formés *de novo* dans l'intestin.

Cette fraction de lipides exogènes contient également des quantités importantes de provitamine D qui, une fois atteintes dans l'hypoderme, seront converties en vitamine D par l'action des rayons UV. Cependant, avec le vieillissement, la capacité de conversion de la provitamine D en vitamine D diminuera. Cependant, la contre-indication à une exposition excessive au soleil (aux UV) devient de plus en plus évidente, car il existe un risque de photo-vieillesse. Pour ces raisons, il est important de prendre des compléments nutritionnels avec de la vitamine D et de calcium chez les femmes, en particulier lors de la ménopause. Les lipides de stockage contiennent également du *β -carotène* (rétinoïdes naturels).

Le manteau lipidique intervient dans le mécanisme général de la thermorégulation, non seulement parce qu'il produit une thermogénèse due à l'oxydation des lipides, mais également parce qu'il représente une couche d'isolation thermique. Cependant, paradoxalement, lorsque les dépôts de lipides sont en excès et que la *dystrophie dermo-hypodermique* (nommée *cellulite*) est installée, on assiste à un déficit de vascularisation capillaire par rapport au surplus de tissu adipeux, et pour cette raison, il y aura des régions cutanées "froides" (irrégularités de la température de surface de la peau).

La cellule principale de cette couche de peau est l'*adipocyte* (Figure 20). Le nombre total d'adipocytes existant à l'âge adulte est déterminé par l'hyperplasie (multiplication) au cours des deux premières années de la vie, en fonction du régime alimentaire jusqu'à cet âge et sous l'action de l'hormone de croissance (GH). De ce fait, les excès alimentaires au début de l'enfance peuvent jeter les bases de l'obésité future. Après deux ans, les adipocytes se développent par hypertrophie (augmentation du volume) et non par hyperplasie. Toutefois, de manière sporadique, s'il existe une stimulation à cet égard, de nouveaux adipocytes peuvent se former à partir de fibroblastes sous-cutanés et de cellules du système réticulo-histiocytaire périviscéral.

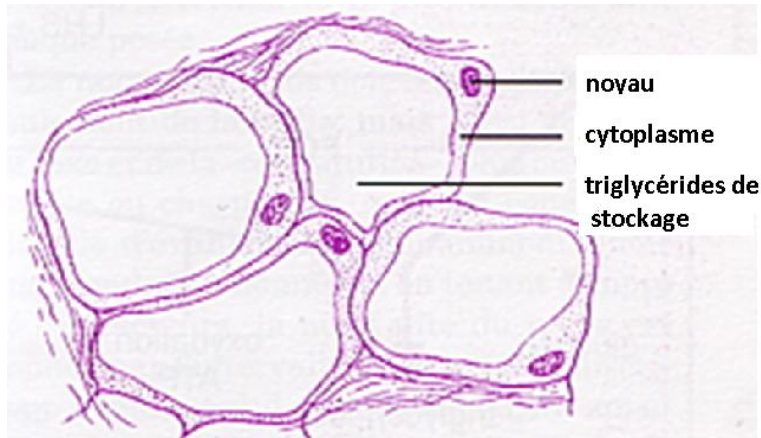


Fig. 20. Adipocyte (schématisation)

L'existence de cette source supplémentaire d'adipocytes est en mesure d'expliquer la récurrence de l'excès de poids après une chirurgie de liposuccion.

Les adipocytes sont de grandes cellules, d'un diamètre compris entre 50 et 150 μ , d'aspect polyédrique par section. S'il est entièrement chargé en lipides, l'adipocyte possède l'intégralité du cytoplasme occupé par une énorme vacuole graisseuse, qui pousse le noyau à la périphérie de la cellule, donnant ainsi l'apparence d'un "anneau". Le noyau est nucléolote et les organismes cellulaires (bien représentés) ne sont visibles qu'en microscopie électronique, dans la partie adjacente au noyau (la partie sans lipides). Les cellules sont entourées d'un riche réseau de fibres de réticuline, de capillaires sanguins et de fibres nerveuses.

Dans la région dermo-hypodermique, il existe des glandes sébacées et sudoripares, des follicules pileux à divers stades d'évolution.

Architecture de tissu adipeux sous-cutané - un déterminisme hormonal

Au niveau macroscopique. Les aspects cliniques de l'obésité ont révélé que les dépôts graisseux sous-cutanés ont une localisation anatomique différente d'une personne à l'autre. L'étude de la physiologie des tissus adipeux a révélé un fort déterminisme hormonal, concernant son évolution.

A l'exception de la graisse viscérale, dont les dispositions anatomiques ne font pas l'objet d'étude de l'hypoderme, pour le reste des dépôts graisseux, ceux du niveau sous-cutané, une relation de **topographie hormono-anatomique** peut être établie (tableau 2). Leur connaissance et leur compréhension sont importantes, car elles constituent un critère de diagnostic positif pour certaines pathologies endocriniennes, mais aussi en médecine sportive, pour établir un certain plan pour le contrôle du poids corporel.

Tableau 2. Relation entre la stimulation hormonale et une prédisposition à l'accumulation de tissu adipeux sous-cutané

Hormone	Localisation de tissu adipeux sous-cutané
CORTIZOL (y compris aussi l'obésité en corrélation avec les états de stress)	Tissu adipeux dans la région abdominale inférieure Le syndrome de Cushing contribue également à la rétention d'eau
INSULINE (des augmentations importantes se produisent après l'ingestion d'aliments à indice glycémique élevé)	Graisse interscapulaire (thorax - postérieur) La graisse sur-iliaque
OESTROGÈNES	Tissu adipeux au niveau de la cuisse et des fesses
TESTOSTÉRON	Tissu adipeux sous-cutané dans les régions pectorale et mammaire, mais aussi dans la région du bras (région des triceps)
G.H. (Hormone de croissance)	Tissu adipeux au niveau des genoux, de l'espace poplité et des jambes
HORMONES THYROIDIENNES	Tissu adipeux sous-cutané dans la région sous-axillaire.

Au niveau microscopique, la différence est conférée par les hormones sexuelles.

Chez la femme, l'hypoderme (et en général le tissu adipeux sous-cutané) est disposés groupes de cellules ayant une disposition verticale, de 0,5 à 1,5 cm, séparés les uns des autres par des *septum* conjonctifs. Ces septum se terminent dans la partie supérieure (vers le derme) par un hémisphère. À mesure que l'excès de lipides s'accumule, l'hémisphère s'insère de plus en plus dans le derme. En même temps, avec le vieillissement, le derme s'affine (en perdant progressivement sa teneur en acide hyaluronique). Ainsi se forment les vraies papilles hypodermiques (digitaliformes). Ce mécanisme est la principale cause de la dystrophie dermo-hypodermique (*cellulite*), un phénomène principalement développé chez les femmes. D'autres mécanismes pathogènes s'ajoutent à cette cause favorable.

Chez l'homme, par déterminisme génétique, les septa conjonctivaux du tissu adipeux sont disposés obliquement, en réseau. Il est donc pratiquement impossible d'insinuer (pénétrer) les hémisphères hypodermiques dans le derme (Figure 21). Cette différence dans l'architecture des tissus adipeux, par sexe, est due aux caractères sexuels secondaires, qui s'installent à la puberté, sous l'influence des hormones sexuelles masculine et féminine, et grâce à l'existence de récepteurs pour ceux-ci dans le tissu adipeux.

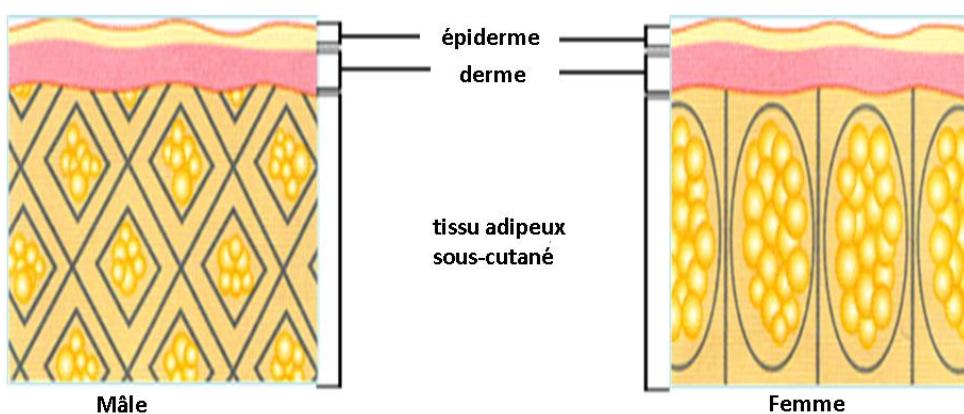


Fig.21. Architecture du tissu adipeux sous-cutané, pour les deux sexes (schématisation)

Tissu adipeux sous-cutané en tant qu'organe endocrinien

On a longtemps considéré que le tissu adipeux sous-cutané n'était qu'un organe de réserve fournissant l'énergie nécessaire au corps (pour la contraction musculaire, ou pour la thermorégulation), à partir d'une source lipidique.

Ainsi, si l'apport alimentaire dépasse les besoins du corps, il se produit une lipogenèse, processus dans lequel l'insuline est le principal stimulateur. Par conséquent, après l'ingestion d'aliments à indice glycémique élevé, le taux élevé d'insuline libérée (dans la séquence suivante) par les cellules bêta-pancréatiques est susceptible de provoquer un dépôt de TG (une lipogenèse se produit, ce qui entraîne une augmentation du poids corporel). À l'inverse, si l'apport alimentaire est insuffisant pour fournir de l'énergie (pour l'effort physique, la thermogenèse), le corps appelle des dépôts de graisse, ce qui entraîne une lipolyse et donc une perte de poids. En fait, face à l'effort physique, le corps consomme tout d'abord le glucose plasmatique, puis le glycogène musculaire et ce n'est que lorsque ces réserves sont épuisées que la bêta-oxydation des triglycérides de stockage commence. On estime que le corps ne commence à brûler que les lipides de réserve seulement après un effort physique soutenu d'au moins 20 minutes (pendant laquelle les glucides sont utilisés de manière préférentielle). Le processus d'oxydation se déroule sous l'influence des hormones qui agissent contre l'insuline: le cortisol (stress et l'effort), l'adrénaline et la noradrénaline dans l'effort physique.

Actuellement, le tissu adipeux sous-cutané est considéré comme plus qu'un simple dépositaire du substrat énergétique, il est considéré comme un véritable organe endocrinien, grâce à son potentiel sécrétoire (Figure 22).

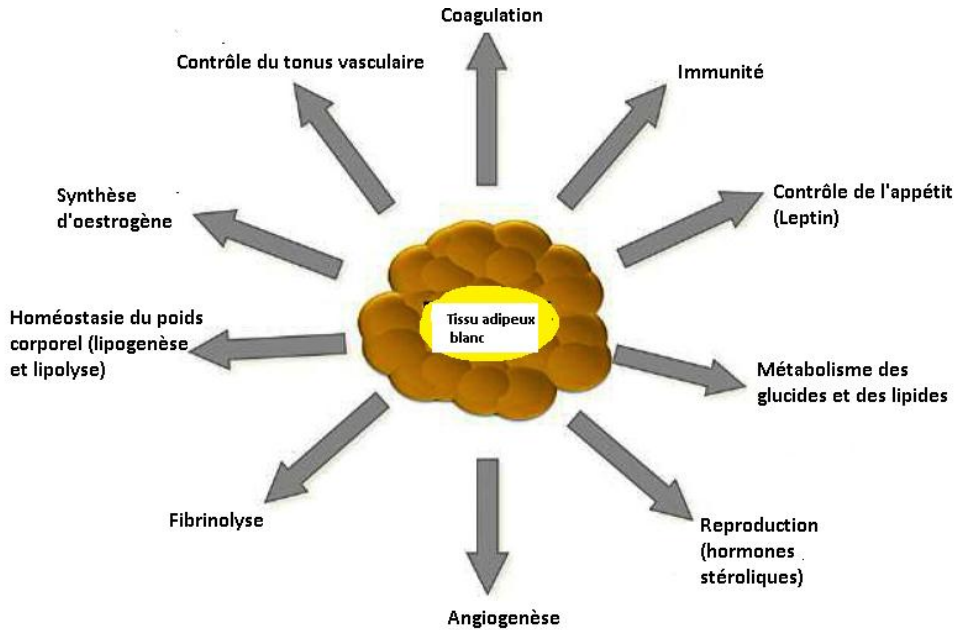


Fig. 22. Le rôle physiologique du tissu adipeux

Le tissu adipeux sécrète les substances suivantes:

- la leptine, une hormone de la satiété,
- la résistine, impliquée dans l'insulino-résistance,
- l'adiponectine, substance qui augmente la sensibilité des tissus à l'insuline,
- certaines cytokines, telles que TNF-alpha et IL-6, qui jouent un rôle dans l'induction de l'insulino-résistance,
- les oestrogènes, expliquant l'hyperestrogénisme chez les femmes obèses, implicitement le risque de cancer du sein chez les femmes en surpoids. (Les œstrogènes des tissus adipeux ne sont pas soumis à un contrôle régulateur hypophysaire).

L'accumulation de tissu adipeux en excès provoque l'obésité, une pathologie qui jette les bases du diabète sucré de type II, résistant à l'insuline, par des multiples mécanismes pathogènes, illustrée à la figure 23.

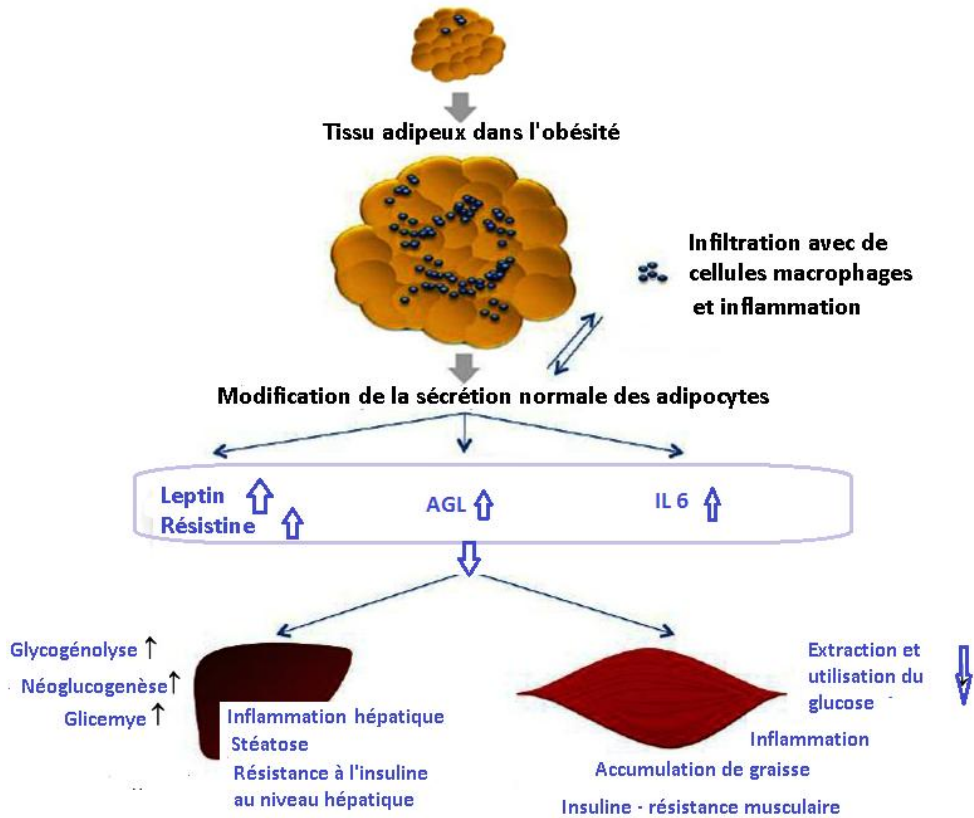


Fig. 23. La relation entre l'obésité et l'insulino-résistance

Dystrophie dermo-hypodermique (*cellulite*): pathogénèse, aspects cliniques, possibilités de traitement dermatoc cosmétique avec des produits pharmaceutiques

La *dystrophie dermo-hypodermique*, appelée à tort *cellulite*, représente un défaut esthétique de toutes les couches de la peau, avec une apparence générale de «peau d'orange». Le défaut est localisé avec prédilection dans les régions riches en tissu adipeux, mais aussi là où il y a rétention d'eau, c'est-à-dire: cuisses, fesses, région abdominale et rarement bras et jambes. Le défaut esthétique se développe principalement chez les

femmes, qui atteignent un pourcentage de plus de 80%, en particulier après la troisième décennie de la vie. Les changements histologiques décrits pour la *dystrophie dermo-hypodermique* sont les suivants: œdème interstitiel, nodules graisseux hypodermiques, mal-distribution des capillaires sanguins, fibrose avec rigidification du collagène. Ces phénomènes se produisent progressivement, décrivant une étape de l'évolution de ces changements.

Les noms acceptés pour ce défaut sont: *liposclérose, fibro-sclérose, paniculopathie, dystrophie dermo-hypodermique, dermopaniculite.*

La dénomination "*cellulite*" est inappropriée, car elle correspond à une *inflammation microbienne* du tissu adipeux, une maladie du même groupe de pathologies associée à une *fasciite nécrosante*, ou à une *ostéomyélite*, ou à une *érysipélie* (maladies causées par certains streptocoques). De plus, le terme "*ite*" fait référence à une inflammation. Toutefois, le terme *cellulite* utilisé pour désigner la *dystrophie dermo-hypodermique* est entré dans l'usage actuel des laboratoires de production dermocosmétique, pour des raisons commerciales, liées à la vente de produits à un large public.

Causes déterminants - causes favorables

Sans aucun doute, la cause déterminante c'est la spécificité de l'architecture de l'hypoderme chez la femme, ce qui explique l'absence de ce défaut chez l'homme. Cependant, il existe également de nombreuses causes favorables, qui, plus ou moins exprimées, provoquent différentes formes cliniques de dystrophie dermo-hypodermique: (1) soit principalement œdémateuse, (2) soit principalement grasse ou fibreuse.

La pathogenèse du défaut esthétique comprend:

- ***la rétention hydrosaline***, accentuée par le syndrome prémenstruel (sécrétion d'œstro-progestifs), qui conduit à la mise en place d'un œdème non-inflammatoire, en particulier dans les régions inférieures du corps (fesses, cuisses) en particulier chez les personnes sédentaires,

- **altérations du réseau micro-vasculaire** (capillaires sanguins), ce qui aura deux conséquences:
 - les *capillaires veineux* se bloquent et favorisent ainsi la stase (œdème),
 - dans le système *capillaire artériel* entraînera une mauvaise répartition des capillaires, qui deviennent insuffisants par rapport au surplus de tissu adipeux;
- **l'excès de poids**, l'excès alimentaire et la sédentarité sont des causes évidentes d'hypertrophie des tissus adipeux sous-cutanés,
- **la mise en place progressive de certains signes composant le vieillissement**:
 - rigidification des fibres de collagène (par le processus de glycation), ce qui comprime les nodules graisseux,
 - perte de glycosaminoglycanes dans le derme (AH), ce qui entraînera un amincissement du derme.

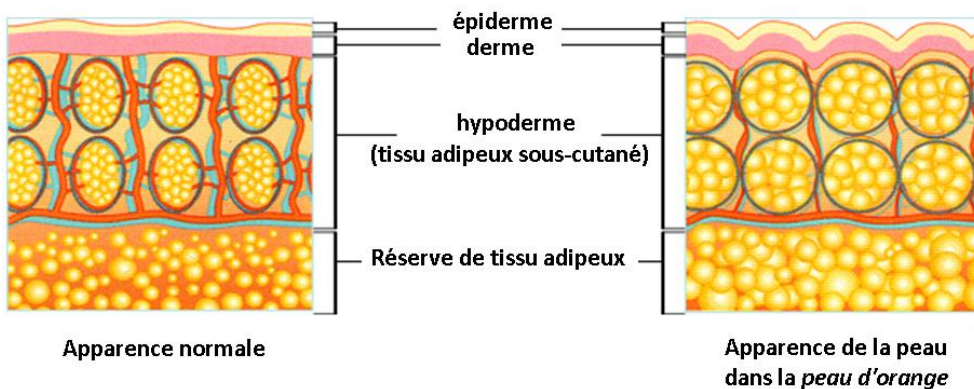


Fig. 23. Représentation schématique de la cellulite

Tableau clinique de la cellulite; diagnostic positif

Le diagnostic de *lipodystrophie* ou de *dystrophie dermo-hypodermique (cellulite)* est posé par l'existence des signes suivants:

- apparence de la peau en "*peau d'orange*" à l'examen visuel ou après resserrement de la peau,
- à la palpation profonde, des différences de mobilité du tissu adipeux sont observées,
- irrégularités de la température à la surface de la peau, par la mal-répartition des capillaires, insuffisantes pour l'excès de tissu adipeux, observées plus clairement par thermographie (fig. 24),
- parfois, la palpation des gros nodules devient douloureuse, par la compression des terminaisons nerveuses.

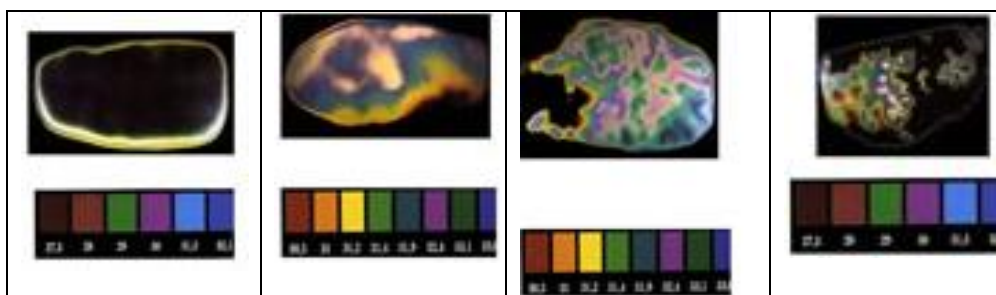


Fig. 24. Thermographie. Mise en évidence des zones hyperthermiques et hypothermiques résultant d'une vascularisation (1) normale (au début) et (2) insuffisante (au stade avancé).

Évolution en étapes

La *dystrophie dermo-hypodermique* comporte 4 stades d'évolution, qui coïncident avec la séquence des mécanismes pathogènes.

Stade I: *cellulite œdémateuse*. Il y a une augmentation de la perméabilité des capillaires artériels, avec la mise en place d'un œdème non-inflammatoire, processus favorisé par la rétention d'eau (préménstruel). L'ajout de stase veineuse à ce processus entraîne une rétention d'eau interstitielle.

Stade II: *cellulite adipeuse*. Une accumulation excessive de tissu adipeux se produit, le collagène interstitiel prolifère pour former des micronodules. Les nodules deviennent de plus en plus présents en hypoderme.

Stade III: *cellulite fibreuse avec micronodules*. Le collagène qui entoure les micronodules formés devient plus rigide, du fait du phénomène de glycation: chargement de collagène avec des résidus de glucose. A partir de ce stade, la réponse au traitement est de plus en plus difficile, car le tissu est plus dur, mal-perfusé, avec une circulation capillaire insuffisante.

Stade IV: *cellulite fibreuse avec macronodules*. Par accumulation de tissu adipeux, les micronodules s'agrègent en macronodules, de l'ordre de 2 à 20 mm. Les processus décrits ci-dessus (rigidification du collagène et insuffisance capillaire par rapport à un excès de tissu adipeux) coexistent ici, mais le composant douloureux est ajouté, en ce sens que les fils nerveux commencent à être comprimés par les macronodules, à la palpation du pli cutané.

Traitement cosmétologique avec des produits pharmaceutiques

Un bon produit pharmaceutique anticellulitique doit contenir des principes actifs pour tous les liens pathogènes, à savoir:

- Réduction de l'œdème non-inflammatoire en stimulant le drainage lymphatique et veineux,
- Réduction des dépôts lipidiques en stimulant la lipolyse,
- Blocage de la rigidification des fibres de collagène (effet anti-glycation).

A. Substances actives ou extraits de plantes qui réduisent l'œdème non-inflammatoire et stimulent le drainage lymphatique et veineux

- extrait de *Ruscus aculeatus*, pour son composant : la *ruscogénine*, qui possède des propriétés vasotoniques (empêche la formation d'œdème) et anti-inflammatoires.
- extrait de *Trigonella fenumgraecum*, pour la présence de la *diosgénine*, ayant des propriétés similaires,

- *Hedera helix* (lierre), comme agent stimulant de la circulation lymphatique et pour le drainage de l'œdème non-inflammatoire,
- *Aeculus hippocastanum* et, dans une moindre mesure, *Hamamelis virginianas*, pour stimuler la circulation veineuse capillaire de retour (effet réduisant l'œdème),
- *Fucus vésiculosus* et d'autres espèces d'algues brunes riches en iode sont des composants efficaces des produits anticellulitiques. Cependant, il n'a pas encore été prouvé si leur effet bénéfique clinique est principalement dû à la réduction de l'œdème, ou s'ils ont une autre action, probablement catabolique (lytique).

B. Réduction des dépôts lipidiques en stimulant la lipolyse

C'est le souhait le plus important, mais aussi le plus difficile à réaliser. Bien qu'il existe de nombreuses recherches dans ce domaine, avec de nombreuses propositions innovantes, il existe trois molécules ayant un effet lipolytique incontestable:

- *La caféine et les sels de caféine*, qui a deux mécanismes d'action:

- un directement, en augmentant AMP-c,
- une autre indirectement, par la libération ultérieure d'adrénaline et de noradrénaline, des hormones cataboliques,

- *Théobromine*, à partir de thé noir, avec un effet similaire à la caféine,

- *la L-carnitine*, un acide aminé non-essentiel, synthétisé dans des organismes animaux et présent dans les tissus musculaires, représentant un système de transport. Cet acide aminé transporte les acides gras libres de l'environnement interstitiel à la matrice mitochondriale, en les traversant par les deux membranes mitochondriales. Au sein de cet organisme cellulaire énergétique, plus le substrat représenté par les acides gras libres est abondant, plus leur bêta-oxydation sera préférée, au détriment de la glycolyse. Ainsi, il est possible que l'effort ait pour source principale les lipides (en fait, les AGL dérivées du TG du dépôt), et non le glucose, qui est

physiologiquement la première option de toute cellule. En fait, la L-carnitine est également un complément nutritionnel pour la performance sportive, ainsi que pour le contrôle du poids corporel.

Les autres stratégies de lipolyse en cosmétologie sont conçues de la manière suivante (fig. 25):

- blocage de la phosphodiesterase, qui peut être obtenu par certains flavonoïdes de Ginkgo biloba,
- inhibition des récepteurs alpha, action exercée par la caféine (lipolytique classique),
- blocage des récepteurs NPY, mécanisme d'action possible de l'algue brune *Fucus vesiculosus*,
- Activation des récepteurs bêta-adrénergiques, action due aux algues rouges (extrait de rodistérol).

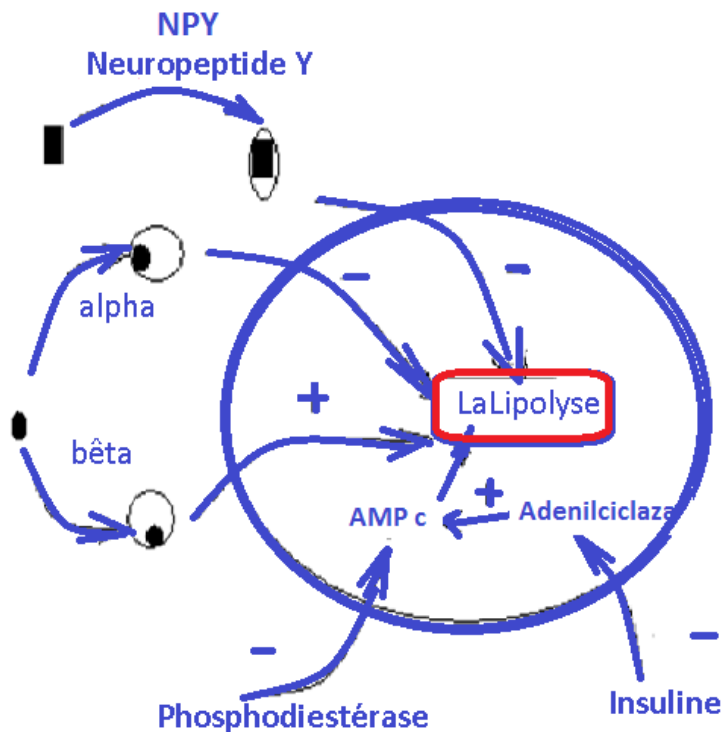


Fig. 25. Stratégies cosmétiques de lipolyse

C. Substances actives anti-glycation (anti-rigidité du collagène).

Dans les produits dermocosmétiques anti-cellulite, *l'héspéridine*, de l'extraite du péricarpe d'agrumes, est la substance anti-glycation la plus couramment utilisée. Son utilisation est utile pour la cellulite avancée, au stade IV. La stratégie thérapeutique appartient aux laboratoires *Pierre Fabre*. Cependant, au moins théoriquement, il existe de nombreuses autres stratégies anti-glycation (par exemple des antioxydants naturels), qui seront présentées dans le chapitre sur le vieillissement cutané. En fait, le traitement cosmétique avec des produits pharmaceutiques anticellulite doit être envisagé progressivement, en fonction de son stade (fig. 26).

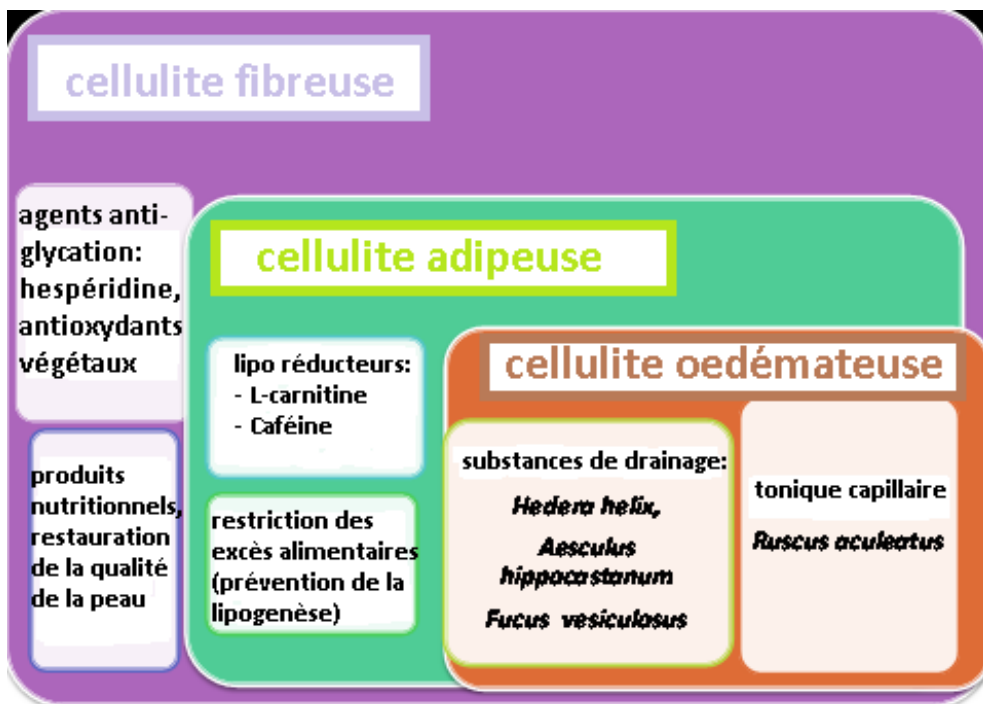


Fig. 26. Traitement dermocosmétique de la cellulite

La cryolipolyse est une technologie moderne, révolutionnaire, pour la lyse des dépôts de triglycérides hypodermiques. Un équipement qui crée une température très basse au niveau du tissu adipeux est placé sur la peau. La basse température provoquera, après plusieurs séances de traitement, un processus de lyse des triglycérides de stockage.

Les triglicérides (TG) libérés vont passer dans le sang. Sans aucun doute, le processus se déroule de cette façon, car les analyses dans le sang des personnes soumises à la procédure révèlent des augmentations significatives de TG. La méthode est efficace, mais impose un prix de revient élevé pour chaque application. Cependant, des études montrent que les TG ne peuvent pas être éliminés de la circulation ni du corps, mais peut être utilisés par le foie. D'où le risque de stéatose hépatique.

La liposuction, malgré un coût élevé pour le patient, la méthode présente l'avantage de supprimer des grands groupes adipocytaires. Les inconvénients sont, d'une part, les risques de toute intervention chirurgicale (impliquant ici une anesthésie), mais également la longue période de récupération, avec des ecchymoses résultant de la rupture intra-opératoire des capillaires sanguins. À une certaine distance de l'intervention, si le patient continue à avoir les mêmes mauvaises habitudes alimentaires, de nouveaux dépôts de graisse peuvent apparaître dans diverses autres régions anatomiques.

La méthode de lyse des triglycérides la plus sûre et la moins coûteuse (par le processus physiologique de bêta-oxydation) est, sans aucun doute, l'activité physique soutenue. L'exercice physique soutenu, après l'épuisement des réserves de glucides, fera appel (soit de manière physiologique, soit accélérée par l'intervention de la carnitine comme produit nutritionnel) aux lipides de réserve. Le sport d'endurance (cardio) accélérera la lipolyse, tandis que l'effort de force ajoutera également une hypertrophie musculaire.

L'obésité de haut grade, cependant, ferme un cercle vicieux lié à l'impossibilité de l'endurance physique, doublée de problèmes psychologiques d'appétit. *In extremis*, ces patients peuvent demander une chirurgie pour diminuer la capacité gastrique.

Glande sébacée

La structure de la glande sébacée. La composition de la sécrétion sébacée. Contrôle hormonal de la sécrétion sébacée. Séborrhée. L'acné.

La structure de la glande sébacée

Dans la profondeur du derme, attaché aux cheveux, se trouvent les glandes sébacées. D'un point de vue histologique, il s'agit de glandes sécrétrices *holocrines* (*holos* = tout, *krinein* = sécréter), ce qui signifie que leur sécrétion est libérée en même temps que la cellule sécrétoire. Les glandes sébacées, dans la plupart des cas, sont attachées à un follicule pileux (ensemble, ils forment le follicule pileux). Leur sécrétion continue fournit le film protecteur de *sébum*.

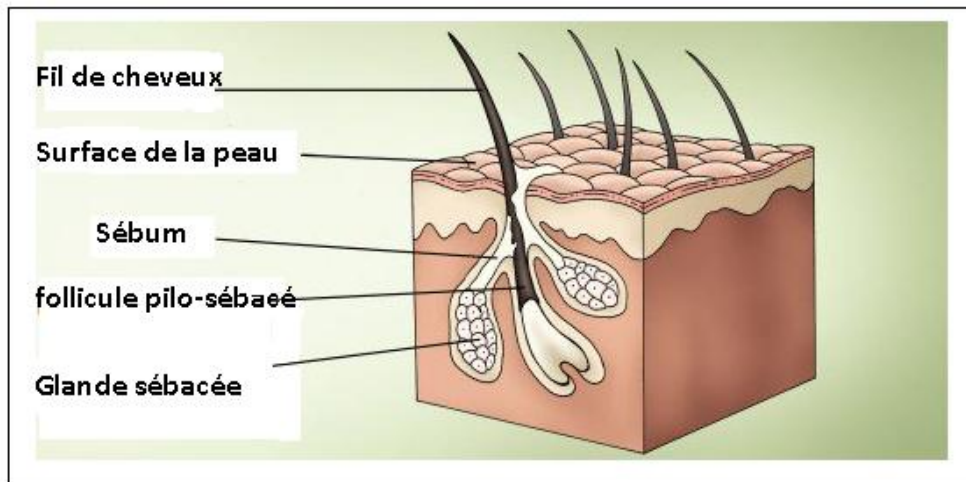


Fig. 27. Localisation anatomique des glandes sébacées

Les plus grandes glandes sébacées se trouvent dans le nez et les joues. Leur densité maximale se situe sur le visage (400-500 glandes / cm²), plus précisément sur le front, le nez et le menton; la densité diminue au niveau des épaules, du cuir chevelu et du thorax, pour n'être que de 50 glandes / cm² sur l'abdomen et les membres. Les glandes sébacées sont complètement absentes au niveau des paumes et de la plante des pieds.

Du point de vue morphologique, il existe trois types de glandes sébacées:

- *Glandes sébacées poilues*, attachées aux cheveux. Ils s'ouvrent au niveau du follicule pileux. Leur sécrétion lubrifie et protège les cheveux. L'apparence classique est celui des poches attachées au follicule pileux.

- *Glandes sébacées attachées à un poil rudimentaire*. Ils s'ouvrent pratiquement à la surface de la peau et ils sont répandus au niveau du visage.

- *Glandes sébacées sans aucune relation avec le follicule pileux*. Ce sont des glandes sébacées spéciales, caractéristiques des régions palpébrales, des lèvres, du mamelon et de la muqueuse buccale.

La structure des glandes sébacées est semblable à celle de n'importe quel type de tissu glandulaire (épithélium sécrétoire alvéolaire simple), avec des lobes sécréteurs disposés en groupes, autour d'un canal excréteur, qui draine la sécrétion sébacée vers l'extérieur. Tout comme dans le tissu d'épithélial kératinisé, les cellules basales, disposées sur une seule rangée, sont les plus actives. Elles sont responsables de la division cellulaire et du déclenchement de la synthèse du sébum. La division cellulaire permanente fournit de nouvelles générations de cellules sécrétoires (sébocytes). A maturité, elles sont éliminées à l'extérieur, avec leur produit de sécrétion. Les cellules basales sont des cellules jeunes et actives: noyau nucléolote et cytoplasme basophile. A mesure que la cellule se déplace vers les couches supérieures (vers la surface de la peau), elle se charge de plus en plus de sa sécrétion, qui a une composition lipidique, ce qui donne au cytoplasme un aspect mousseux. Le produit de sécrétion est entraîné vers l'extérieur par le canal de la glande à côté de la cellule (sébocyte) (Fig. 28).

Le turnover des sébocytes est relativement rapide par rapport aux autres populations cellulaires: 14 jours. Ce renouvellement rapide reflète le taux élevé d'activité cellulaire et constitue l'un des arguments possibles en faveur d'une réponse rapide au traitement des rétinoïdes (réducteurs de sébum).

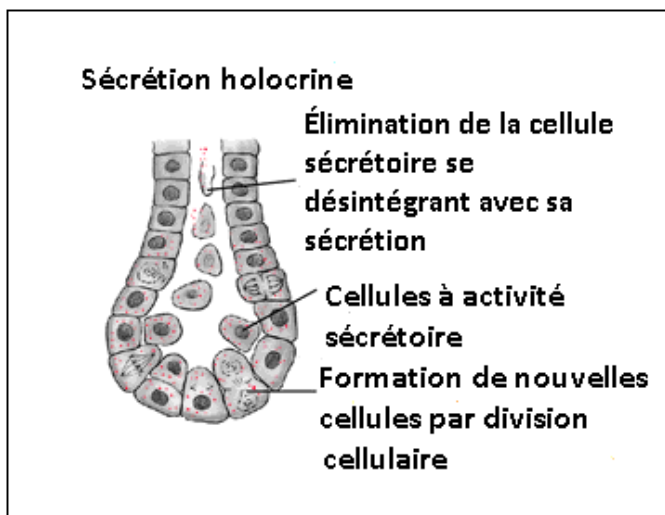


Fig. 28. Sécrétion holocrine

Le sébum est une sécrétion grasse ayant un rôle protecteur pour la peau et pour les cheveux. Ce mélange lipidique confère un film protecteur qui empêche la déshydratation de la peau. La composition de la sécrétion sébacée est complexe: triglycérides (50%), acides gras libres (5%), phospholipides, cires (20%), squalène (10%), esters de cholestérol (4%), cholestérol non-estérifié (1%).

Les glandes sébacées sont fonctionnelles depuis la période intra-utérine, lorsqu'elle sécrétait du *vernix caseosa*, le film protecteur de surface du nouveau-né.

La sécrétion sébacée est régulée par le mécanisme endocrinien, mais certains facteurs externes peuvent l'influencer. Ainsi, l'augmentation de la température atmosphérique intensifie la sécrétion sébacée et la fluidifie, modification due à la transformation de l'état physique du squalène. L'hypersécrétion sébacée favorise le développement de la dermatite séborrhéique et de l'acné, tandis que l'hypersécrétion sébacée provoque une déshydratation de la peau.

Le rôle de la sécrétion sébacée. Le rôle essentiel de la sécrétion sébacée est dans la *formation du film hydro-lipidique de surface*. La sécrétion sébacée participe aussi à:

- prévenir la déshydratation de la couche cornée, en s'opposant à la perte insensible d'eau,
- équilibrer l'écosystème bactérien cutané (flore bactérienne),
- offre un confort au toucher de la peau.

En revanche, l'hyperséborrhée donne au visage et aux cheveux une apparence grasse, brillante et disgracieuse.

Contrôle de la sécrétion sébacée

Le contrôle de la sécrétion sébacée est presque entièrement endocrinien, intrinsèque, tandis que les facteurs environnementaux, extrinsèques, en sont une composante mineure. Le principal mécanisme régulateur de la sécrétion sébacée est constitué par les hormones androgènes, sous leur forme active de DHT (dihydrotestostérone), pour lesquelles il existe des récepteurs nucléaires dans les sebocytes. De plus, le stimulus androgène est le principal régulateur également pour le follicule pileux, avec lequel se trouve la glande sébacée. Cette ressemblance fonctionnelle (l'ensemble constitué du follicule pileux et de la glande sébacée) s'appelle *unité pilo-sébacée*

Alors que la sécrétion d'androgènes augmente fortement à la puberté, il se produit pendant cette période une puissante augmentation de la sécrétion sébacée, qui peut être due à diverses causes quasi-normales ou pathologiques.

Chez les femmes comme chez les hommes, les androgènes circulant dans le sang sont mêmes, mais l'origine et la quantité de ces hormones diffèrent entre les deux sexes. Dans le corps de la femme, les androgènes sont responsables de la trophicité cutanée (*via* sécrétion de sébum), de l'anabolisme musculaire ainsi que d'un certain tonus psychique. Les androgènes circulants sont:

- $\delta 4$ - *androstandione*. Ceci est une forme précurseur de la testostérone. Chez les femmes, cette forme de "future hormone androgène" est sécrétée par les ovaires, mais aussi par les glandes

surrénales. La sécrétion ovarienne est généralement beaucoup plus importante avant la menstruation, ce qui explique la possibilité d'un début d'acné pendant cette période. La croissance pathologique de ce précurseur androgène chez la femme est caractéristique du *syndrome des ovaires polykystiques* (SOP), syndrome qui se manifeste par virilisation, hyper-séborrhé, acné, hirsutisme, parfois des cycles anovulatoires et une tendance à l'obésité de type masculin.

- **DHEA (dihydroépiandrostérone)**. C'est la forme d'hormone androgène sécrétée par les glandes surrénales, chez les femmes et les hommes. Chez les femmes, il s'agit de la forme majoritaire d'androgènes (90%). Normalement, chez les femmes, la DHEA a une synthèse constante, mais pathologiquement – dans les dysfonctionnements endocriniens des glandes surrénales – un syndrome de virilisme se produit.

- **T (testostérone)**. Cette hormone est sécrétée chez l'homme, par les cellules testiculaires de Leydig.

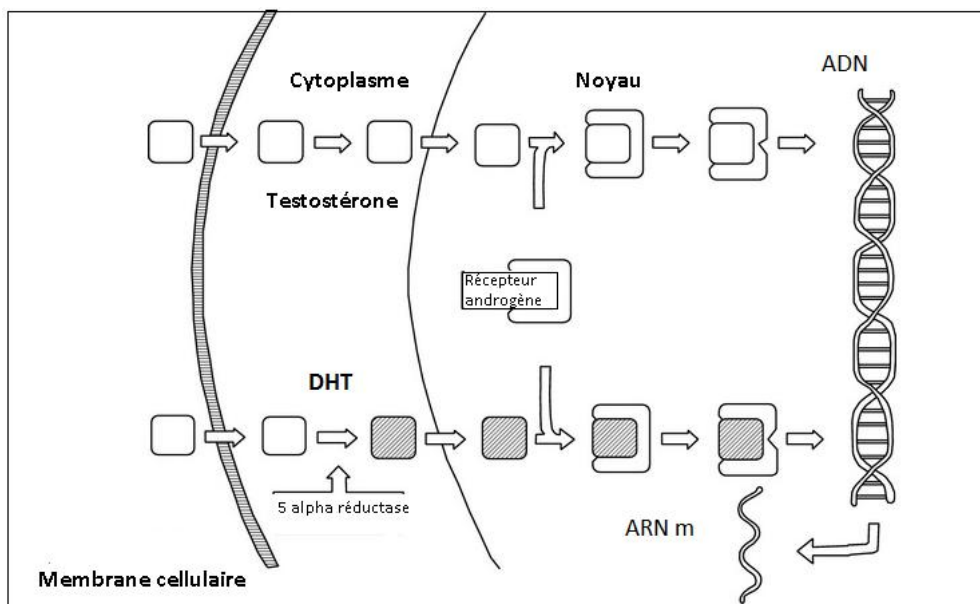


Fig. 28 Liaison de la DHT (forme active de la testostérone) au récepteur androgène (récepteur situé au niveau du noyau cellulaire) et exercice de son action

La testostérone circule dans le sang lié à une globuline (SHBG) à 44%, tandis que 54% est liée à l'albumine et seulement 2% est libre. La testostérone libre est directement accessible à diverses cellules cibles, y compris les sébocytes, tandis que la forme liée à la SHBG est un réservoir d'androgènes. Dans le sébocyte (intracellulaire) les formes précurseur hormonales sont converties en testostérone. Ultérieurement, dans la cellule cible, la testostérone est convertie en sa forme active DHT (dihydrotestostérone). La conversion est possible grâce à une enzyme: *la 5 α -réductase*, une enzyme liée au récepteur nucléaire des sébocytes. Les organes androgène-dépendants peuvent présenter l'une des deux formes suivantes de la 5 α -réductase:

- **le type I**, ayant 259 acides aminés dans la molécule, appelé "type peau", est présent dans les sébocytes et les dans les cellules du follicule pileux. La synthèse de cette isoforme est codée sur le bras p du chromosome 5,
- **le type II**, ayant 254 acides aminés dans la molécule, est présent dans les organes génitaux masculins. La synthèse de cette isoforme est codée sur le bras p du chromosome 2.

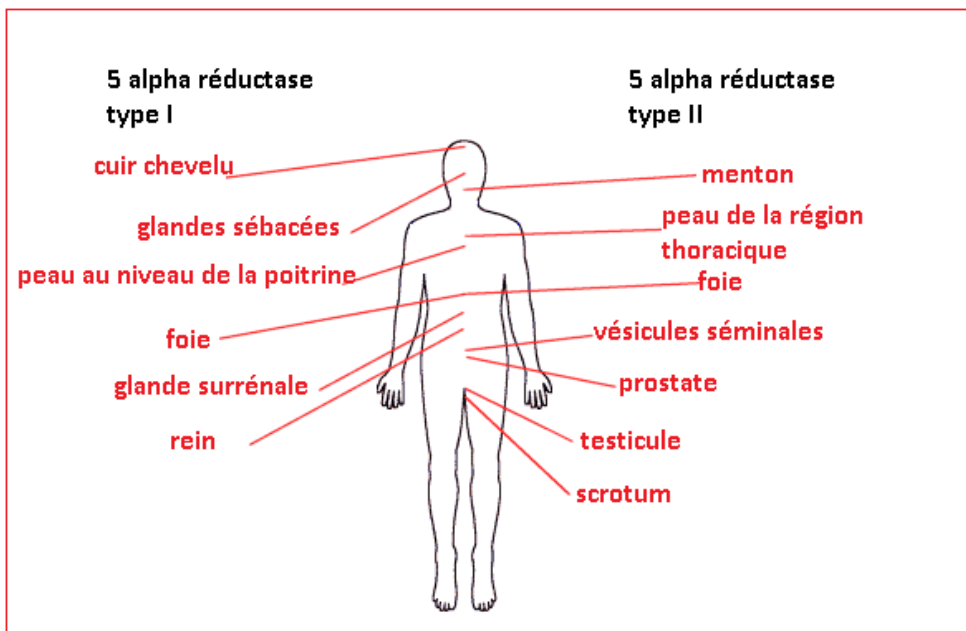


Fig. 29. Le site d'action des deux isoformes de l'enzyme 5 α réductase

L'effet final de la stimulation androgénique est la stimulation de la mitose sébocytaire, l'augmentation de l'activité sécrétoire (de sebum) et l'hyperplasie de la glande (augmentation du volume).

L'expression de l'effet androgène dépend de nombreux facteurs: la quantité d'androgènes en circulation, la densité des récepteurs cellulaires, l'activité de l'enzyme 5 α -réductase, ainsi que une éventuelle antagonisation d'androgènes due aux œstrogènes.

Causes de l'hypersecretion sébacée

Puisque le principal mécanisme régulateur de la sécrétion sébacée est la stimulation androgénique, les causes de l'hypersecretion sébacée sont presque équivalentes à l'hyperfonction absolue, relative ou fonctionnelle des androgènes.

Hyperandrogénie relative, par insuffisance œstrogéno-progestative

C'est la cause la plus fréquente de l'acné chez les filles, à la puberté et à l'adolescence. Après la latence des hormones sexuelles dans l'enfance, l'apparition soudaine de niveaux élevés de précurseurs de la testostérone d'origine ovarienne, à la puberté, peut entraîner une augmentation marquée de la sécrétion sébacée. Parfois, jusqu'à la maturation sexuelle complète, les niveaux d'œstrogènes sont insuffisants pour contrebalancer cet excès androgène, par le mécanisme central. La sécrétion sébacée augmentée de cette manière, si elle trouve les conditions de prolifération bactérienne, produira ultérieurement de l'acné. Parfois, l'acné est auto-entretenu par des traitements cosmétiques erronés et par l'utilisation abusive de produits cosmétiques décoratifs, afin de masquer les lésions acnéiques.

Hyperandrogénie absolue

- Androgènes physiologiquement développés à la puberté, chez les garçons.

Avec l'apparition de la puberté chez les garçons, les récepteurs d'androgènes des sébocytes sont soudainement bombardés d'une grande quantité d'hormones mâles. Cette stimulation entraînera des poussées séborrhéiques et acnéiques au cours de la puberté, qui peuvent s'améliorer avec le temps.

- Androgènes élevés au-dessus de la limite de la normalité, chez la femme, de cause pathologique

Il s'agit de l'endocrinopathie la plus fréquente chez la femme, touchant plus ou moins 10 à 20% des femmes. Les manifestations évidentes sont des signes de virilisme: séborrhée, acné, hirsutisme, alopecie androgénique, tendance à l'obésité de type androïde et à l'infertilité (cycles anovulatoires). Il convient de noter que toutes ces manifestations ne sont pas nécessaires en même temps, dans le même cas. Cependant, la séborrhée et l'acné sont communément vues cliniquement chez ces femmes. Ce tableau clinique est l'expression du **syndrome des ovaires polykystiques (SOP)**.

Des troubles métaboliques sont également associés à ce syndrome: résistance des récepteurs tissulaires à l'insuline et diminution de la tolérance au glucose, avec ou sans diabète de type II.

Ces cas présentent généralement une acné, parfois avancée, nécessitant un traitement pathogénique (agents antiandrogéniques). En plus de cette cause classique de l'hyperandrogénie chez la femme, il peut y avoir d'autres types d'hyperandrogénisme: certaines tumeurs sécrétoires (malignes ou bénignes) ovariennes ou surrénaliennes.

- Androgènes élevés au-dessus de la limite de la normalité chez la femme en raison de la prise de médicaments

L'androgénothérapie chez la femme peut entraîner l'acné, ainsi que des autres effets secondaires. Les médicaments androgènes sont recommandés pour les femmes dans les cas suivants:

- traitement du syndrome prémenstruel avec de faibles doses d'androgènes, dans un implant sous-cutané (recommandation rarement, son utilisation est controversée),

- supplémentation en androgènes à la ménopause (ensamble avec œstrogènes), utilisée comme traitement de substitution.

Hyperandrogénie fonctionnelle, avec des taux plasmatiques d'androgènes normaux

Il existe des cas d'acné dans lesquels il n'y a aucune preuve d'une augmentation du taux d'androgènes plasmatiques. Dans cette situation, on soupçonne un défaut du niveau du récepteur androgène, ou un défaut de l'enzyme *5 α -réductase*. Les arguments suivants plaident en faveur de cette hypothèse:

- aspects cliniques de l'acné sans signes de laboratoire évidents,
- manifestations sécrétoires sébocytaires différenciées, en fonction leur topographie: hyperséborrhée faciale associée à une normo-séborrhée sur le cuir chevelu et inversement,
- l'existence de mutations génétiques des récepteurs androgéniques, une augmentation de leur sensibilité,
- l'existence en circulation de certains stimulateurs de l'enzyme *5 α -réductase*.

Causes de l'hyposécrétion sébacée

Théoriquement, un hypoandrogénisme provoque une hypo-sécrétion sébacée. Chez l'homme, il existe de nombreuses causes endocriniennes d'hypoandrogénisme, ils s'expriment par un hypogonadisme masculin (les causes possibles étant: hypophysaire, hypothalamiques, testiculaires). Chez les deux sexes, l'hypoandrogénisme existe quasi-physiologiquement chez les personnes âgées. Ces situations entraînent une diminution de la sécrétion sébacée et un début rapide du processus de déshydratation et de vieillissement de la peau.

De manière transitoire, la sécrétion sébacée diminue en cas d'abus de rétinoïdes.

Séborrhée et acné

Séborrhée

La séborrhée représente l'augmentation du débit sébacé, au-dessus de la valeur normale de $1 - 1,5\mu\text{g} / \text{cm}^3 / \text{minute}$. Ce défaut se manifeste chez les deux sexes à partir de la puberté et touche principalement les régions anatomiques riches en glandes sébacées: le visage, les épaules, la région thoracique antérieure et la région interscapulaire. Il existe (1) une séborrhée grasse (le plus souvent), dans laquelle la peau est brillante, avec des pores dilatés et (2) plus rarement, une séborrhée sèche, dans laquelle l'aspect de la desquamation furfuracé et un sébum plus visqueux prédominent. La sécrétion de sébum est évaluée par la technique de *sébométrie*.

L'acné

L'acné est la complication la plus fréquente de la séborrhée. Elle est considérée comme un trouble dermatologique courant et touche environ 80% des personnes à la fois. La maladie est courante chez les jeunes à la puberté et à l'adolescence et parfois chez les adultes. La condition essentielle de l'installation de l'acné est l'existence d'une hypersécrétion sébacée; la maladie n'apparaît jamais en l'absence d'hyper séborrhée. Les changements graduels menant à la mise en place de lésions d'acné sont les suivants:

- ***séborrhée***: hyperproduction de sébum par les glandes sébacées,
- ***hypertrophie et hyperplasie*** des glandes sébacées,
- ***kératinisation infundibulaire***: obstruction du canal excréteur de sébum par kératinisation, d'où l'accumulation de sébum qui ne peut plus être éliminée,
- ***la formation de comédons***, (*points noir*) par oxydation du sébum accumulé, au contact de l'air atmosphérique,
- ***inflammation bactérienne*** (avec *Propionibacterium acnes*) de cet espace obstrué,
- formation de ***papules*** et de ***pustules*** due aux enzymes bactériennes et à la sécrétion purulente provoquée par des agents microbiens,

- transformation des pustules en (*micro*)kystes, en raison de la formation de la propre paroi autour des lésions ; ceci étant une réponse générée par le tissu voisin.
- aux stades avancés (acné aggravée), les pustules et les kystes se joignent aux *nodules*.

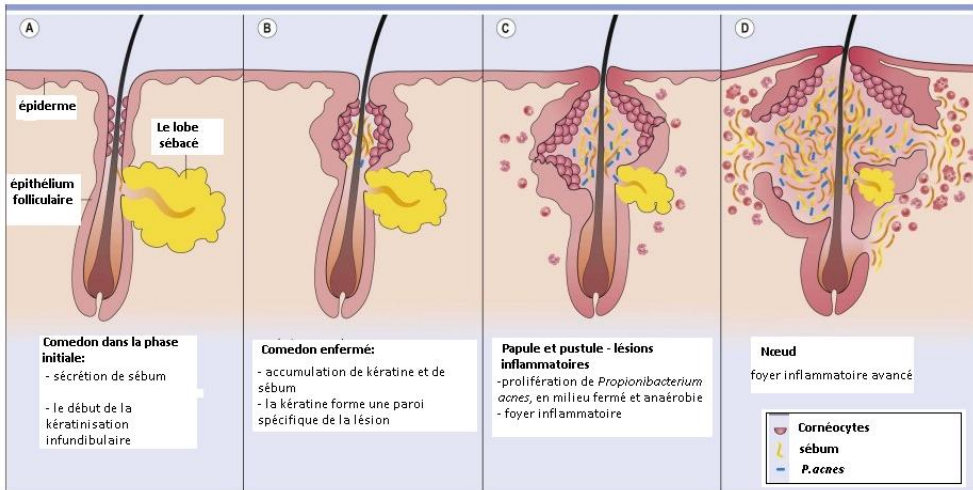


Fig. 30. Pathogénèse de l'acné. Comment former des lésions spécifiques

Le rôle du facteur microbien

La surface de la peau est peuplée de nombreuses bactéries saprophytes (*staphylocoques*, *microcoques*), qui ne jouent aucun rôle pathogène dans le déclenchement de l'acné. L'agent impliqué est un diphtéroïde anaérobie: *Propionibacterium acnes* et *granulosum*. Il prolifère de manière excessive dans le milieu de culture représenté par le sébum et libère des lipases qui hydrolysent les triglycérides contenus dans le sébum, produisant des acides gras (palmitiques, stéariques), toujours comédogènes.

De plus, le micro-organisme fait progresser le processus inflammatoire en activant le complément dans les deux sens. Le micro-organisme libère également des enzymes lysosomales et produit des amines vasoactives.

Le rôle du facteur alimentaire

On sait que certains aliments tels que: le café, le chocolat, les sucreries, les acides gras saturés d'origine animale (par opposition aux acides gras non-saturés d'origine végétale), l'alcool, mais aussi les aliments très épicé aggravent et prolongent les lésions acnéiques. À cet égard, il y a les explications suivantes:

- les aliments très sucrés, à indice glycémique élevé, libèrent de grandes quantités d'insuline, hormone anabolique excrétée par le pancréas. L'hyperinsulinémie stimule la kératinisation infundibulaire des comédons naissants, entraînant ainsi leur transformation en cavités fermées (comédons fermés).
- le manque d'acides oméga-3 et oméga-6 dans le régime alimentaire prive le corps et la peau d'un mécanisme anti-inflammatoire important,
- les aliments "excitants" (alcool et épices) libèrent de l'histamine, un médiateur chimique qui entretient une éventuelle poussée inflammatoire.

L'acné présente les formes cliniques suivantes, en fonction de la gravité:

- ***acné comédonienne***; est la forme la plus facile. *Le comédon* est l'élément lésionnel le plus simple, il est constitué par la rétention de sébum, puis par l'oxydation de sa partie supérieure.
- ***acné papulo-pustuleuse***; c'est une forme plus avancée que la précédente, dans laquelle prédominent les papules résultant de l'inflammation microbienne du follicule sébacé.
- ***l'acné nodulo-kystique***; il se caractérise par l'apparition de lésions dermiques profondes de 1 à 3 cm, rouges, douloureuses à la palpation. Les nodules sont purulents et leur drainage est possible grâce à la formation de fistules de drainage. La guérison de ces lésions profondes et des fistules de drainage laisse des cicatrices. Cette variante de l'acné est plus fréquente chez les hommes.
- ***l'acné conglobata*** est une variante généralisée des formes sévères, forme dans laquelle d'autres régions sont plus touchées que le visage (bras, région pre-sternale). Les lésions sont de type nodules, mais parfois ces nodules se rejoignent, à la profondeur du derme. Ils sont associés à des kystes, des abcès.

Formes d'acné liées à l'âge:

Acné néonatale se produit chez les enfants nés de mères atteintes de diverses formes de virilisme, qui transmettent à l'enfant, au cours de la vie fœtale, des quantités importantes d'androgènes.

Acné juvénile apparaît à l'adolescence, mais peut persister chez le jeune adulte.

Sont également décrites des formes d'acné iatrogènes (provoqués par des médicaments), dans des cas tels que: certains antibiotiques, cortisone prescrite à long terme (inhibant l'immunité locale), stéroïdes anabolisants (augmentent la sécrétion de sébum), immunosuppresseurs (Azathioprine, Ciclosporine).

Il existe également des formes professionnelles de l'acné, pour les personnes qui manipulent des huiles lubrifiantes et des hydrocarbures.

Par erreur de traitement cosmétique, on décrit deux formes d'acné:

- **l'acné cosmétique**, par l'utilisation de pommades grasses (contiennent: lanoline, acide oléique), qui obstruent les glandes sébacées et sont comédogènes,

- **l'acné excoriée**, qui apparaît chez les jeunes filles atteintes d'acné légère, qui traumatisent elles-mêmes leurs lésions. Les cicatrices qui en résulteront seront beaucoup plus inesthétiques que les lésions initiales.

Le traitement de l'acné implique des rétinoïdes, des agents antiandrogènes et parfois une association d'antibiotiques (voir chapitre *Médicaments dermatologiques*).

Dermatite séborrhéique

La dermatite séborrhéique est une dermatite chronique assez commune. Dans la pathogenèse de la maladie, le sébum ne semble jouer qu'un rôle mineur dans la prolifération de la *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*), une levure lipophile de la peau. Les lésions spécifiques à la maladie (érythème et desquamation visible) se produisent strictement dans les zones séborrhéiques.

Le rôle de la *Malassezia furfur* a été suspecté en raison de la localisation préférentielle de la dermatite séborrhéique sur les zones cutanées où le champignon est bien représenté. L'efficacité des traitements antifongiques est également un argument à cet égard. Le mécanisme d'action de la *Malassezia furfur* est inconnu, éventuellement allergique sans connaître les déterminants allergiques responsables. Il est supposé que les antifongiques agissent non seulement par une action antifongique, mais également par des effets immunologiques. Il n'existe pas de relation directement proportionnelle entre la gravité de la maladie et la densité du micro-organisme, chez les patients immunocompétents.

Facteurs favorisant l'apparition de la maladie. Le lien entre la dermatite séborrhéique et le psoriasis est discuté. Chez l'adulte et le nourrisson, les deux dermatoses sont similaires et l'une précède l'autre. Les autres facteurs pouvant favoriser la dermatite séborrhéique sont:

- hygiène inadaptée ;
- la peau trop fragile et irritable;
- conditions climatiques (hiver, froid, humidité);
- conditions nutritionnelles (alcoolisme chronique);
- stress;
- troubles endocriniens, augmentation de la sécrétion d'androgènes ou de progestérone;
- un déficit immunitaire, en particulier chez les patients infectés par le VIH: chez 40% des patients séropositifs et jusqu'à 80% de ceux atteints du SIDA. Dans ce cas, le rôle de *Malassezia furfur* est beaucoup plus clairement démontré.

Problèmes cliniques dans la forme chez l'adulte. La dermatite séborrhéique affecte principalement les jeunes hommes adultes. Il est aggravé par le stress et s'améliore en été. Au niveau du visage, la localisation la plus fréquente apparaît sous la forme de plaques érythémateuses recouvertes de squames épaisses, grasses et adhérentes, situées dans les zones où prédomine la séborrhée: sillon naso-genian, sourcils, cuir chevelu - en particulier vers la zone frontale (couronne séborrhéique). Dans les formes étendues, il peut inclure toute la région péribuccale et les marges ciliaires des paupières (blépharite séborrhéique).

Dans certains cas, le cuir chevelu est recouvert de petites desquamations non-adhérentes, formant le *pitiriazis capitis*. En général, les lésions sont asymptomatiques, le patient accusant parfois des démangeaisons ou des sensations de brûlures.

Dans les formes sévères, les plaques érythémateuses du cuir chevelu sont faiblement délimitées, recouvertes de squames graisseuses qui adhèrent aux cheveux. Les lésions peuvent également s'étendre dans le pli postérieur de l'oreille, laissant souvent apparaître une fissure au bas du pli. L'affectation thoracique se présente sous la forme de plaques érythémateuses localisées pré-sternales et rarement interscapulo-vertébrales.

L'évolution est chronique et non traitée peut provoquer une alopecie séborrhéique.

Dermatite séborrhéique du nouveau-né et du nourrisson. Elle se manifeste deux semaines après la naissance jusqu'au troisième mois, dans la ***crise séborrhéique du nouveau-né***. Dans les formes typiques, l'apparence est celle de croûtes jaunes ("*croûtes de lait*") qui recouvrent le cuir chevelu, parfois en totalité, pouvant s'étendre sur le front, les sourcils, les joues ou le cou. L'évolution est le plus souvent spontanément favorable.

Traitement pharmacothérapeutique Le patient atteint de dermatite séborrhéique doit être conseillé comme suit :

- il s'agit d'une affection chronique, dont le but est d'obtenir une rémission clinique et non une guérison définitive;
- des traitements à long terme sont nécessaires;
- des effets indésirables peuvent survenir à la suite de traitements excessifs (en particulier dans le cas des corticostéroïdes topiques).

Les dermocorticoïdes à activité moyenne seront utilisés en traitement d'attaque et uniquement pendant 4 à 5 jours. En cas de rechute, le traitement par dermocorticoïdes peut être repris, mais doit être limité à 3-4 mois. Au niveau de cuir chevelu, les lotions sont prescrites et leur utilisation est moins limitée. Les antifongiques (l'imidazole mais surtout le kétoderme) ont également un effet antifongique et anti-inflammatoire.

Les glandes sudoripares

Structure des glandes sudoripares. Types de glandes sudoripares. Rôle physiologique. Hyperhidrose et troubles cutanés favorisés par une transpiration excessive. Prise en charge de l'hyperhidrose

Les glandes sudoripares représentent les glandes annexes de la peau, situées à différents niveaux du derme; leur sécrétion se propage à la surface de la peau par un canal (Fig. 31).

Il existe environ 2 à 3 millions de glandes de ce type dans la peau. Du point de vue histologique, deux types de telles glandes sont décrits dans la littérature médicale: l'écrines et l'apocrines.

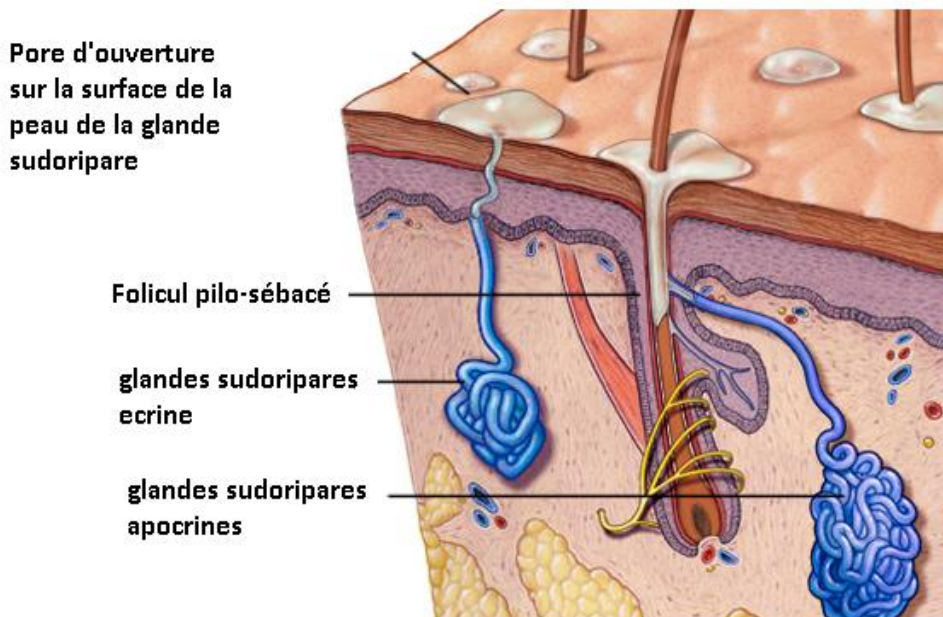


Fig. 31. Localisation des glandes sudoripares sur la peau

Les glandes eccrines (les véritables glandes sudoripares) sont situées dans le derme profond et s'ouvrent à la surface de la peau par un pore. Leur sécrétion a un pH acide (5,2), ce qui confère à la surface de la peau certaines propriétés antiseptiques. Ils sont répartis sur toute la peau, mais sont plus denses sur les paumes et la plante des pieds et jouent un rôle important dans la thermorégulation et l'élimination des produits toxiques. *On les appelle glandes eccrines parce qu'elles n'enlèvent que le produit de la sécrétion* (fig. 32).

Les glandes apocrines sont réparties dans la région axillaire, pubienne, périmammaire, mais également dans le canal auriculaire (sécrétion de cérumen). *Ils éliminent également une partie du cytoplasme cellulaire (qui a subi des processus de désintégration) avec la sécrétion formée, ce qui leur donne le nom de glandes apocrines.* Leur sécrétion est réduite quantitativement, mais a une consistance visqueuse et un pH alcalin. Ce pH contribue à la modification de la flore bactérienne de surface de la peau, processus qui conduit à la formation d'acides volatils et d'ammoniac, ce qui lui confère une odeur caractéristique. Leur activité grandit à la puberté, étant liée à la sexualité.

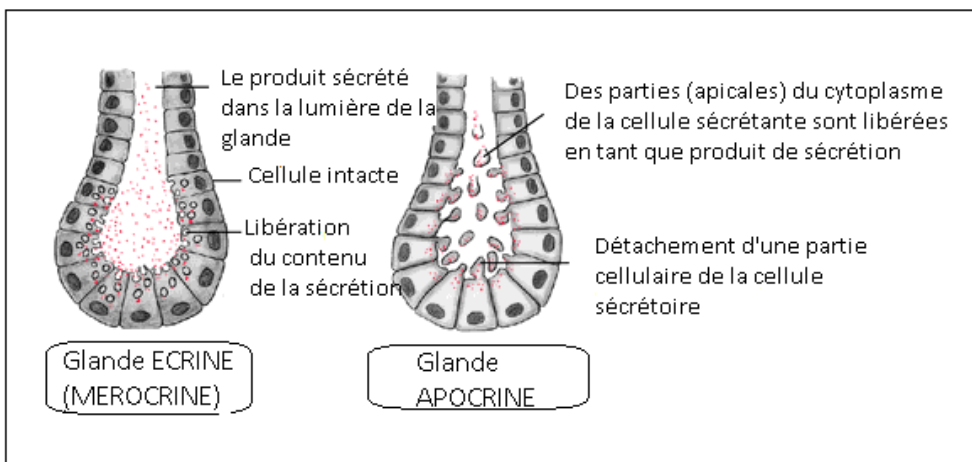


Fig. 32. Comparaison entre les sécrétions eccrine et apocrine

Au-delà des différences structurelles et sécrétoires de ces deux types de glands, il existe également de grandes différences de fonctionnement et de régulation. Toutes ces caractéristiques sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. Comparaison entre les deux types de glandes sudoripares (structure et fonction)

	Glandes eccrines	Glandes apocrines
Morphologie	Long canal, ouvert à la surface de la peau. La lumière du canal est très mince.	Le canal de la glande est court Lumen large (200µm diam)
Localisation anatomique	Sur toute la surface de la peau La densité maximale est au niveau des paumes et des plantes.	Aisselles, aréoles mammaires, région des organes génitaux, conduit auditif externe (glandes cireuses), rarement à la surface de la peau abdominale (non-fonctionnel)
Période d'activité	Ils sont actifs dès la naissance (d'où le risque d'hypothermie chez les nourrissons)	Ils deviennent actifs à la puberté, en corrélation avec l'activité sexuelle
Rôle - stimuli	Ils interviennent dans la thermorégulation en répondant aux stimuli de ce processus (fig. 33). Il contribue à l'élimination des produits toxiques ; ils ont également quelques rôles: - <i>L'acide urique</i> de la sécrétion de sueur est un hydratant pour la peau, il fait partie du NMF - <i>L'acide urocanique</i> de la sécrétion sudorale est photoprotecteur.	Ils répondent aux stimuli hormonaux. Ils n'interviennent jamais dans le processus de thermorégulation.
Composition	Ions, NaCl, eau, urée, ammoniac, acide urique.	Ions, glucides, lipides et certaines protéines

L'intervention des glandes sudoripares dans la thermorégulation est illustrée à la figure 33. Dans ce contexte, la sécrétion sudoripare est un *mécanisme de thermolyse* (abaissement de la température corporelle), utile dans toutes les situations d'excès thermique (chaleur ambiante, dégagement de chaleur par un effort musculaire intense). L'évaporation de la sécrétion de sueur génère une perte de chaleur, mais celle-ci est facilitée par un environnement sec. Ceci explique pourquoi la chaleur sèche est plus facilement supportée par le corps que la chaleur humide.

Pour que le corps fonctionne correctement, l'eau de transpiration doit être rapidement remplacée par une ingestion d'eau. La sensation de soif est déclenchée par une transpiration intense, car les osmorécepteurs de la muqueuse buccale sont informés (par le sang circulant) de l'augmentation de la concentration de l'environnement interne (hyperosmolarité).

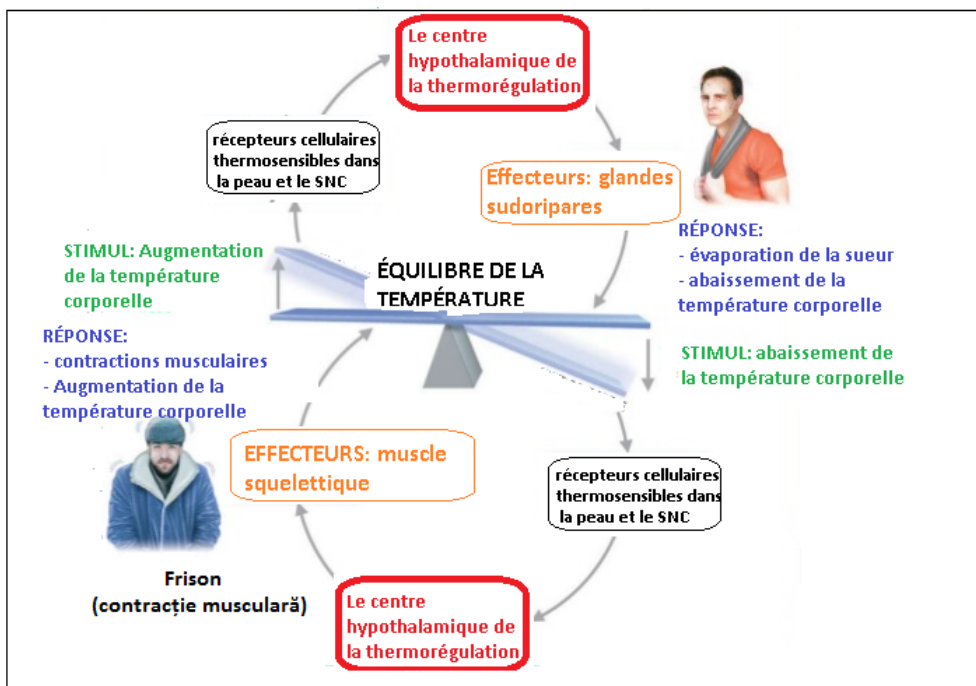


Fig. 33. Le mécanisme de la thermorégulation

Ce mécanisme de régulation fonctionne également pendant la réaction fébrile, comme suit:

- Un pyrogène exogène (antigène, virus, bactérie, etc.) déclenche la libération d'un pyrogène endogène (IL-1) par les cellules immunocompétentes de la première ligne de défense. Le pyrogène endogène fait augmenter le seuil hypothalamique de 37°C, à une autre valeur (par exemple 39°C). En conséquence, le centre hypothalamique remarque la nécessité d'augmenter la température du corps. Le réchauffement corporel par contraction musculaire involontaire (frisson) et la piloérection (contraction du muscle pilo-érecteur, pour limiter les pertes de chaleur) sont déclenchés.
- Les médicaments antipyrétiques, antiprostaglandines, d'une part, ou d'autre part, la disparition naturelle du pyrogène exogène du corps (antigène, virus, bactérie, etc) éliminent le pyrogène endogène du sang. Ainsi, le seuil hypothalamique est rétabli à la normale (37°C). Le centre nerveux hypothalamique remarque le besoin de thermolyse. Une transpiration intense est déclenchée.

L'hyperhidrose

L'hyperhidrose est une pathologie qui se manifeste par une hypersécrétion de sueur, transpiration excessive comparée à celle requise pour la thermorégulation, ce qui entraînera une intolérance au froid du patient.

L'hyperhidrose peut être classée comme:

- selon le lieu:
 - *hyperhidrose généralisée*, lorsque toute la surface de la peau est affectée,
 - *hyperhidrose localisée*, lorsque les paumes, la région plantaire et les zones axiales sont principalement touchées.
- selon le critère primaire - secondaire en:
 - *hyperhidrose congénitale* (primaire), représentant un trouble de la SNV (système nerveux végétatif), exacerbée par le stress.
 - *hyperhidrose acquise* (secondaire), qui survient tout au long de la vie de l'individu, secondaire à d'autres pathologies (maladies neurologiques, maladies

métaboliques, hypoglycémie, phéochromocytome, troubles de la glande thyroïde, mais aussi à la ménopause)

La gestion de l'hyperhidrose comprend:

- Traitement topique:
 - déodorant à base de chlorhydrate d'aluminium,
 - anti-transpirant à base de sels d'aluminium (chlorure d'aluminium à 10-30%), qui bloque les pores d'excrétion des glandes sudoripares. Il est utilisé axillaire ou palmo-plantaire.
- Médicaments sédatifs et anti-stress.
- Injection axillaire, en des points fixes, de la toxine botulinique, afin de bloquer les fibres myoépithéliales des glandes sudoripares,
 - Traitement chirurgical: sympathectomie lombaire,
 - Traitements adjuvants: technologie laser,
 - Élimination du facteur de stress, psychothérapie.

Les complications de l'hyperhidrose peuvent être:

- intolérance au froid,
- pathologies infectieuses (bactériennes, fongiques) causées par des microorganismes proliférant dans l'environnement de la sueur, ou favorisées par l'humidité (par exemple hydrosadénite, tinea pedis, etc.).
- formes spéciales de désordres dermatologiques: par exemple psoriasis plantaire palmaire.

Protection de la peau contre les rayons UV

Biologie des mélanocytes et synthèse de la mélanine. Déficiences de mélanogénèse. Exposition de la peau aux radiations UV. Photodermatoses et mélanomes. Causes de l'hyperpigmentation mélanique. Agents dépigmentants

Mélanocytes et mélanine

Les mélanocytes constituent la deuxième plus grande catégorie de cellules épidermiques, après les kératinocytes. Ces cellules proviennent embryologiquement de la crête neurale, ayant ainsi une origine commune avec celle des neurones. Ils se trouvent exclusivement sur la couche basale de l'épiderme.

Les mélanocytes jouent un rôle dans la synthèse des pigments mélaniques (phéomélanines et eumélanines), substances incluses dans des *mélanosomes*, organes cellulaires localisés au niveau intracellulaire et qui seront ensuite transférées, à proximité immédiate, aux kératinocytes voisins. Les eumélanines ont un rôle photoprotecteur, tandis que les phéomélanines, sous l'action du rayonnement solaire, sont inefficaces. Le phototype cutané humain est défini en fonction du rapport entre la phéomélanine et l'eumélanine. Il existe six phototypes de peau, en fonction de l'intensité de la coloration naturelle de la peau humaine.

Les cellules mélanocytaires sont situées le long de la couche basale de l'épiderme, parmi les kératinocytes basaux. On estime que leur densité est d'environ 1650 / mm², ce qui représente 1 mélanocyte / 4 à 12 kératinocytes. La microscopie optique décrit le mélanocyte comme une cellule claire avec des extensions dendritiques sombres. Le corps cellulaire est situé sur la membrane basale et les extensions s'insinuent parmi les kératinocytes des couches supérieures. (Fig. 34). La synthèse de mélanine se produit dans le

cytoplasme des mélanocytes, à partir de la tyrosine, dans des granules spécifiques appelés **mélanosomes** (Fig. 35). Dans ce processus de synthèse, la **tyrosinase** est l'enzyme clé.

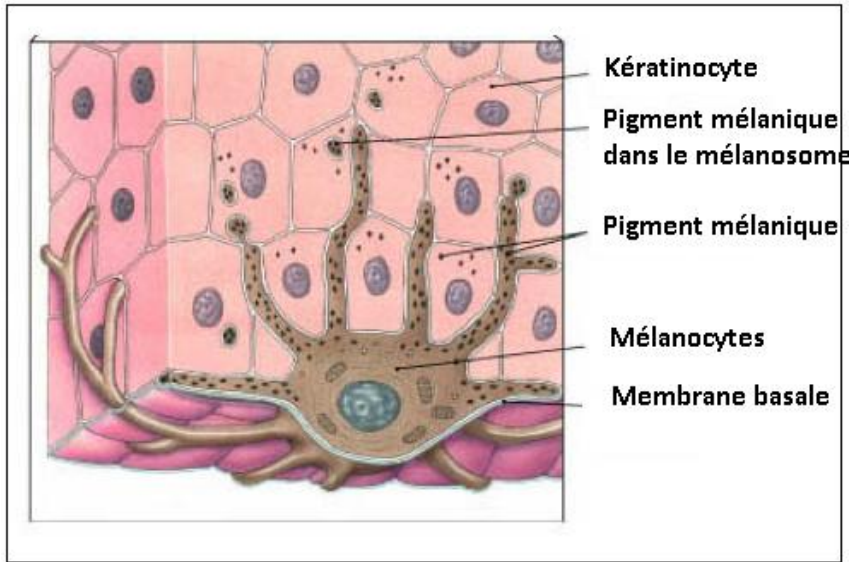


Fig. 34. Mélanocytes

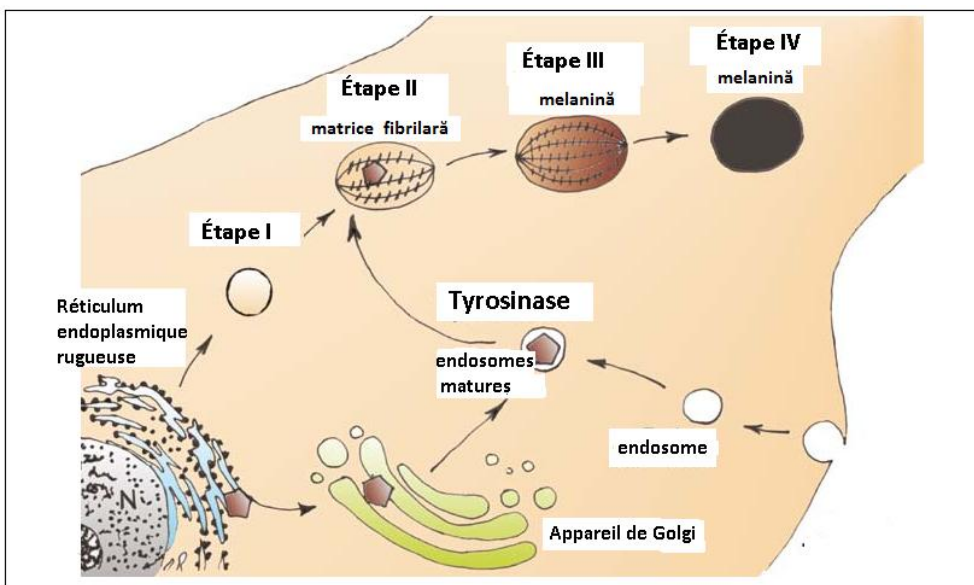


Fig. 35. Production et maturation des mélanosomes

Les mélanosomes sont des organismes cellulaires à quatre stades d'évolution, selon le degré de synthèse de la mélanine (naissante ou terminée).

Stade 1: vésicule claire sphérique, sa matrice contient des fibres de glycoprotéines. La tyrosinase y pénètre pour initier la synthèse de la mélanine.

Étape 2: vésicule ovale, la tyrosinase est active, la synthèse de mélanine commence.

Étape 3: vésicule ovale, opaque, la mélanine synthétisée commence son processus de polymérisation,

Étape 4: vésicule ovale, extrêmement opaque, complètement remplie de mélanine finie.

Les kératinocytes voisins phagocytent les mélanosomes. En fonction de la maturité des mélanosomes et de leur degré de progression dans les couches épidermiques, la coloration de la peau humaine est établie.

Le bronzage est un processus de défense contre l'exposition de la peau aux rayons UV, matérialisé par la synthèse de mélanine et implicitement par la maturation des mélanosomes.

La synthèse de mélanine commence à partir la tyrosine, un acide aminé essentiel. La tyrosine est soumise à l'action de la *tyrosinase*, une enzyme qui contient du cuivre. La tyrosine peut être produite dans l'organisme à partir de phénylalanine, sous l'action de la *phénylalanine-hydroxylase*. L'absence génétique de certaines des deux enzymes ainsi que des deux acides aminés essentiels (la tyrosine et la phénylalanine) sont des blocages possibles de la synthèse de la mélanine.

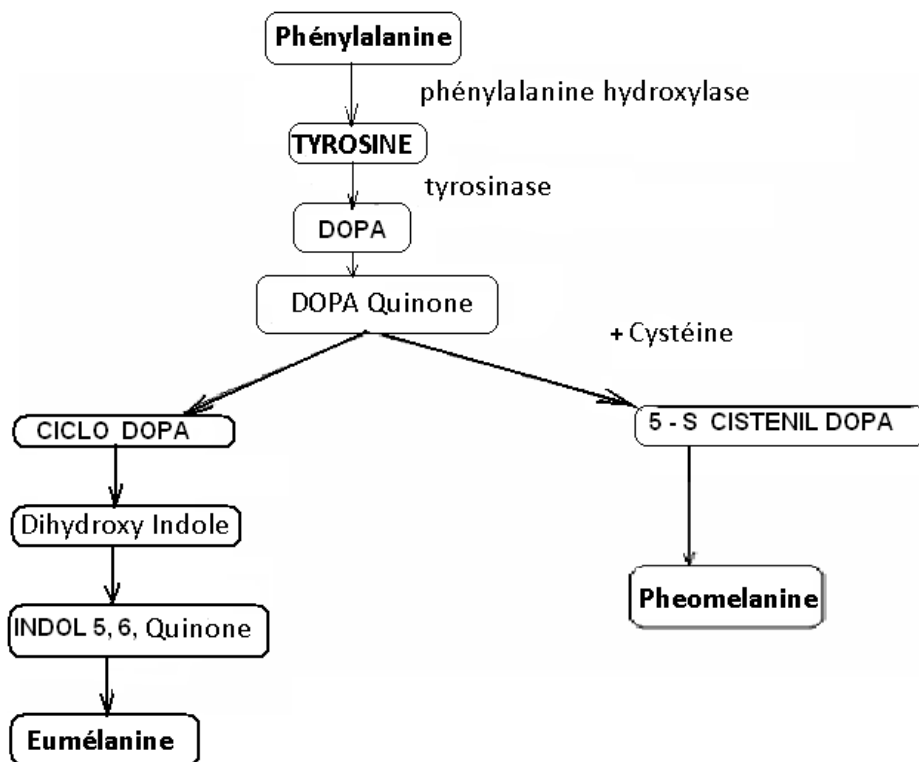


Fig. 36. Synthèse de mélanine

La Tyrosine est convertie en DOPA, qui forme par oxydation la DOPA-QUINONE. De là, commencent deux variantes de biosynthèse:

- La variante la plus courante conduit à la formation de derviches indoliques initialement incolores: cyclo-DOPA, dihydroxy-INDOL et puis, **INDOL-5,6- QUINONE** (jaune). La polymérisation de ce dernier conduit à la formation **d'eumélanine**, un pigment brun.

- La variante la moins biologiquement préférée est l'interaction entre DOPA et la cystéine, ce qui conduit à la formation de **5S- cysténil-DOPA** et de certains composés intermédiaires conduisant à la formation de **phéomélanines**.

Le processus de mélanogénèse est irréversible.

Régulation de la synthèse de mélanine

Il existe un contrôle génétique, obtenu grâce aux gènes de pigmentation. Le contrôle génétique concerne le cycle de vie du mélanocyte, sa multiplication et sa différenciation, la taille et le nombre de mélanocytes, ainsi que le type biochimique des mélanines.

Le contrôle hormonal est effectué par **l'hormone mélanocytostimulante (MSH)**, produite par l'hypophyse. Il agit en augmentant l'activité de la tyrosinase et en stimulant la propagation des mélanosomes dans le corps cellulaire des mélanocytes (Fig. 37). On considère que les cellules épidermiques peuvent également libérer la MSH dans des conditions inflammatoires (conduisant à des pigmentations cutanées post-inflammatoires). L'hormone MSH est catabolisée dans le foie; pour cette raison, dans certaines insuffisances hépatiques, des macules d'hyperpigmentation de la peau peuvent apparaître. La corticotropine (ACTH) est également un stimulant de la mélanosynthèse, en ce sens qu'elle a dans sa composition une chaîne similaire à MSH.

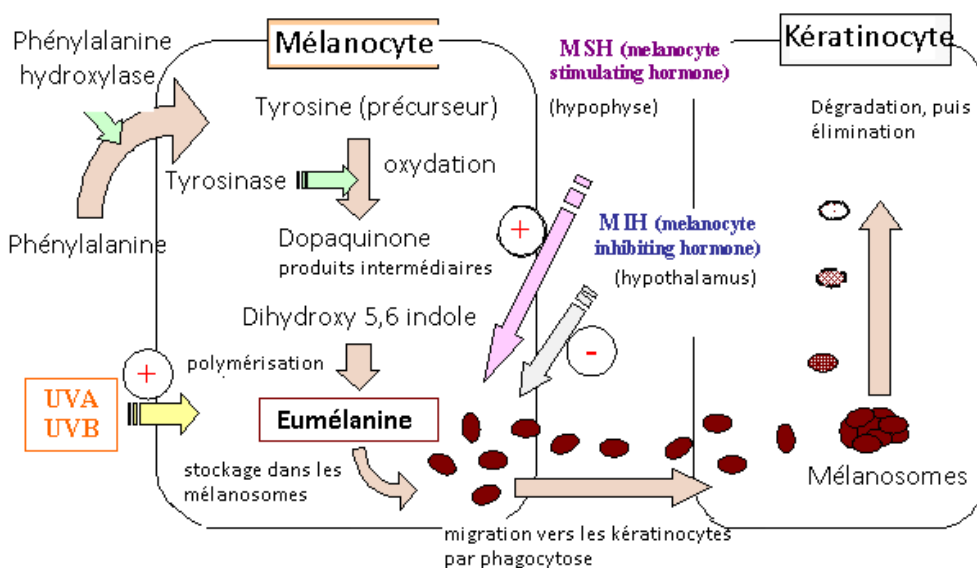


Fig. 37 Mécanismes physiologiques pour réguler la synthèse de mélanine

Le rôle des *œstrogènes* est évident, par l'apparition du melasma (coloration intense de certaines zones faciales pendant la grossesse), ainsi que par la coloration plus intense des zones de la peau présentant des récepteurs gonadiques (aréoles mammaires).

Les hormones thyroïdiennes produisent une hyperpigmentation dans l'hyperthyroïdie, mais le mécanisme exact n'est pas identifié.

Certains facteurs locaux peuvent également stimuler la mélanogénèse (certaines prostaglandines, le cholécalférol) dans certaines conditions pathologiques.

Parmi les *facteurs externes*, les *ions* Cu^{2+} stimulent la mélanogénèse, car la tyrosinase est une enzyme dépendante du cuivre

La mélanogénèse est principalement stimulée par les *rayons UV* (le bronzage est un processus de défense - en stimulant la photoprotection naturelle - contre les rayons UV excessifs), mais également par les *rayons X*.

Certains médicaments peuvent interférer avec la mélanogénèse: les inhibiteurs de la tyrosinase (hydroquinone, acide ellagique, acide kojique) produisent une dépigmentation. D'autre part, autres médicaments et substances dermocosmétiques, tels que les rétinoïdes topiques et certains odorants peuvent devenir photosensibilisants.

Différences de coloration de la peau humaine (phototypes)

D'un point de vue histologique, trois critères différencient les phototypes de peau humaine: (1) le degré de maturation des mélanosomes, (2) leur disposition cytoplasmique (groupée ou dispersée) et (3) leur degré de progression sur les couches épidermiques (par phagocytose).

Dans la peau humaine blanche, la majorité des mélanosomes sont aux stades précoces (1 et 2), ont une disposition cytoplasmique groupée (donnant un aspect clair au corps cellulaire) et leur degré d'avancement sur les couches cellulaires est au maximum jusqu'à la couche granuleuse.

Dans la peau humaine africaine, les mélanosomes sont dans les stades de développement avancés (la plupart dans les stades 3 et 4), ont une disposition dispersée dans le corps cellulaire (lui donnant un aspect sombre) et leur progression sur les couches cellulaires se situe jusqu'à la couche cornée (fig. 38).

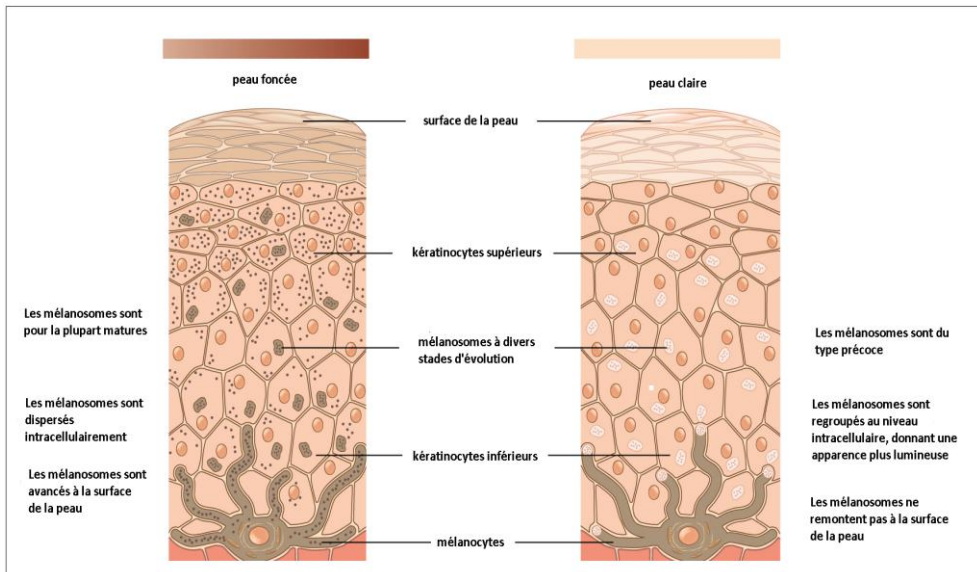


Fig. 38. Différences de coloration de la peau humaine

Phototypes de peau humaine. Entre les deux extrêmes de coloration de la peau humaine, il est décrit 6 colorations de la peau humaine, avec une adaptabilité différente à l'exposition aux rayons UV (tableau 4).

Tableau 4. Phototypes de peau humaine

Phototype	Type humain de coloration	Réaction cutanée au soleil
I	Celtique	Coup de soleil constant; ça ne bronze pas. Absence de photoprotection naturelle et risque majeur de cancer de la peau et de photovieillissement.
II	Caucasien	Coup de soleil habituellement; bronzage: très peu. Mauvaise photoprotection naturelle et risque de cancer de la peau et de photovieillissement.
III	Caucasien	Parfois des coups de soleil; bronzage modéré
IV	Le type méditerranéen	Coups de soleil rares; bronzage intense
V	Caucasien foncée; Indiens *	Coups de soleil très rarement; ça bronzerait très facilement.
VI	Noir, peau Africaine	Ils ne produisent jamais de coup de soleil. Ce phototype a peu ou pas de chance de développer un cancer de la peau.

* en terminologie anglo-saxonne (classification de Fitzpatrick)

Les trois premiers phototypes font référence aux blondes et aux roux, le type II étant encadré de rouquins. Les types IV et V sont caractéristiques des caucasiens, y compris des méditerranéens (type V), et le phototype VI est le phototype de la peau noire.

Avec la mondialisation, le phototype I et les personnes aux cheveux blond-roux vont diminuer de manière numérique. À la suite de mariages mixtes, les caractères de couleur claire sont transmis aux héritiers de manière récessive, tandis que les caractères de couleur sombre sont transmis de manière dominante.

La pathologie de la synthèse de mélanine

L'absence génétique de tyrosinase rend impossible la conversion de la tyrosine en intermédiaires de type indole et implicitement en mélanine. Le défaut se manifeste par un *albinisme oculo-cutané*. Les patients sont blonds, ont les yeux bleus, gris ou verts, parfois leurs pupilles ont des reflets rougeâtres et sont dépourvues de pigmentation de la peau.

Lorsque le défaut est circonscrit, seulement sur certaines zones de la peau, la maladie s'appelle *vitiligo*. La dépigmentation due au vitiligo peut comprendre des zones du visage, du dos des paumes, du cuir chevelu ou du front, ainsi que des cheveux blancs au niveau frontal. Cependant, pour le vitiligo, il existe des théories pathogènes autres que les défauts de la tyrosinase, telles que la théorie auto-immune (anticorps contre les antigènes de surface des mélanocytes) et la théorie de la lésion nerveuse (psychique).

L'absence partielle ou totale de phénylalanine hydroxylase génère un déficit beaucoup plus sévère. En l'absence de cette enzyme, la phénylalanine ne peut pas être convertie en tyrosine.

La tyrosine constitue le point de départ non seulement de la synthèse du pigment mélanique, mais est également un précurseur de certaines hormones: l'adrénaline, la noradrénaline, la thyroxine et la myéline. Le défaut se manifeste par une *oligophrénie phénylcétone-pyruvique (phénylcétonurie)*. Les enfants nés avec cette anomalie génétique sont blonds, avec des yeux bleus ou verts, totalement dépigmentés dans la peau et présentant un retard mental qui peut progresser. Le retard mental est dû non seulement à l'impossibilité de synthèses importantes, mais également à l'accumulation de produits toxiques pour le SNC, résultant d'une "voie de secours" de la phénylalanine: acides phényl-lactiques, phényl-pyruviques et phényl-acétiques. À travers divers tests de dépistage, la maladie doit être détectée dans le service de maternité (test de Gutrie).

D'autres défauts génétiques de pigmentation font référence à des défauts de maturation des mélanosomes ou à leur migration vers les kératinocytes voisins.

Les défauts de pigmentation sont également décrits par des mécanismes acquis: en cas de malabsorption, de maldigestion, de régime

végétarien ou de régimes erronés, cas dans lesquels le corps est privé de tyrosine et de phénylalanine. En revanche, une insuffisance hépatique peut entraîner un excès de MSH en circulation, ce qui entraînera une hyperpigmentation dans diverses régions de la peau (macules de l'hyperchromie).

Exposition de la peau aux rayons UV: avantages et inconvénients

Il existe trois types de rayonnement UV dans l'atmosphère terrestre:

- Les rayons UVC, avec des longueurs d'onde comprises entre 220 et 290 nm, sont les plus nocifs. Ils n'atteignent pas la surface de la terre, étant totalement retenu par la couche d'ozone.

- Les rayons UVB, dont les longueurs d'onde sont comprises entre 290 et 320 nm, sont relativement nocifs (ils sont davantage incriminés dans la pathogénie des phénomènes cutanés) et atteignent le sol. Les radiations UVB sont utilisées en thérapeutique dans le traitement du psoriasis,

- Les rayons UVA ont une longueur d'onde comprise entre 320 et 400 nm et sont considérés moins nocifs. Cependant, dans la théorie actuelle du photo-vieillessement, ils sont considérés comme aussi nocifs que les rayons UVB.

Les avantages de l'exposition aux rayons UV

- Les rayons UV procurent une désinfection de surface, raison pour laquelle ils sont bénéfiques dans le traitement adjuvant de l'acné.

- Les rayons UV inhibent la cellule de Langerhans, une cellule immunocompétente, ce qui explique le bénéfice thérapeutique de l'exposition au soleil dans le cas de maladies à composante auto-immunitaire (psoriasis)

- Les rayons solaires UV augmentent la synthèse de la vitamine D₃ dans l'hypoderme, réalisant la prophylaxie du rachitisme commun et de l'ostéoporose ménopausique. Cependant, en cas de vieillissement cutané, la capacité de synthèse de la vitamine D dans la peau est réduite, ce qui pose le problème du traitement de substitution (avec cette vitamine).

- Les rayons UV stimulent l'action des médicaments pigmentants (les psoralènes), utiles dans le traitement du vitiligo,
- Les rayons UV stimulent le bronzage de la peau - mécanisme de défense contre les UV excessifs (par la synthèse intense de la mélanine). Le bronzage a un effet esthétique indéniable, mais c'est un facteur d'accélération dans le processus de vieillissement précoce.

Fondamentalement, le bronzage est le processus physiologique d'augmentation de la la synthèse mélaninique et implicitement de la capacité photoprotectrice naturelle. Le processus comporte deux étapes:

- Une étape immédiate, dans les 3 premières heures d'exposition aux rayons UV, expliqué par l'oxydation des précurseurs de mélanine, en présence d'oxygène moléculaire. Cette phase est principalement stimulée par les UVB.
- Une étape en retard, qui commence après le troisième jour d'exposition, s'explique par l'augmentation du nombre de mélanocytes, ainsi que par la maturation des mélanosomes. Cette phase est principalement stimulée par les rayons UVA.

Les inconvénients de l'exposition aux rayons UV

- L'exposition aux radiations UV provoque des brûlures de divers degrés et une variété de symptômes: érythème avec démangeaisons, fièvre, maux de tête, nausées et vomissements. Il existe un érythème immédiat et transitoire, produit par le rayonnement infrarouge et un érythème persistant, 1 à 2 heures après l'exposition, déterminé par le rayonnement UV.
- Une exposition brutale aux radiations UV peut provoquer de la fièvre et parfois un syndrome *flu-like*, par libération d'IL-1 sur les kératinocytes, une cytokine qui agit comme un pyrogène endogène.
- L'exposition aux rayons UV déshydrate la peau,
- Les rayons UV induisent une immunosuppression et stimulent la formation de radicaux libres toxiques, mécanismes qui génèrent un risque cancérogène.

- Une exposition répétée aux radiations UV induit un vieillissement de la peau précoce, par de multiples mécanismes.
- Les rayons UV peuvent causer ou provoquer certaines maladies, appelées globalement *photodermatoses*.

Le concept de photodermatose

Les photodermatoses sont un groupe d'affections cutanées déclenchées ou aggravées par l'énergie lumineuse. La classification de ces conditions est considérée comme assez difficile. Certains auteurs incluent dans la catégorie des troubles photoinduits tout changement résultant de l'interaction entre la peau et la lumière, y compris les changements cutanés considérés comme des réponses biologiques de la peau normale à l'action des radiations lumineuses: inflammation, brûlures, carcinogenèse, photovieillissement, altérations immunologiques. Les multiples formes cliniques de photodermatoses ont comme éléments communs la localisation sur les régions découvertes et le fait que les lésions cutanées sont déclenchées ou aggravées par la lumière.

Les photodermatoses sont des réactions qui surviennent chez un petit nombre de personnes et qui provoquent des modifications photochimiques sous l'action du rayonnement lumineux. L'absorption d'énergie radiante, c'est-à-dire l'absorption de photons par certaines molécules (chromophores), provoque leurs modifications photochimiques. Les chromophores absorbent l'énergie radiante en fonction des particularités de la structure moléculaire et de leur spectre d'absorption, passent à l'état activé, déterminent les changements biochimiques, puis les changements cellulaires et organiques, qui se manifestent cliniquement. Ces chromophores sont des protéines, des lipides, de l'ADN et de l'ARN, qui se modifient sous l'action des photons absorbés. Plus la longueur d'onde du rayonnement est élevée, plus il pénètre profondément dans les couches de la peau (les effets UVA se retrouvent plus profondément dans le derme, comparés aux effets UVB, plus superficiels, uniquement au niveau de l'épiderme).

Classification:

1. *Lucite ou éruption cutanée à la lumière:*

- réactions cutanées phototoxique (exagération de la réaction normale),
- réactions cutanées photoallergique (réactions allergiques au niveau de la peau dues à une substance en présence de rayonnement solaire, par exemple des phytophotodermatoses).

2. *Dermatoses causées par une exposition prolongée et répétée à la lumière:* photo-vieillesse, kératose actinique.

3. *Dermatoses dues à une déficience du système de protection UV de la peau* (déficit en mélanine): albinisme, phénylcétonurie, vitiligo.

4. *Dermatoses dans lesquelles la lumière a un rôle déclencheur ou aggravant:* lupus érythémateux, mélasma, rosacée.

5. *Dermatoses dans lesquelles il existe une photosensibilité qui détermine l'apparition de formes cliniques particulières:* herpès solaire, urticaire solaire, prurigo actinique, dermatite actinique chronique, psoriasis photosensible.

Le conseil pharmaceutique devrait également porter sur la **prévention du mélanome**, un cancer des mélanocytes. Ceci est favorisé par l'exposition répétée et excessive au soleil, en particulier chez les personnes ayant un phototype de peau blanche.

Pour le mélanome, il existe 5 signes distinctifs:

- A (asymétrie) - asymétrie de la lésion,
- B (bords) - bords irréguliers, par opposition aux formations bénignes, qui sont parfaitement arrondies et bien délimitées,
- C (coloration) - coloration inégale, avec différentes nuances de brun
- D (diamètre) - un diamètre supérieur à 5 mm est suspect.
- E (évolution) - évolution rapide dans le temps.

S'il n'est pas détecté à temps, le mélanome génère plusieurs niveaux de métastases: peau, poumon, foie, os, intestin, cerveau.

Photoprotection naturelle

Normalement, la peau est protégée contre les rayons UV, à travers ses propres structures:

1. **La couche cornée.** La couche de cornéocytes contribue à la protection contre les UV par deux mécanismes:
 - *Hypertrophie compensatoire.* Après au moins 7 jours d'exposition, le taux de mitose des kératinocytes augmente et, avec le temps, la couche cornée s'épaissit même.
 - *Déviaton de la trajectoire de rayonnement.* L'impact entre le rayonnement et les cornéocytes de la couche détourne le trajet du rayonnement (les rejette). Plus la couche est hypertrophiée, plus le rejet de rayonnement est efficace.
2. **La mélanine** est le principal photoprotecteur naturel de la peau et le principal déterminant de la coloration de la peau.
3. **L'acide urocanique** existe au niveau de la surface de la peau; est le résultat de la transpiration. Il absorbe les rayons UVB.

Photoprotection cosmétique

Les photoprotecteurs sont des préparations qui limitent les réactions négatives produites sur la peau par les rayons UVA et UVB.

Les substances de type écran solaire empêchent totalement les rayons UV de pénétrer dans la couche cornée de la peau. Ceux-ci ont les indications suivantes:

- maladies de la peau pour lesquelles les rayons UV sont absolument nocifs: lupus érythémateux systémique, vitiligo, dépigmentations,
- après un peeling profond, pour éviter les hyper-pigmentations post-peeling.

Les substances les plus couramment utilisées dans les formules de protection solaire de type écran sont: *dioxyde de titane, oxyde de zinc, oxyde de magnésium, carbonate de calcium, kaolin*. Ils sont généralement préparés sous forme de pâtes et sont disgracieux lorsqu'ils sont appliqués; on les trouve également comme ingrédients de base dans les produits cosmétiques décoratifs (poudre et fond de teint).

Les substances type filtre solaire absorbent sélectivement les rayons ultraviolets. Les substances filtrantes les plus utiles sont:

- *Acide para-aminobenzoïque* et ses dérivés (ses esters: éthyle, isobutyle, glycérol). Ce sont les filtres solaires de référence, considérés comme les plus puissants. Il est utilisé à des concentrations de 5 à 10% ; au-dessus de ces concentrations peut être irritant.
- *Acide salicylique* et ses dérivés: 500 mg - 1 g par voie orale, avant 2-3 heures d'exposition au soleil, inhibe la PGE2. D'autres AINS ont une action similaire.
- *Les acides di- et tri-hydroxycinnamiques (ombéliférone et méthyl-ombéliférone)* ont aussi l'avantage d'être également des accélérateurs de bronzage, mais peuvent provoquer des photodermatoses.
- *Bêta-carotène*, en administration systémique: 30 à 90 mg / jour, le matin, mais il existe des précautions liées au risque d'hypervitaminose A.
- *Certaines huiles végétales* (sésame, noix de coco, olive, coton) ont une faible photoprotection, mais sont largement acceptées par le consommateur.

Le mécanisme d'action des substances à base du noyau aromatique (benzène unique ou noyaux multiples) et, à côté de celui-ci, de radicaux présentant un degré élevé d'insaturation, est le phénomène de la conjugaison. Les doubles liaisons passent dans un état excité par l'absorption du rayonnement UV et émettront ainsi un photon de longueur d'onde supérieure, non-érythémogène. Habituellement, les isomères para sont préférés aux ortho et méta.

La nature du véhicule est également importante pour obtenir l'effet photoprotecteur. La forme la plus avantageuse est la pommade; il forme un film qui persiste au contact de l'eau ou de la sécrétion de sueur.

Un bon photoprotecteur doit remplir les conditions suivantes:

- ne pas irriter la peau, ne pas être allergique,
- ne pas avoir d'effet oxydant, augmentant ainsi la quantité de radicaux libres toxiques,
- être, dans la mesure du possible, un stimulateur de la mélanogénèse,
- être photo- et thermo-stable.

Les réparateurs solaires sont des substances qui réduisent les effets négatifs de l'exposition aux radiations UV et ont un effet hydratant, apaisant, régénérateur cellulaire et antioxydant. Parmi les agents hydratants sont préférés: l'acide hyaluronique, l'urée, l'acide lactique, les céramides, les antioxydants et les vitamines A et E.

Les activateurs de bronzage sont généralement des extraits naturels, parmi lesquels: essences de citron, huile de bergamote, bergaptène et de médicaments (le méthoxypsoralène). Tous ces agents activent la mélanogénèse, mais sont sources de réactions phototoxiques (phytophotodermatoses).

Les agents autobronzants facilitent la coloration artificielle de la peau dans une teinte semblable à celle du bronze naturel, mais ne produisent pas de mélanogénèse ni de protection solaire. Il présente les inconvénients de l'application inégale sur la peau, de sa persistance pendant un court laps de temps et de la coloration différente de la nuance de bronze naturel (la teinte jaunâtre est due à des pigments tels que les tanins et bêta-carotène).

Traitement dermocosmétique dépigmentant (inhibiteur de la mélanogénèse)

La coloration de la peau est déterminée par les facteurs suivants: mélanine (eumélanine et phéomélanine) dans l'épiderme, hémoglobine dans les capillaires sanguins, bêta-carotène et autres colorants artificiels. Les substances considérées comme dépigmentantes ne peuvent éliminer que la pigmentation de l'épiderme et uniquement celle induite par l'excès d'*eumélanine*. À cet égard, un examen cutané correct, même avec la lampe Wood, présenterait un grand avantage en termes de diagnostic correct et de prédiction thérapeutique.

La coloration de la peau humaine a un fort déterminisme génétique, pour lequel elle contribue à plus de 130 gènes, responsables de processus tels que: l'embryogenèse et la survie du système mélanocytaire, la biogénèse mélanosomique, le processus mélanogénique, le transport et le transfert de mélanosomes dans les cellules voisines, le rapport *l'eumélanine / phéomélanine* constant tout au long de la vie, le renouvellement des mélanosomes par élimination.

Les substances dépigmentantes sont classées dans:

- inhibiteurs de la tyrosinase,
- agents d'inhibition de l'activité DOPA-oxydase,
- inhibiteurs du transfert des mélanosomes (de leur phagocytose dans les kératinocytes voisins),
- accélérateurs de renouvellement épidermique,
- substances antioxydantes (qui inhibent l'oxydation de la DOPA-quinone).

Inhibiteurs de la tyrosinase

- Hydroquinone

L'hydroquinone est l'agent dépigmentant classique. C'est un inhibiteur de la tyrosinase, car il interfère avec les ions cuivre, la tyrosinase étant une enzyme dépendante du Cu. En plus de cet effet, certains auteurs ajoutent l'effet de la cytotoxicité sur les mélanocytes. La toxicité élevée de l'hydroquinone et son risque cancérigène ont incité la FDA à retirer l'hydroquinone de la liste des substances libérées dans le régime OTC.

De bons résultats avec de l'hydroquinone à des concentrations de 1,5% à 2% ont été cités dans les années 1960. Une formule classique dépigmentante à l'hydroquinone est la formule de Kligman, contenant dans une base de pommade hydrophile, les composants suivants:

Hydroquinone	5%
Acide rétinoïque	0,1%
Dexaméthasone	0,1%

Une autre formulation classique est le Tri-Luma:

Hydroquinone	4%
Fluocinolone	0,01%
Trétinoïne	0,05%

Les complications à court terme de l'hydroquinone comprennent également l'effet de *halo* (dépigmentation transitoire). Les effets indésirables à long terme sont d'ordre histologique: dégénérescence des fibres de collagène et des fibres élastiques.

- Arbutine

L'arbutine est un dérivé naturel de l'hydroquinone, ayant une molécule de glucose liée à l'hydroquinone (présente dans les extraits d'*Uva ursi*), sans effets toxiques et sans effet sur l'ARNm. En outre, l'arbutine inhibe également le processus de maturation des mélanosomes.

- Acide kojique

Il s'agit actuellement de la substance la plus couramment utilisée parmi les inhibiteurs de la tyrosinase. L'effet positif est le résultat d'une combinaison de facteurs: dépigmentant mélanique et action de peeling d'intensité moyenne.

L'effet d'inhibition de la tyrosinase est obtenu par chélation des ions cuivre. Il est généralement utilisé à des concentrations allant de 1% à 4% maximum, et son utilisation cutanée peut provoquer une dermatite de contact. C'est un métabolite fongique, relativement non-toxique, qui fait également partie du régime alimentaire des Japonais. Il est traditionnellement utilisé en peeling moyen en combinaisons avec d'autres substances, telles que les alpha-hydroxy acides.

- Extrait de *Glycyrrhiza glabra radix* (bois doux)

L'extrait de *Glycyrrhiza glabra radix* (bois doux) a récemment eu des effets dépigmentants, observés dans les études sur des sujets humains. Différentes équipes de chercheurs ont rapporté des effets dépigmentés épidermique pour les extraits de *Glycyrrhiza glabra radix*, à des concentrations allant de 1% à 5%. Diverses formes pharmaceutiques de types

produits dépigmentant associent l'extrait de *Glycyrrhiza glabra* radix et d'autres substances dépigmentantes naturelles. L'effet dépigmentant est dû à la glabridine. L'extrait a un effet inhibiteur de la tyrosinase, sans être cytotoxique sur les mélanocytes.

- Acide ellagique

L'acide ellagique est présent dans la littérature récente, étant également un inhibiteur potentiel de la tyrosinase, du fait de l'effet complexant des ions Cu. Le fruit de grenade (*Punica granatum*) est une source importante d'acide ellagique.

Inhibiteurs de l'activité de la DOPA-oxydase

Moins observée comme mécanisme limitant de la synthèse de l'eumélanine, l'inhibition de l'activité de la DOPA-oxydase est illustrée par l'extrait de *Morus alba* L (famille botanique des *Moracées*). L'extrait, initialement connu uniquement comme agent hypoglycémique, s'est récemment révélé avoir des effets dépigmentants.

Inhibiteurs du transfert des mélanosomes

- **Le niacinamide** est un dérivé de la niacine, précurseur des enzymes NAD et NADP, impliqué dans le métabolisme cellulaire. Récemment, il est également considéré comme un agent anti-acnéique. Des études montrent que la niacinamide exerce un effet dépigmentant en limitant la phagocytose des mélanosomes, sans affecter l'activité de la tyrosinase ni le nombre de mélanocytes.

- **L'extrait de graine de Glycine max (soja)** par l'action des certaines protéines dans leur composition (*sérine trypsine inhibitor*) limite le processus de phagocytose intra-kératinocytaire des mélanosomes.

Substances antioxydantes (inhibent l'oxydation de la DOPA-quinone)

- **La vitamine C (acide ascorbique)** a un effet antioxydant, mais interagit également avec les ions Cu de la tyrosinase (enzyme dépendante du Cu). L'utilisation de la vitamine C soulève la question de son instabilité rapide et de sa pénétration difficile (étant hydro-soluble, elle ne bénéficie pas du transport trans-folliculaire, comme les autres molécules lipidiques).

- **La vitamine E (alpha-tocophérol)** est l'antioxydant lipophile le plus puissant, un agent préférable pour l'application cutanée.

- **Rétinoïdes naturels.** L'effet antioxydant du bêta-carotène (et des rétinoïdes naturels) est également ajouté à l'effet trophique cutanée et à la capacité de limiter la tendance à la kératinisation excessive - une propriété utilisée pour les agents rétinoïdes antipsoriatiques. Cette dernière propriété entraîne une prolongation de l'effet de dépigmentation d'un peeling, (trétinoïne topique associée à un autre agent de peeling chimique).

Agents accélérant le renouvellement épidermique

Cette catégorie de substance comprend les agents peeling de différentes intensités et profondeurs (résorcine, acide trichloroacétique, acide lactique à 20-70%, acide glycolique). Ils provoquent une "dommage contrôlée" qui génère une réponse rapide de la régénération de l'épiderme. L'épiderme rapidement restauré a une cellularité jeune, régénéré dans un temps si court que la synthèse de la mélanine ne peut pas être produite. Nous présentons ci-dessous les principaux extraits de plantes dépigmentants, avec leur principe actif.

Tableau 5. Principales plantes à l'action dépigmentante de l'épiderme

Nom botanique	Principe actif
<i>Malpighia glabra</i>	acide ascorbique
<i>Citrus arantium var. Amara</i>	acide ascorbique
<i>Eucaliptus globus L</i>	tanins
<i>Fragraria vesca L</i>	tanins
<i>Citrus limonun</i>	acide ascorbique
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	glycyrrhizine et glabridine
<i>Punica granatum</i>	acide ellagique
<i>Rosa canina</i>	acide ascorbique
<i>Vitis vinifera</i>	tanins

Protection immunologique de la peau

Compétences immunées dans la peau. Immunosuppression. Réactions d'hypersensibilité de la peau. Maladies cutanées qui ont un mécanisme de production auto-immune

La peau est un organe capable de déclencher une réponse immunitaire aux mécanismes anticancéreux, microbiens, virotiques, toxiques, allergiques. Certains auteurs pensent que la peau possède son propre système immunitaire (SIP), dont les cellules ont récemment été redéfinies (1987). Ce système immunitaire semble être phylogénétiquement plus ancien que le système immunitaire spécialisé, ce qui représente une ligne de défense supplémentaire, développée à la suite de l'impact entre la peau et l'environnement.

Les effecteurs de ce système sont représentés d'une part par les cellules immunocompétentes issues du sang, d'autre part par les cellules propres de la peau (cellule de Langerhans, par exemple).

Compétences immunitaires dans l'épiderme

- *La cellule de Langerhans (CL)*, longtemps considérée comme un mélanocyte ou cellule neuroectodermale modifiée, est actuellement classée dans la catégorie cellule immunitaire, variant leucocytaire, dérivée de cellules souches multipotentes, avec le rôle de *APC* (cellule présentatrice d'antigène). Des cellules immunitaires spécifiques, les lymphocytes B et T n'entrent en contact avec l'antigène en question qu'après son traitement et sa présentation par les cellules présentatrices de l'antigène (cellules APC).

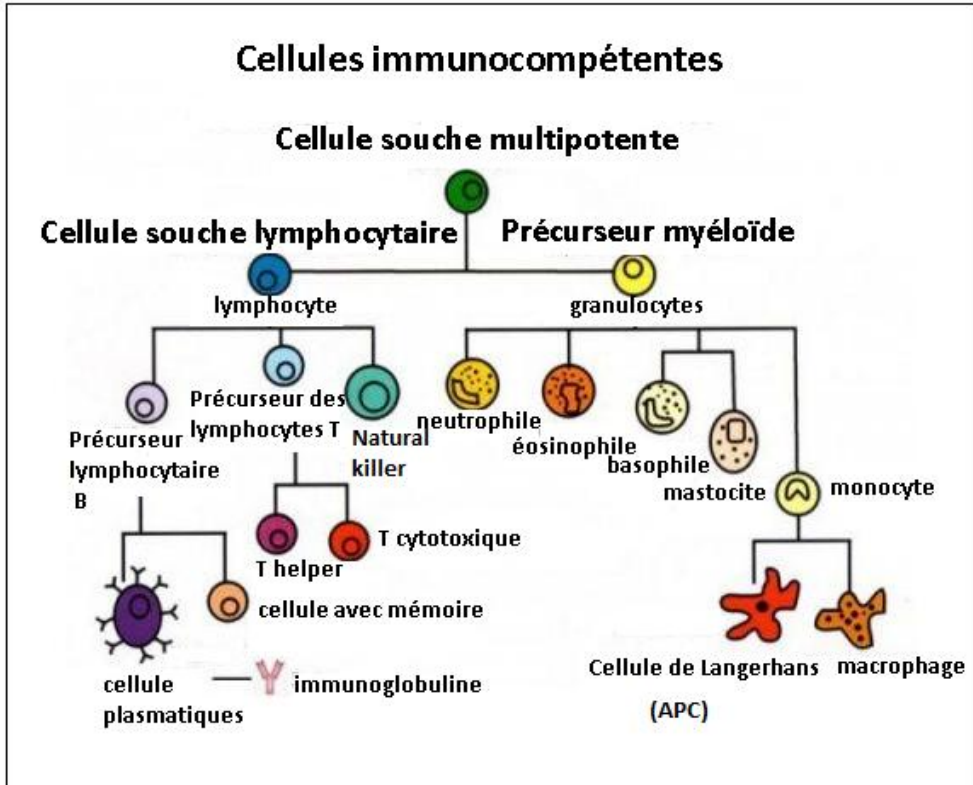


Fig. 39. Cellules efficaces de la réponse immunitaire

Histologiquement, il existe deux variantes de cellules de Langerhans:

- une variante située dans la couche épineuse, cellule riche en lysosomes et avec de nombreuses extensions cytoplasmiques,
- une variante située dans la couche basale, avec un cytoplasme plus dense, moins de lysosomes et une extension cytoplasmique plus pauvre.

La microscopie électronique a révélé l'aspect stellaire de la cellule, le noyau dense et les granulations spécifiques: *les granules de Birbeck*. Ces granulations sont des structures en forme de tige, d'environ 400 Å, mais leur rôle n'est pas encore défini. Le cycle cellulaire de CL est de 15 jours.

La cellule possède des récepteurs membranaires pour la fraction C3 du complément, pour la région Fc des IgG et IgE. Il présente des antigènes membranaires similaires à ceux des lymphocytes *T helper* (CD4 et CD6),

ainsi que certains antigènes du système majeurs d'histocompatibilité. La cellule a été comparée à un "piège immunologique" (N. Maier), capable de capturer des antigènes étrangers, de les traiter et de les présenter ensuite au lymphocyte. Par ce mécanisme, la cellule intervient dans la première ligne de défense immunitaire.

La cellule de Langerhans est également capable de libérer certaines cytokines, telles que les interleukines (IL-8 et IL-1). La CL peut être inhibé par:

- *le rayonnement gamma*, qui provoque une diminution numérique de CL,

- *le rayonnement UV*, qui diminue à la fois numériquement et fonctionnellement l'activité de la CL.

- **Les kératinocytes** sont impliqués dans la réaction immunitaire, par la synthèse spécifique de certaines cytokines:

- protéine TGF- α (*transforming growth factor – alpha*), substance structurellement et fonctionnellement similaire à l'EGF,

- IL-1 est une cytokine qui possède des propriétés antitumorales en activant les cellules NK (*natural killer*); en même temps, la substance a également un effet stimulant sur les lymphocytes T et B.

- IL-4 est un important activateur des lymphocytes B, mais aussi la substance joue un rôle dans le développement des lymphocytes T,

- IL-6 est un important stimulateur de la synthèse des immunoglobulines, en tant qu'activateur puissant des lymphocytes T et NK (*natural killer*),

- IL-8 a un effet anti-inflammatoire, mais aussi de communication inter-cellulaire dans divers processus pathologiques,

- IL-10 a des effets d'inhibition immunitaire, une tendance auto-limitante aux excès immunitaires. Dans le psoriasis, la thérapie à l'IL-10 est à l'étude.

Le kératinocyte activé est impliqué dans divers processus, tels que:

- régulation et migration des cellules inflammatoires (grâce à IL-1);
- cicatrisation avec réépithélialisation (IL-1, IL-6, TNF α);
- synthèse de protéines de la matrice extracellulaire (IL-1, TGF β).

Les kératinocytes activés, par leur sécrétion de cytokines et de facteurs chimiotactiques peuvent initier ou favoriser une accumulation de leucocytes dans la peau (réaction inflammatoire).

- **Les mélanocytes** produisent une série de substances dotées de compétences immunitaires (chimiokines).

Compétences immunitaires dans le derme

- **Les histiocytes.** Ce sont des cellules qui se transforment en macrophages. Ils se comportent comme des cellules APC, mais ils agissent également comme des phagocytes. Le macrophage est une cellule à fort potentiel sécrétoire pour certaines protéines impliquées dans l'inflammation:

- enzymes telles que: élastase, collagénase, enzymes lysosomales,
- lysozyme et fibronectine,
- interféron alfa et bêta,
- certaines composantes du complément (C2, C3, C4, C5),
- quelques interleukines: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10,
- les dérivés de l'acide arachidonique.

- **Les mastocytes.** Ce sont des cellules qui jouent un rôle dans les réactions immunologiques de type anaphylactique (réaction d'hypersensibilité de type 1), des cellules qui, par dégranulation, libèrent des médiateurs chimiques (histamine et sérotonine) et amplifient ainsi la réaction. L'intervention de ce mécanisme se produit si l'IgE est fixée sur le mastocyte.

- *Les fibroblastes* jouent plusieurs rôles dans la défense immunitaire:

- capacité de phagocytose, en particulier pour le collagène détruit,
- représente la principale source d'interféron-bêta (Interféron à rôle antiviral et antitumoral)
- ils produisent IL-1, IL-6 et IL-8.

En plus de toutes ces compétences cellulaires spécifiques, il existe certains facteurs conjoncturels favorables au système de défense immunitaire de la peau:

- l'existence de colonies de microorganismes saprophytes empêchant, de manière compétitive, le développement de bactéries pathogènes,
- la sécrétion de sueur acide, qui représente un environnement impropre au développement microbien,
- l'existence d'immunoglobulines de surface (IgG, IgA), libérées sur la peau par la sécrétion de sueur,
- la fibronectine du derme, grâce à sa capacité à capturer des cellules cibles et des antigènes étrangers.

Pathologie immunitaire cutanée

Toute perte d'équilibre entre les effecteurs de la réaction immunitaire peut entraîner différentes pathologies, certaines avec des manifestations cutanées.

L'excès de défense immunitaire génère des réactions d'hypersensibilité (allergies) et des maladies auto-immunes, lorsque le déficit de défense immunitaire (immunodéficience) est associé à des infections récurrentes (Fig. 40).

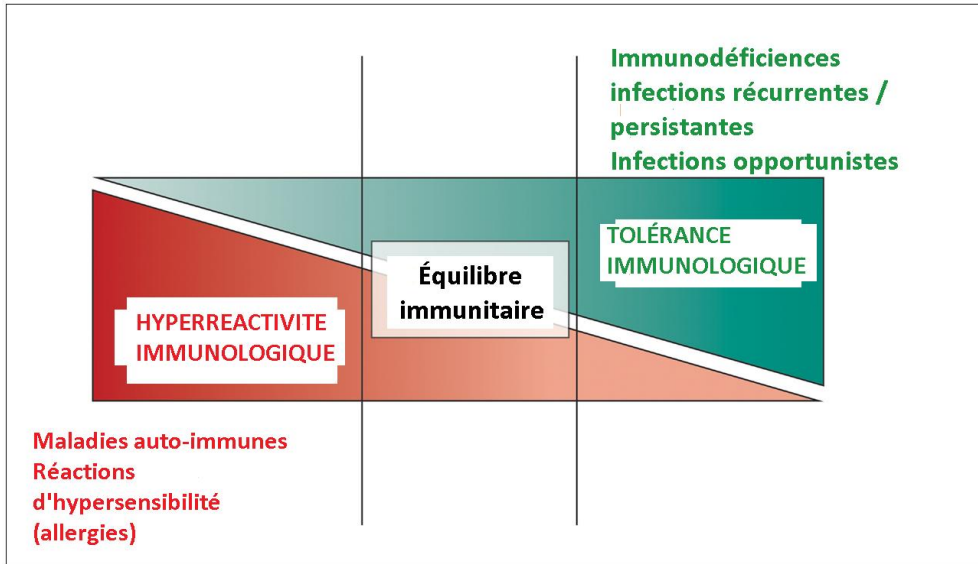


Fig. 40. Bilan immunitaire et sa pathologie (déficits et excès)

Déficits immunitaires qui provoquent des manifestations cutanées

Les diverses déficiences du système immunitaire se manifestent par des infections cutanées récurrentes (herpès, zona, candidose, mycoses diverses, infections bactériennes). Face à une infection cutanée répétée, au-delà de l'instauration d'un traitement antibiotique, il faudra corriger le déficit immunitaire.

Déficits immunitaires génétiques d'immunité non-spécifique:

- **Maladie granulomateuse chronique.** Le défaut génétique est rarement exprimé (1: 500.000 individus). La manifestation est l'apparition de granulomes sous-cutanés et systémiques, avec lymphocytes, macrophages, CL. L'agent pathogène communément incriminé est *Staphylococcus aureus*, mais certains germes gram-négatifs sont aussi présents. L'anomalie concerne la synthèse de la NADPH-oxydase, première enzyme d'une chaîne de réactions formant des métabolites de l'oxygène hautement réactifs, nécessaires au processus de phagocytose. Le défaut affecte donc le premier stade de la défense immunitaire, la phagocytose.

- **Défauts de certaines fractions de complément.** Le déficit génétique des fractions naissantes de la cascade du complément: C1q, C1r, C1s, C2 et C4 se manifeste par des déficiences immunitaires importantes et par des infections cutanées.

Déficits génétiques d'immunité spécifique:

- **Syndrome de George.** C'est une déficience en lymphocytes T associée à une absence congénitale du thymus. La maladie est également associée à d'autres carences: malformations cardiaques et absence de glandes parathyroïdes. Numériquement, les lymphocytes sont bien représentés, mais les lymphocytes T sont complètement absents.

- **Le déficit en IgA** est l'immunodéficiences primaire la plus répandue parmi celles rapportées en Europe. Il se manifeste cliniquement par de multiples infections répétées au niveau de la peau. Le défaut génétique peut avoir de nombreuses variantes, car il existe un code génétique différent pour chaque domaine de l'IgA.

- **La gammaglobulinémie liée au chromosome X** est également un déficit en synthèse d'immunoglobuline, cliniquement manifesté par une série d'infections répétées.

- **L'hypogammaglobulinémie transitoire** représente un déficit temporaire et transitoire (réversible) qui se manifeste immédiatement après la naissance. La capacité du nourrisson à synthétiser des immunoglobulines est diminuée. La maladie se guérit avec le temps, mais pendant la période de déficit, il y a un risque pour l'apparition des les infections répétées, cutanées et extra-cutanées.

Il existe également un certain nombre *d'immunodéficiences acquises*, plus ou moins transitoires. Ceux-ci comprennent:

- **Syndrome d'asthénie infectieuse chronique**, syndrome qui se développe après des infections vicrotiques graves (hépatite, virus Ebstein Barr) et qui affaiblit le système immunitaire,

- **Administration des médicaments** immunosuppresseurs,

- **Les processus cancéreux**, par suffocation des lignées cellulaires normales par les cellules cancéreuses, au sein de la moelle hématopoïétique,

- **Exposition à des rayonnements** ionisants, X ou radiations UV en excès,

- **Infection à VIH / sida.**

Excès immunitaire accompagné de manifestations cutanées

Réactions d'hypersensibilité

Réaction d'hypersensibilité de type I

L'hypersensibilité de type I est la réaction immunitaire la plus courante au niveau de la peau. Aussi appelée *allergie* ou *réaction anaphylactique*, elle peut prendre plusieurs formes cliniques cutanées: urticaire (de formes et d'étiologies diverses), ou œdème de Quinke.

- **Les facteurs favorables** de l'hypersensibilité de type I sont liés à la prédisposition génétique. Il existe une agrégation familiale de patients présentant des phénomènes anaphylactiques.

- **Les facteurs déterminants** sont les allergènes, plus précisément, ce sont des substances étrangères qui, pour la majorité de la population, ne sont pas des substances nocives, mais elles ont des capacités immunogènes pour les personnes prédisposées.

Les allergènes peuvent être:

- de contact: solvants, laine, lanoline, excipients dans les cosmétiques,
- pneumallogènes: acariens provenant de la poussière, du pollen, des moisissures, produits de la desquamation humaine et animale,
- facteurs alimentaires: œufs, produits laitiers, concombres, oranges, noix, chocolat, fraises, crustacés,
- le contact avec certaines plantes: ortie
- certains médicaments: aspirine, indométhacine, morphine, codéine, dextran.
- substances de contraste utilisées en radiologie,
- allergènes d'origine parasitaire: oxyurase, lamblia.

- **Les facteurs précipitants**. Certains facteurs environnementaux exacerbent les phénomènes allergiques: grossesse, cycle menstruel, agents infectieux, rayonnement solaire.

Le mécanisme d'action

Lors du *premier contact antigène - anticorps*, il se produit une synthèse d'anticorps spécifiques de la classe des IgE. Le processus est stimulé par l'IL-4, libérée par le lymphocyte T *helper*. Ces anticorps se fixeront à la membrane des mastocytes.

Lors du *deuxième contact antigène - anticorps*, l'allergène se fixe à l'extrémité Fab de l'IgE, déjà attaché aux mastocytes. Suite à cette interaction, une dégranulation mastocytaire se produit, avec libération de médiateurs primaires de la réaction anaphylactique. Ces médiateurs chimiques comprennent principalement l'histamine, la substance responsable de la sensation de démangeaison, qui se produira. Dans la séquence suivante, les médiateurs secondaires de la réaction anaphylactique seront synthétisés et libérés: lécotriènes B4, C4 et D4, prostaglandines, thromboxanes et certaines cytokines (IL-4, IL-5).

La manifestation la plus fréquente est l'urticaire, exprimée cliniquement par des papules à démangeaisons intenses, à caractère transitoire. Il existe également des manifestations urticariennes particulières: urticaire cholinergique (par de grandes variations de température), urticaire au froid, urticaire actinique (en cas d'exposition au soleil).

Réaction d'hypersensibilité de type II

La cytotoxicité dépendante des anticorps est présente en pathologie dermatologique uniquement lors de maladies auto-immunes telles que le *pemphigus bulleuse*. Les immunoglobulines impliquées sont des IgG et des IgM, provenant des lymphocytes de l'espace intercellulaire du derme. La participation du complément est obligatoire, en particulier la formation du complexe cytotoxique C₅₆₇₈₉. L'antigène à détruire est un antigène endogène (le mécanisme génère un phénomène auto-immun), à savoir desmogleins des structures d'adhésion du kératinocyte basal.

Dans cette situation, une protéine de liaison de la jonction dermo-épidermique sera détruite, un clivage dermo-épidermique se produira et son remplissage avec du transsudat de plasma générera la lésion en forme de bulle.

Réaction d'hypersensibilité de type III

La réaction avec les *complexes immuns circulants* est présente dans la pathologie dermatologique uniquement dans les collagénoses (maladies du collagène), comme le lupus érythémateux et la sclérodermie

Réaction d'hypersensibilité de type IV

La réaction d'hypersensibilité de type retardée est le mécanisme pathogène de la *dermatite de contact (eczéma de contact)*, ainsi que de certaines réactions de photo-sensibilisation. Le processus se fait par l'intermédiaire de lymphocytes T cytotoxiques, qui libèrent des lymphokines, agissant sur la cellule cible. Dans la première séquence, l'antigène atteint la peau est traité par une cellule APC, qui déclenche la réponse immunitaire en libérant de l'IL-1. L'antigène est en outre présenté au lymphocyte *T helper*, qui libère l'IL-2.

En conséquence, les lymphocytes sont spécifiquement sensibilisés pour proliférer et pour sécréter des cytokines (IL-2, interféron gamma), substances chimiques qui ont un effet destructeur sur les cellules cibles.

Les antigènes déclencheurs de la dermatite de contact peuvent être:

- médicamenteuse:

- agents antiseptiques,
- antibiotiques: pénicilline, streptomycine, sulfamide, néomycine,
- la xyline et la xylocaïne,
- additifs: propylène glycol, lanoline, certains colorants.

- végétale:

- composants de la famille des Astéracées, mais aussi lierre, vanille, lavande,
- légumes: oignon, ail, tomates,
- fruits: agrumes.

- matériaux industriels:

- caoutchouc,
- colles synthétiques.

- produits cosmétiques:

- des colorants pour les cheveux,
- des parfums.

Maladies auto-immunes cutanées

La perte de tolérance envers ses propres structures, avec la production d'auto-anticorps dirigés contre elles est le mécanisme fondamental des maladies auto-immunes.

Prédisposition du terrain génétique. Il existe une certaine agrégation familiale pour les maladies auto-immunes, sans aucune certitude liée à un gène impliqué. De plus, une certaine configuration HLA (système majeur d'histocompatibilité) plus courante dans certaines maladies auto-immunes, peut être mise en évidence:

- Psoriasis arthropathique : HLA B 27,
- Dermatomyosite : HLA B14,
- LES (lupus érythémateux systémique) : HLA B8.

Certains déficits génétiques du complément peuvent également être corrélés à l'immunogénétique des maladies auto-immunes:

- Déficit en fraction C2 est associé à une dermatomyosite,
- Déficit en fractions C4 est associé à LES.

Cependant, on ne sait toujours pas si le déficit en complément génère le terrain prédisposant ou, inversement, les maladies auto-immunes épuisent certaines fractions du complément.

Le mécanisme général de production est commun à d'autres maladies auto-immunes et les processus jouent un rôle important sont:

- ***Production d'autoanticorps contre leurs propres structures***, telles que:

- anti-collagène, dans certains collagénoses,
- anti-nucléolaire, dans LES,
- anti-desmogleine, dans le pemphigus bulleux.

- ***Une altération de la structure molleculaire*** due à une exposition aux radiations UV. Un petit changement dans la structure spatiale d'une molécule fera que cette substance endogène (de l'organisme) ne sera plus reconnue par le système immunitaire comme une molécule SELF (appartenant à cet organisme). Par conséquent, le corps fabriquera des anticorps contre cette substance perçue comme une molécule étrangère.

- ***Les facteurs précipitants*** pouvant déclenché des mécanismes auto-immuns sont:

- les rayons UV, car ils stimulent la libération excessive de cytokines épidermiques et dermiques,
- facteurs viraux et microbiens, car ils peuvent déclencher des réactions antigéniques croisées,
- facteurs hormonaux: la grossesse et le cycle menstruel aggravent considérablement les manifestations de LES,
- le stress psychique aggrave certaines maladies auto-immunes, telles que le vitiligo, le psoriasis, le LED.

Vieillessement cutané

Mécanismes du vieillissement cutané. Vieillessement cutané intrinsèque, vieillissement cutané extrinsèque.

Le vieillissement de la peau est un processus multifactoriel qui se déroule dans une certaine mesure de manière concomitante: (1) le vieillissement chronologique appelé et intrinsèque, qui se répercute sur l'ensemble du tégument et (2) le vieillissement induit par l'environnement (extrinsèque), lié en premier lieu aux effets néfastes du rayonnement UV (photo-vieillessement), mais il est également causé par la pollution, le stress, le tabagisme, la chaleur.

Le vieillissement chronologique concerne les modifications : (1) histologiques, (2) biochimiques et (3) cliniques induites par le vieillissement. Deux théories expliquent leur émergence et leur développement dans le temps: *le vieillissement cellulaire déterminé génétiquement* et *la théorie des radicaux libres*.

Il existe d'autres facteurs d'accélération du vieillissement cellulaire, tels que la *glycation des protéines*, *une diminution de la capacité de défense immunologique* en vieillissant, des *anomalies neuro-endocriniennes associées* à un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire (horloge dysfonctionnelle), *des modifications de divers organes* et *une dépression oestrogénique* pendant la ménopause.

Vieillessement cutané chronoinduite (intrinsèque)

La théorie du vieillissement génétiquement programmé

Modifications de l'ADN.

Le vieillissement chronologique peut être considéré comme un phénomène génétique programmé (dicté par l'horloge biologique). Chaque espèce a une construction d'ADN spécifique, capable de déterminer l'espérance de vie et la longévité.

Dans ce contexte, on peut affirmer que l'espèce humaine a une espérance de vie d'un peu plus de 100 ans, voire 120 ans. (fig.41)

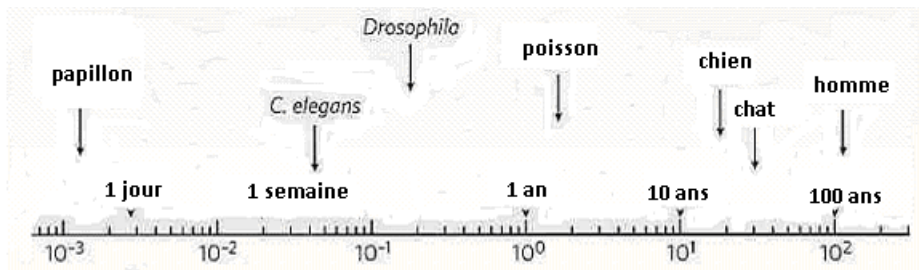


Fig. 41. L'espérance de vie est une caractéristique d'une espèce, déterminée génétiquement

Outre ce déterminisme d'espèce, des mutations supplémentaires, des erreurs moléculaires répétitives, des pertes de télomères (la perte de télomères est en moyenne de 15 à 20 pb/an) et des anomalies de la transcription (accumulation d'erreurs lors de la synthèse des protéines) sont également observés au cours de la vie. Tous sont capables de détourner le corps de la programmation biologique.

Les pertes de télomères semblent être la dernière théorie de la longévité et de la mort. Selon cette théorie, les cycles de réplication cellulaire ne peuvent être infinis, mais avoir une valeur finie. Ce fait peut être démontré dans des cultures cellulaires. À chaque nouvelle division cellulaire, les fractions des télomères chromosomiques sont perdues, jusqu'à ce que leur perte totale provoque l'arrêt des divisions cellulaires (Fig. 42).

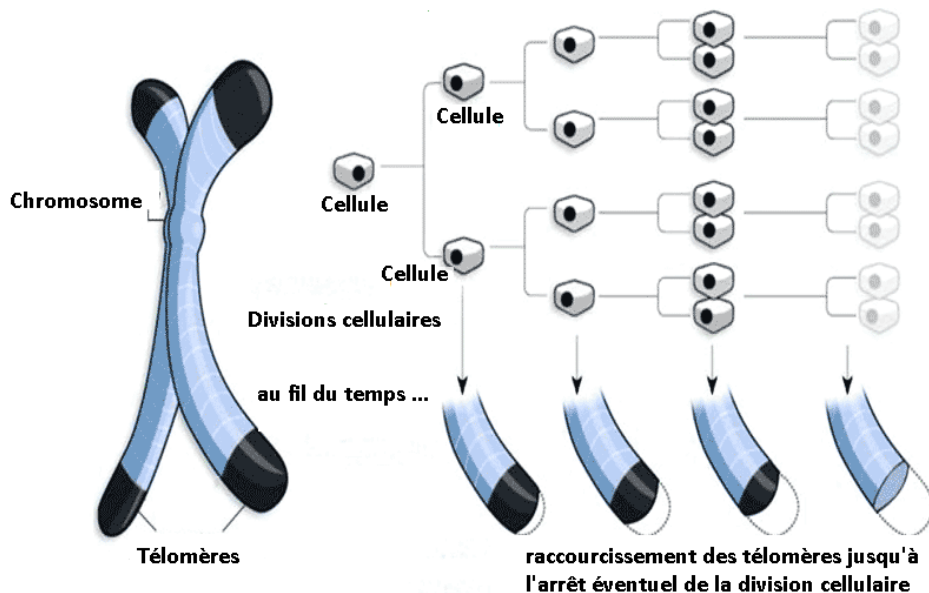


Fig. 42. Pertes télomériques - un mécanisme pour arrêter les divisions cellulaires

Un autre dysfonctionnement cellulaire qui progresse avec l'âge est l'activité mitochondriale, celle capable de générer de l'ATP. En vieillissant, la capacité de renouvellement de l'ATP diminue.

Outre la perte d'informations sur le génome et la diminution de la capacité de division cellulaire, il existe également une variation de la morphologie cellulaire (différenciation), une diminution de la capacité de biosynthèse des protéines dans le vieillissement de la peau.

Facteurs enzymatiques du vieillissement chronologique

Au cours du vieillissement chronologique, il existe un déséquilibre entre deux paramètres clés du métabolisme cutané: (1) la synthèse des macromolécules à partir de la matrice extracellulaire et (2) les inhibiteurs enzymatiques de ce processus. Cette théorie du vieillissement peut être démontrée *in vitro* sur des cultures de fibroblastes.

Ainsi, l'expression d'enzymes destructrices de type MMP (métalloprotéinases matricielles) est augmentée au cours du vieillissement chronologique. Cela entraîne une dégradation plus rapide des fibres de collagène dermique.

Théorie des radicaux libres

La génération spontanée de radicaux libres au cours du vieillissement chronologique permet d'expliquer les modifications observées au niveau de la peau. Les radicaux libres d'oxygène sont générés en petites quantités de manière continue au cours du métabolisme oxydatif normal (réduction de l'oxygène dans la chaîne respiratoire mitochondriale). Il existe également d'autres mécanismes responsables de la formation de radicaux libres d'oxygène: l'activation de la NADPH-oxydase par des leucocytes polymorphonucléaires et des macrophages, qui confèrent à ces cellules la capacité bactéricide et phagocytaire.

En raison de leur grande instabilité, les radicaux libres déclenchent des réactions en chaîne.

Les radicaux libres d'oxygène exercent une activité pro-inflammatoire, qui interfère avec le vieillissement chronologique. Nous parlons ainsi de la théorie du vieillissement d'origine inflammatoire.

Cibles des radicaux libres

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

a) *Les protéines ayant des groupes sulfuriques ou un caractère insaturé* sont très sensibles aux attaques radicales. Les conséquences au niveau de la peau sont nombreuses: dépolymérisation du collagène et élastine et enfin, la génération de produits toxiques et formation d'agrégats de protéines.

b) *Les membranes cellulaires et subcellulaires, riches en lipides polyinsaturés* et en acides gras, constituent une deuxième cible de l'attaque radicalique. Cela entraîne une perte d'intégrité et de fonctionnalité de la membrane cellulaire. La lipidopéroxydation est responsable de la formation de nouveaux radicaux libres, déclenchant la cascade de l'acide arachidonique et du catabolisme des bases puriniques. À long terme, l'oxydation des acides gras membranaires est responsable de la formation et de l'accumulation de pigments de lipofuscine au cours du processus de vieillissement. Ces

pigments sont mis en évidence dans divers tissus et organes: cerveau, cœur, muscle, peau et peuvent constituer un marqueur tissulaire de la sénescence tissulaire.

c) *L'ADN* est le troisième cible importante du stress oxydatif. Le processus normal de réplication est modifié et, si d'autres mutations se produisent, une apoptose abusive ou un cancer peuvent survenir. L'ADN mitochondrial est extrêmement sensible et de multiples agressions conduisent à une diminution spectaculaire de l'énergie cellulaire.

La génération de radicaux libres d'oxygène au niveau de la peau est un phénomène qui s'accroît avec le vieillissement, car au fil du temps, le bagage antioxydant du corps (*superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase*) diminue.

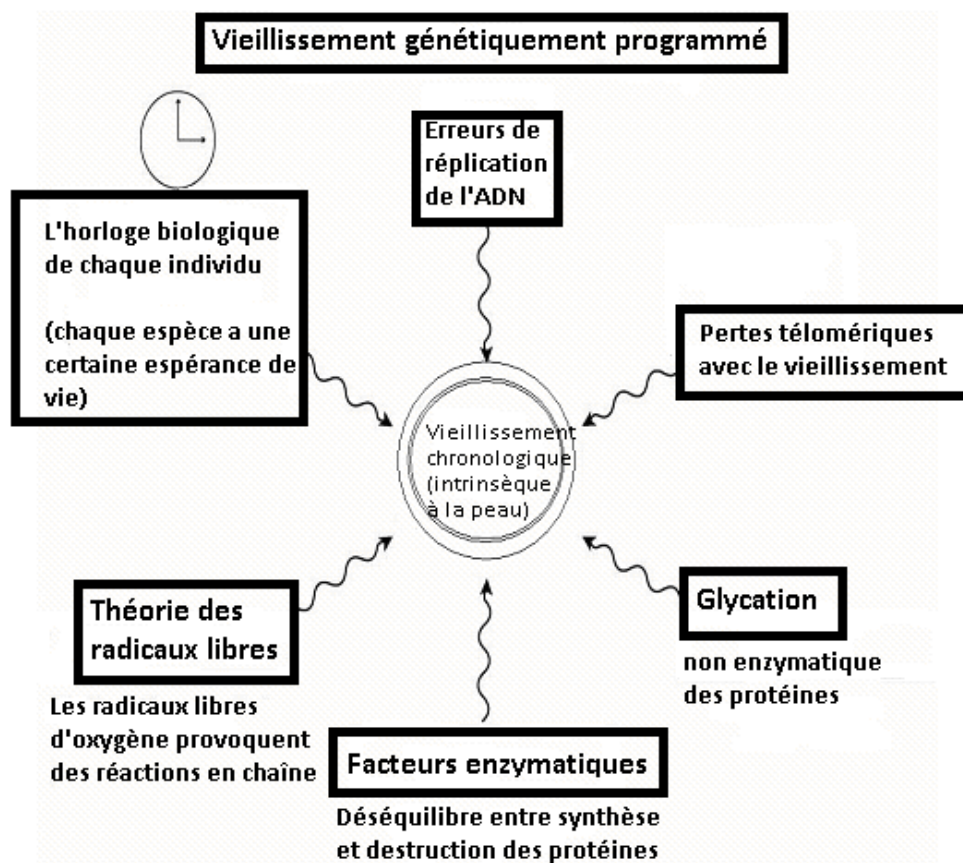


Fig. 43. Mécanismes qui contribuent au vieillissement cutané intrinsèque

Glycation non-enzymatique de protéines

L'une des théories qui tente d'expliquer le processus de vieillissement chronologique est la glycation non-enzymatique des protéines. Ce phénomène est spontané, irréversible et cumulatif. (fig. 44). Cela peut affecter toutes les protéines du corps, mais pour le vieillissement cutané, la protéine la plus impliquée est le collagène.

La glycation d'une protéine (également appelée *réaction de Maillard*) se termine par la formation de liaisons croisées stables et irréversibles (produits finaux de glycation avancée). Dans la peau, les protéines impliquées sont les protéoglycanes, l'élastine, mais surtout le collagène, qui est la principale protéine du derme. La conséquence de ce processus est la rigidification de ces protéines, la perte d'élasticité, mais aussi la désorganisation de l'architecture du derme. Il est à noter que toute structure protéique peut être affectée: enzymes, facteurs de croissance, récepteurs cellulaires.

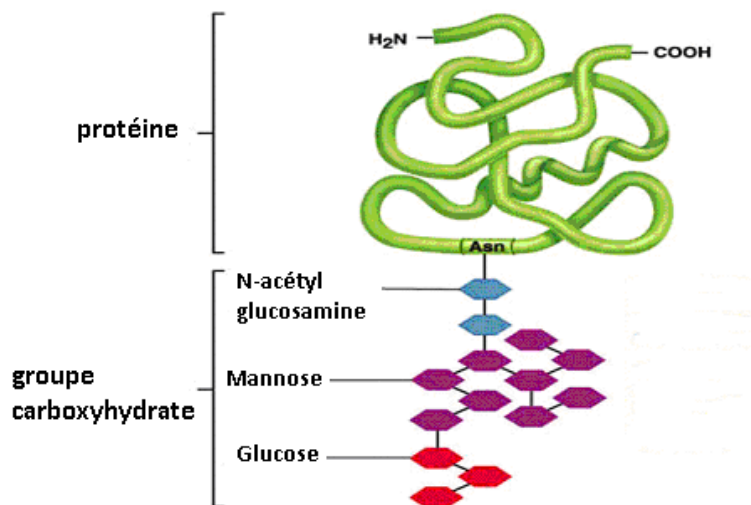


Fig.44. Glycation des protéines

Remarquable que ces phénomènes: glycation et stress oxydatif peuvent interagir dans le processus de vieillissement. Les molécules glyquées peuvent devenir des sous-produits de radicaux.

Mécanismes du vieillissement général réfléchis sur l'organe cutané

Certains mécanismes du vieillissement général affectent directement la peau. Ces mécanismes sont les suivants:

- *l'installation de la ménopause chez la femme et du déclin androgénique chez l'homme*, ce qui entraînera une diminution drastique de la stimulation des organes hormono-dépendants. Dans ce contexte, une atrophie musculaire (sarcopénie chez une personne âgée), un *rapport anabolisme / catabolisme* en faveur du catabolisme peuvent se produire, ainsi qu'une perte de trophicité cutanée (par la diminution de la sécrétion sébacée).

- *perte de contrôle réglementaire pour les cycles cellulaires*. Le taux de renouvellement cellulaire devient plus lent; le phénomène d'apoptose aberrante et abusive se produit dans la plupart des organes, entraînant des dépopulations cellulaires dans divers organes.

- *divisions cellulaires aberrantes*,

- *bilan de synthèse négatif des protéines et des glycoprotéines*. Le taux de dégradation dépasse le taux de synthèse dans le cas du collagène, des glycosaminoglycanes, des structures de défense, des immunoglobulines, de divers facteurs de croissance et du bagage enzymatique antioxydant. Cela affectera les propres barrières de protection de la peau.

- *glycation (réaction de Mailand ou glycation non-enzymatique)*. Les résidus de type glucose seront liés de manière non-enzymatique aux macromolécules de protéines. Ainsi, le collagène dermique ainsi que le collagène des parois vasculaires devient rigide.

- *la diminution de la quantité totale d'eau dans le corps* affectera également l'organe cutané, qui est de toute façon l'organe le plus exposé à la déshydratation.

Changements histologiques

Outre ces processus qui affectent le corps dans son ensemble, il existe des processus irréversibles qui se déroulent dans la peau :

- *la perte de protection conférée par la sécrétion sébacée*, par la diminution de la stimulation androgénique des sébocytes. Ce processus conduira à une déshydratation marquée et une desquamation de la peau.

- *le taux de division cellulaire des kératinocytes ralentit*, ce qui provoquera une atrophie épidermique.

- *détérioration quantitative et qualitative du collagène* et de l'élastine dans le derme. Le collagène souffre non seulement quantitativement, par un bilan négatif de sa synthèse, mais aussi qualitativement, par des mécanismes complexes:

- *une déshydratation globale* dans le derme entraîne la perte de groupes -OH de la structure du collagène; ainsi, de plus en plus de résidus d'acides aminés vont former d'autres liaisons spatiales, généralement des liaisons hydrogène, qui contribueront à la rigidification du collagène,
- *glycation de collagène*
- *une diminution du collagène de type III (fœtal)* plus élastique, avec ensuite une prédominance du collagène de type I (adulte), plus rigide.

La détérioration du réseau de collagène et la perte de propriétés élastiques dues à l'élastine sont les causes les plus importantes de l'apparition de la laxité tissulaire dans le derme et de la formation ultérieure de rides.

- *perte importante de glycosaminoglycanes* (en particulier d'acide hyaluronique) dans le derme. C'est l'un des changements les plus importants dans la fonctionnalité du derme et de la peau en général. La modification est provoquée par le bilan négatif des synthèses dans les fibroblastes et a pour effet la déshydratation massive du derme. En conséquence, le derme s'amincit et les rides deviennent plus visibles.

- *la fonction de la défense immunitaire est réduite* en raison de la lenteur du rythme de synthèse des immunoglobulines et de l'interféron par les fibroblastes et de la dépopulation des cellules de Langerhans.

- **le système capillaire dermique devient plus rigide** en perdant du collagène des parois capillaires. C'est le point de départ pour l'installation de la cupérose.

- **altérations de la fonction mélanocytaire**, avec dépigmentation des cheveux. Paradoxalement, le vieillissement de la peau peut également présenter une hyperpigmentation (les taches de hyper-pigmentation sénile).

- **diminution de la capacité de synthèse de la vitamine D et des rétinoïdes naturels**, dans l'hypoderme, à partir de leurs précurseurs. Un déficit de synthèse de ces vitamines aura des conséquences cliniques à la fois sur la peau et sur l'ensemble de l'organisme humain.

Ces phénomènes histologiques spécifiques au vieillissement cutané sont illustrés dans la figure ci-dessous.

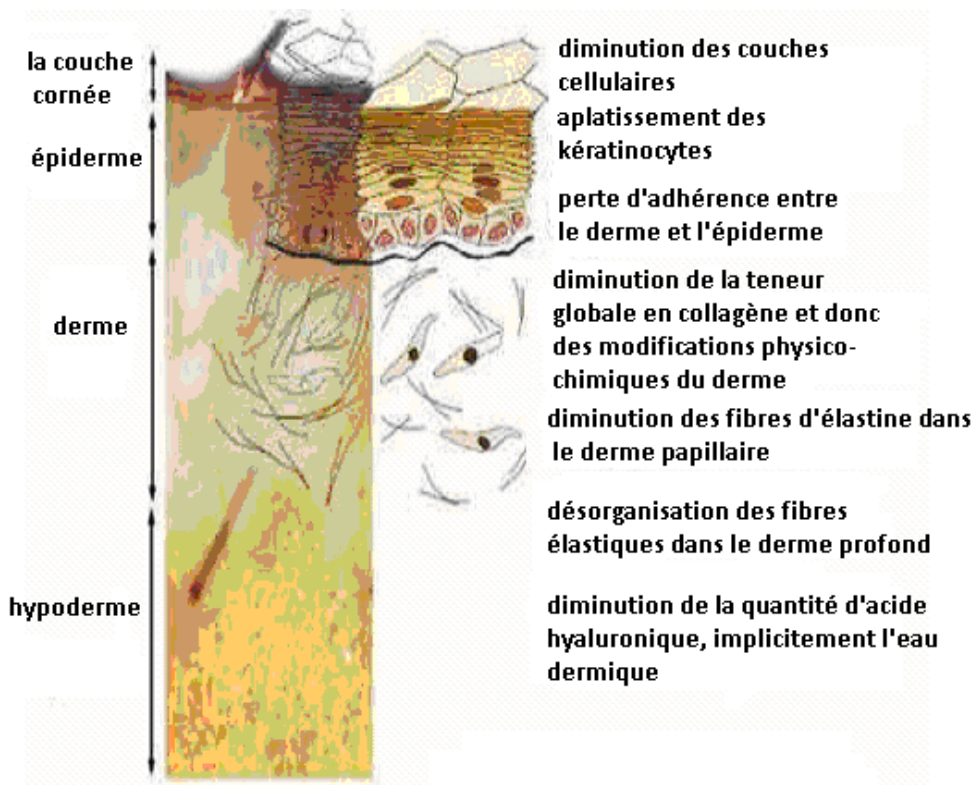


Fig. 45. *Changements histologiques de l'épiderme et du derme au cours du processus de vieillissement*

La relation entre le vieillissement corporel et le vieillissement cutané

La plupart des mécanismes biologiques qui induisent le vieillissement général du corps déclenchent également des changements au niveau tégumentaire. En effet, l'organe cutané est un miroir qui reflète des phénomènes biologiques du corps entier. Dans ce qui suit, seront présentés les phénomènes de vieillissement général ayant un effet cutané.

Tableau.6. Les phénomènes de vieillissement général et leurs conséquences au niveau tégumentaire

Phénomènes de vieillissement généraux	Conséquence cutanée
Sénescence cellulaire avec pertes télomériques	Kératinocytes et fibrocytes sénescents avec une activité et une viabilité réduites. Guérison retardée.
Diminution numérique des cellules souches et de celles ayant un potentiel de division.	Atrophie cutanée
Production de radicaux libres toxiques	Risque de cancérogenèse cutanée.
Glycation des protéines	Rigidification du collagène, perte d'élasticité de la peau
Modification de l'horloge biologique	Rythme cellulaire et de synthèse diminués (collagène, élastine, acide hyaluronique, céramides, immunoglobulines, cytokines, facteurs de croissance)
Diminution de la sécrétion d'œstrogène	Ralentissement de taux de division des kératinocytes
Diminution de la sécrétion d'androgènes	Dépression de la sécrétion sébacée, qui conduit à la déshydratation de la peau.
Augmentation de la sécrétion de cortisol	L'insomnie diminue la durée des heures de sommeil (l'augmentation de l'état de veille). Le cortisol inhibe la production de collagène (de synthèse des protéines en général), le cortisol étant une hormone catabolique pour les protéines.
Perte de la sensation de soif	Déshydratation de la peau
Sarcopénie	Il affaiblit la masse musculaire du visage, les rides de gravitation sont favorisées.
Perte de goût et perte d'appétit	Hypoderme réduit et rides plus prononcées
Édentation	Altération de l'occlusion de la cavité buccale et accentuation du sillon naso-genian.

Cependant, certains changements cutanés ont également des conséquences systémiques et d'ici, le cercle vicieux des dysfonctionnements spécifiques à l'âge est donc fermé (tableau 7).

Tableau 7 Changements systémiques avec le teint

Modification de la peau en vieillissement	Conséquence systémique (dans tout le corps)
Diminution de la vitamine D (hypoderme)	Épuisement de la vitamine D dans le corps et d'ici le début de l'ostéoporose
Diminution du dépôt d'acide rétinoïque dans la peau	Hypovitaminose A
Diminution des compétences immunitaires au niveau de la peau	Infections récurrentes avec un possible effet systémique (la peau est porte d'entrée pour les microorganismes)
Insuffisance des glandes sudoripares	Troubles de la thermolyse en tant qu'élément de la thermorégulation
Épuisement des systèmes enzymatiques antioxydants de la peau	Risque cancérogène
Diminution de l'épaisseur de l'hypoderme	Intolérance au froid
Rides d'aspect inesthétique	Diminution de la confiance en soi et de l'estime de soi

Viellissement cutané extrinsèque

Le vieillissement extrinsèque est causé par des facteurs externes, notamment les rayons UV, la pollution, le tabagisme, le stress, c'est-à-dire des facteurs agressifs qui génèrent des radicaux libres toxiques. De toutes les causes, la plus importante est le rayonnement UV, qui produit un photo-vieillissement. Pour cette raison, dans certains traités de dermatologie, le signe de l'égalité entre le vieillissement extrinsèque et le photo-vieillissement est placé. Le rayonnement ultraviolet est le principal déterminant du vieillissement extrinsèque de la peau. Son mécanisme d'action est double: soit par action directe sur l'ADN cellulaire (le principal mode d'action des UVB) soit indirectement, par les espèces actives d'oxygène (le principal mode d'action des UVA).

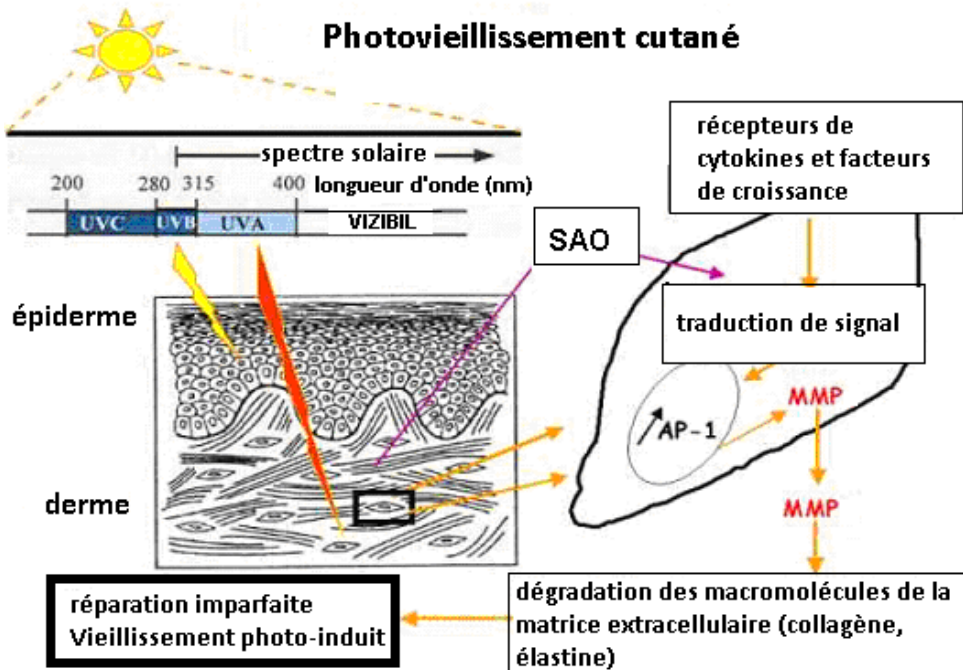


Fig. 46. Vieillessement de la peau: un diagramme

Le vieillissement cutané photo-induite présente certaines caractéristiques cliniques communes avec le vieillissement chronologique, mais il existe également de nombreuses différences notables (Tableau 8).

Tableau 8 Comparaison entre le chrono- et le photo-vieillessement

Caractéristique analysée	Vieillessement chronologique	Photo-vieillessement
Région anatomique affectée	Régions faciales affectées par la musculature d'expression involontaire	Régions plus exposées au soleil (visage, décolleté, <i>région externe des avant-bras</i>)
Aspect clinique prédominant	Perte d'élasticité, rides d'expression	Les rides, généralement profondes. La peau est hypertrophiée
Surface cutanée	Le cadrilaj tégumentaire normal est maintenu	La surface cutanée devient progressivement rugueuse
Degré d'hydratation	Déshydratation	Déshydratation
Sécrétion sébacée	commence à la puberté, mais diminue avec le vieillissement	commence à la puberté, mais diminue avec le vieillissement
Taux de prolifération cellulaire	<i>Moins que normal (atrophie épidermique)</i> visible et très emblématique: <i>région interne des avant-bras</i>	<i>Parfois plus élevé que la normale (risque de prolifération maligne)</i>
Jonction dermique-épidermique	Épaississement modeste de la <i>lamina densa</i>	Épaississement excessif de la <i>lamina densa</i>
Elastine dans le derme	Perte de fibres élastiques	Perte marquée de fibres élastiques
Collagène dans le derme	Perturbation modérée du réseau de collagène	Perturbation excessive du réseau de collagène
Micro-vascularisation	Architecture normale	Dépôt de matériau dans les parois capillaires
Cellules inflammatoires	Il n'y a aucun signe d'inflammation	Des infiltrats lymphocytaires perivenulaires existent.

Viellissement cutané induit par le tabac

Les effets indésirables du tabagisme sur les vaisseaux sanguins et les poumons sont connus et acceptés à l'unanimité. En revanche, les effets sur la peau ont été décrits relativement récemment. Cependant, les changements induits par le tabagisme sont associés à ceux induits par l'âge et à ceux induits par les radiations UV, ce qui explique pourquoi il est difficile de distinguer les signes cliniques strictement générés par le tabagisme.

Le tabagisme peut endommager les structures cutanées, en ce sens qu'il induit des phénomènes tels que le *viellissement précoce*, par divers mécanismes, notamment les suivants:

- diminution du débit sanguin capillaire, ce qui limite l'apport en nutriments (glucose, oxygène),
- augmentation de la libération d'enzymes de type MMP, capables de détruire le réseau de collagène du derme,
- diminution des dépôts de vitamine A dans la peau,
- réduction de l'absorption de la vitamine C, implicite de la capacité antioxydante
- induction de radicaux libres toxiques.

En plus du vieillissement prématuré, le tabagisme favorise l'apparition d'autres troubles de la peau: réduction de la capacité de guérison des plaies, carcinome épidermoïde, mélanome, acné, psoriasis, alopecie.

Les signes cliniques du vieillissement cutané causé par le tabagisme sont:

- diminution du tonus et de l'élasticité de la peau,
- taches d'hyperchromie
- rides spécifiques:
 - induite par l'altération du réseau de collagène (par la libération excessive d'enzymes de type MMP),
 - favorisé par l'expression faciale spécifique du fumeur (autour de la bouche).

Ces changements sont proportionnels à la quantité de tabac consommée. Les femmes sont plus sensibles que les hommes. Les sujets présentant les phototypes cutanés V et VI sont moins affectés par le vieillissement induit par le tabagisme, car le facteur cumulatif induit par les radiations UV n'apparaît pas (la mélanine étant protectrice).

Vieillissement cutané induit par la chaleur

La chaleur est une forme d'énergie pouvant être transmise de différentes manières: contact direct (conduction), courants de circulation (convection) ou rayonnement infrarouge émis par un corps chauffé. Quelle que soit la forme d'émission, le résultat est le même: élévation de la température. La peau humaine est exposée quotidiennement aux rayons infrarouges.

Une étude récente montre que la température de la peau humaine mesurée à l'intérieur du derme à l'aide d'un thermomètre est de 40°C à 43°C à midi en été, après une exposition de 15 à 20 minutes au soleil. Une exposition prolongée à une source de chaleur peut induire des modifications biochimiques de la peau, parfois similaires à celles induites par l'exposition au soleil. Le principal changement induit par la chaleur serait l'hyperplasie des fibres élastiques (élastose), mais aussi la dégénérescence des fibres de collagène. Chez les animaux de laboratoire, la principale modification induite par le rayonnement infrarouge est l'élastose.

Cliniquement, on a observé un vieillissement cutané induit par la chaleur chez les boulangers dont les mains sont exposées à la chaleur des fours, mais également chez les verriers qui exposent leur visage à des températures élevées. Les mécanismes exacts par lesquels le vieillissement thermique se développe ne sont pas exactement clairs. Le choc thermique induit un certain nombre de protéines de choc. En plus de leur rôle compensateur dans le choc, ces protéines peuvent également jouer un rôle dans l'augmentation de l'expression des *collagénases* (enzymes de type MMP). Dans les cultures de fibroblastes, le choc thermique induit l'augmentation de la quantité d'enzymes MMP-1 et MMP-3, capables de dégrader la matrice protéique (principalement le collagène). En outre, le choc thermique libère également de l'IL-6, qui induit à nouveau une libération des enzymes MMP (notamment MMP-1).

Expérimentalement, chez des souris sans poils, une exposition chronique au rayonnement infrarouge produit un élastose similaire à celle observée à cause des radiations UV. La chaleur est un facteur aggravant et accélérateur des lésions induites par les rayons UV. Plus l'exposition à la chaleur est longue, plus l'élastose (dans le derme profond) est prononcé. Certaines données récentes indiquent également que l'exposition thermique pourrait générer une angiogenèse (l'apparition de la cupérose).

Viellissement de différents types de peau

Des études récentes montrent qu'il existe des différences évidentes dans le taux de vieillissement des divers phototypes humains.

Sans aucun doute, le vieillissement le plus lent serait celui des Asiatiques. Dans une étude récente publiée par S. Nouveau-Richard (L'Oréal Recherche) en collaboration avec Z. Yang (Université médicale de Suzhou, Suzhou, Chine), il est indiqué que, bien que l'ordre dans lequel les rides se forment est le même, il existe un délai moyen de 10 ans pour la population Asiatique, comparée à la population Européenne. L'étude a été réalisée pour des échantillons de population dans des conditions environnementales relativement identiques (pollution).

Les auteurs se réfèrent également à d'autres études d'auteurs japonais, qui confirment cette évidence.

Le même type d'études montre également que la population Afro-américaine a un taux de vieillissement cutané moyen (plus rapide que celui des Asiatiques, mais plus lent que celui des Européens).

Les explications possibles de ces différences ne sont pas très claires, mais il y a une opinion sur le facteur alimentaire: le régime alimentaire des Asiatiques (au soja).

Cosmétiques actif anti-âge

Substances cosmétiques actives régénérant l'épiderme.

Substances actives hydratantes pour la peau.

Cosmétiques formateurs de collagène.

Les peptides *Botox-like*

1. Régénérateurs épidermiques

Le présent chapitre classe les molécules actives en fonction de leur cible d'action, dans les liens pathogènes du processus de vieillissement. Dans cette logique, les premières substances présentées sont celles de type régénératif de l'épiderme. Comme la montre le chapitre consacré à l'étude de l'épiderme, cette couche de peau présente un cycle de renouvellement cellulaire réalisé grâce aux kératinocytes actifs de la couche basale. Avec le vieillissement, les cellules basales perdent leurs performances mitotiques, il est donc nécessaire d'apporter des substances qui stimulent à nouveau la division cellulaire.

Ces substances actives sont des stimulants physiologiques: EGF, des œstrogènes, ou certains composés végétaux dotés de capacités de stimulation de l'horloge biologique des cellules basales. Dans le même temps, il existe également des procédures de médecine esthétique capables de produire une régénération en réponse compensatoire à une blessure (dommage contrôlé). Cette dernière catégorie comprend les peelings chimiques et la microdermabrasion.

L'EGF (facteur de croissance épidermique)

L'EGF (facteur de croissance épidermique ou *epidermal growth factor*, en anglais) est une petite molécule mitogénique impliquée dans des mécanismes tels que la croissance cellulaire, la cicatrisation des blessures, mais également l'oncogenèse. En se liant à son récepteur (EGF-R) cellulaire, puis l'EGF joue un rôle important dans la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaires. Il s'agit d'un polypeptide avec une faible poids moléculaire, composé de 53 résidus d'acides aminés, contenant trois ponts bisulphurique.

La molécule EGF a marqué l'histoire dans le domaine de la recherche médicale. Cette protéine a d'abord été purifiée à partir des glandes sous-maxillaires de souris, mais a ensuite été également révélée dans des tissus humains, à la fois dans la glande sous-maxillaire et dans la glande parotide. (Rita Montalcini).

Propriétés de l'EGF. L'une des propriétés les plus connues de l'EGF est la *stimulation de la division cellulaire*, ce qui le rend très utile pour guérir les blessures et les brûlures de la peau. L'EGF contribue également à la croissance et à la différenciation de nombreux types de cellules, notamment les fibroblastes, les cellules du foie, les cellules de la thyroïde et les ovocytes. *In vivo*, l'EGF salivaire joue également un rôle physiologique dans *le maintien de l'intégrité oro-œsophagienne et gastrique*.

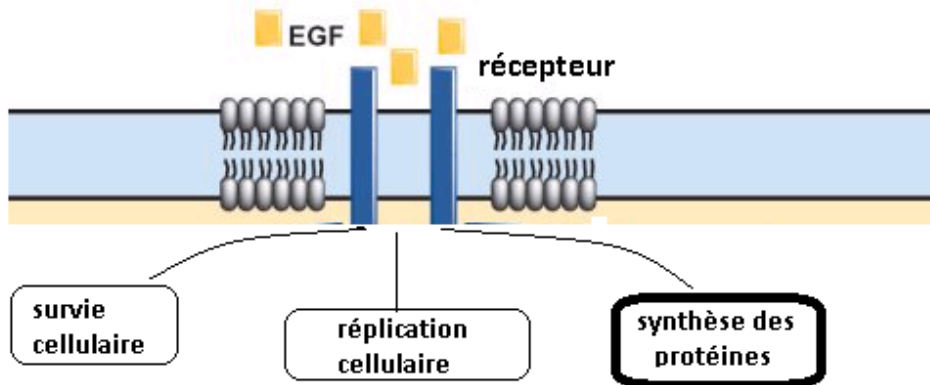


Fig. 47. Schéma: l'activation du récepteur de l'EGF produit des effets de réplication cellulaire et de synthèse des protéines

L'utilisation de l'EGF dans les cosmétiques. Les premières utilisations de l'EGF dans le domaine de la cosmétologie datent de 1994 et les études concernant son utilisation anti-âge sont toujours en cours. Cependant, bon nombre de ces études ont été interrompues en raison de l'effet controversé de ce peptide (la réplication cellulaire massive peut générer une déviation néoplasique). Les cosmétiques contenant de l'EGF comprennent les produits cosmétiques de réparation cellulaire (*MyChelle®*, *Neutrogena Visiblement Firm®*, *Nuglow®* et *Dermaheal®*).

Phytoestrogènes

Les œstrogènes stimulent la réplication cellulaire dans l'épiderme est sans aucun doute un fait. Il est reconnu que les kératinocytes ont des récepteurs d'œstrogènes. En outre, il existe également des preuves cliniques: le vieillissement cutané soudain des femmes entrant dans la ménopause.

La supériorité des phytoestrogènes sur les œstrogènes en cosmétologie a plusieurs motivations:

- *raisons commerciales*: les consommateurs préfèrent les produits d'origine végétale à ceux d'origine animale,

- *raisons d'efficacité*: la génistéine, principal phytoestrogène naturel (le plus actif, le plus étudié, le plus abondant dans la nature) a de multiples effets bénéfiques sur la peau (c'est également un protecteur du réseau de collagène),

- *raisons de sécurité*: la génistéine est un agent sélectif des récepteurs d'œstrogènes; ne stimule que les effets induits par le récepteur des œstrogènes β , mais pas par α . Pour cette raison, il ne provoque pas de prolifération de cellules mammaires.

Les phytoestrogènes sont des substances stéroïques ou non-stéroïques synthétisées par les plantes pour leur propre défense (fongicides, filtres UV), mais qui pénètrent dans les organismes animaux deviennent des ligands du récepteur des œstrogènes β , provoquant des effets œstrogènes-mimétiques.

Le groupe de les phytoestrogènes:

- *Isoflavones œstrogènes*: génistéine daidzéine, glycytine, biochanine A, formononétine, equol (une substance œstrogénique résultant de l'action des bactéries intestinales sur la formononétine et la daidzéine).

- *Lignanes* - présent dans les céréales, les fibres végétales, les graines de lin et les graines de noix.

- *Cumestan et coumestrol* - trouvés avec les isoflavones dans: le trèfle, la luzerne et certaines légumineuses,

- *Certains composants des huiles volatiles*: trans-anétole,

- *Certaines saponines de stérol*, notamment: la diosgénine.

- *Certains phytostérols*: β -sitostérol, stigmastérol.

De tous les phytoestrogènes, le plus abondant et le plus étudié est la **génistéine**. Il s'agit d'une isoflavone de structure chimique de type 4',5, 7- trihydroxyisoflavone, qui présente des propriétés d'œstrogène - *like*, mais aussi de modulation de l'œstrogène, en raison de sa capacité à se lier exclusivement au récepteur œstrogénique β .

La substance fait actuellement l'objet d'une évaluation pharmacodynamique, car elle est capable d'inhiber la *tyrosine kinase* - une enzyme liée à divers récepteurs membranaires, notamment les récepteurs du "facteur de croissance". Ainsi, la génistéine est un agent anticancéreux potentiel, car les facteurs de croissance (tels que EGF, TGF) sont impliqués dans le processus de mitogenèse et même dans la mitogenèse aberrante, ce qui déclenche le processus de cancer. Bien que la génistéine n'ait pas de structure stéroïdique, elle possède une structure spatiale similaire à celle de l'estradiol. Pour cette raison, l'isoflavone peut se lier de manière compétitive au récepteur des œstrogènes.

Utilisations en dermato-cosmétique. En dermato-cosmétologie, les phytoestrogènes sont utilisés pour le traitement et la prévention du vieillissement cutané chronologique et du vieillissement photo-induit. À cet égard, l'efficacité de l'application locale s'est avérée supérieure à l'administration systémique de phytoestrogènes, réduisant visiblement les rides de la peau. L'utilisation de substances à activité œstrogène-mimétique telles que les phytoestrogènes dans les crèmes et les émulsions dermato-cosmétiques est de plus en plus souhaitable.

Les nombreux produits cosmétiques du marché pharmaceutique sont enrichis en phytoestrogènes à base d'extrait de protéine de soja. Ces phytoestrogènes ont la propriété reconnue de *corriger le déficit d'élasticité de la peau, tout en empêchant l'atrophie de l'épiderme*.

Extraits végétaux de bourgeons foliaires (tissues de type méristème)

Lors de l'embryogenèse, chez les plantes, apparaît une structure simplifiée composée de populations de cellules souches: *les méristèmes*. Ce représentent le siège de la multiplication cellulaire; ils généreront la croissance des plantes.

Contenu biochimique des méristèmes. Les substances actives responsables de la croissance et de la division des plantes, présentes dans les tissus méristématiques, sont appelées **phytohormones**. Ce sont des substances organiques qui régulent la croissance de l'organisme végétal.

L'utilisation dermato-cosmétique des bourgeons foliaires. Les effets favorables des bourgeons foliaires sont connus depuis l'Antiquité. L'effet le plus emblématique est celui des bourgeons de *Populus nigra*, qui a un effet épithélisant. A cet enregistrement s'ajoute l'effet nutritionnel des bourgeons de *Tilia tomentosa* et l'antiallergique des bourgeons de *Ribes nigrum*. L'activité épithélisante et stimulante du renouvellement cellulaire s'explique par l'existence dans les tissus méristématiques de *facteurs de croissance*: *auxines, gibbereline et cytokines*.

L'utilisation dans la pratique médico-pharmaceutique des extraits de bourgeons foliaires fait partie de la **gemmothérapie**, ou méristémothérapie, connue dans la pratique pharmaceutique comme une branche de la **phytothérapie**.

Cyanobactéries

Les cyanobactéries font partie des formes de vie les plus anciennes de la planète, depuis plus de 3,5 milliards d'années. Ce sont des bactéries regroupées en colonies. Les anciennes classifications botaniques les placent dans le groupe des *algues bleu-vert*. Environ 7.500 espèces sont connues à ce jour, dont moins de 200 peuvent être libres (elles ne vivent pas en symbiose et peuvent donc mener une vie indépendante).

Leur utilisation en dermato-cosmétologie est récente et la recherche sur le terrain appartient aux laboratoires *Pierre Fabre*. Grâce à des essais *in vitro*, leur action sur les kératinocytes, une stimulation de la capacité de réplication de ces cellules, a été révélée. Les tests *in vitro* démontrent également l'activation des fibroblastes dermiques, avec un effet sur la synthèse de l'acide hyaluronique et du collagène.

Les autres substances régénératrices de l'épiderme sont représentées, d'une part, par les rétinoïdes (essentiellement la trétinoïne) - présentées dans le chapitre: *Médicaments dermatologiques* - et, d'autre part, par les substances exfoliantes, énumérées dans le chapitre consacré à l'étude de l'épiderme.

2. Traitement cosmétique hydratant

Au niveau de l'épiderme et à sa surface, trois facteurs importants permettent de maintenir l'hydratation:

- *le film lipidique de surface*, résultant d'une sécrétion sébacée continue. La sécrétion sébacée est maximale à l'adolescence sous l'influence des hormones androgènes et diminue considérablement avec l'âge. Cela empêche la perte d'eau transepidermique. Pour cette raison, certains produits hydratants, en particulier ceux des formules classiques, contiennent des lipides ayant un rôle occlusif: cholestérol, lanoline, cétacéum. Actuellement, ils perdent du terrain dans leur utilisation, à cause de l'effet comédogène possible, ainsi que de la consistance grasse conférée au produit cosmétique.

- *facteur naturel d'hydratation (NMF: natural moisturizing factor)* Il s'agit d'un complexe de substances comprenant: acides aminés, urée, ammoniac, acide urique, acide 2-pyrrolidone-5-carboxylique, glucosamine, et oligo-éléments. Parmi ces substances, *l'urée* et *l'acide 2-pyrrolidone-5-carboxylique* sont considérés comme des substances hydratantes efficaces; ils sont donc inclus dans certaines formes pharmaceutiques à usage cutané destinées à l'hydratation.

- *les céramides* ont une efficacité d'hydratation épidermique démontrée, en particulier pour l'espace extracellulaire, en raison de leur polarité différente: pôle hydrophile - pôle hydrophobe. Il a été démontré que dans certaines maladies dermatologiques associées à la peau sèche, la Céramide C2 est faible, presque absent. Expérimentalement, l'application cutanée de précurseurs de sphingolipides de céramides (tétra-acéti-sphingosine) augmente les taux de céramides dans les kératinocytes et implicitement le niveau d'hydratation de l'épiderme. Les produits dermo-cosmétiques hydratants comprennent des céramides ou des précurseurs de céramides, ainsi que des stimulants de synthèse endogènes pour ceux-ci (alpha-hydroxyacides).

- Au niveau du derme, l'hydratation est fournie par **l'acide hyaluronique**. Sa diminution significative (processus de vieillissement chronologique ou vieillissement photo-induit) nécessite son remplacement par des applications locales ou des injections. Sa grande capacité hygroscopique explique la rétention d'eau dans la matrice du derme.

3. Substances cosmétiques qui stimulent la formation de collagène

Comme le montre le chapitre consacré à l'étude du derme, le collagène est un biopolymère, une molécule clé de l'homéostasie de la peau, qui constitue - à travers son réseau tridimensionnel - le squelette soutenant l'organe cutané. De plus, à pH neutre, il peut absorber de l'eau à 100% de son poids sec. La grande capacité de gonflement du collagène assure un régime hydrodynamique optimal pour diverses interactions biologiques. La nature protéique du collagène contribue à de fortes interactions non-covalentes avec des molécules biologiquement actives.

L'extensine

L'extensine est une glycoprotéine polymère, avec une structure très similaire au collagène, synthétisée exclusivement par le règne végétal, et présente dans certains tissus de soutien de la plante. Il est très abondant dans la racine de carotte, d'où il a été isolé et évalué comme ingrédient cosmétique par le fabricant français *Provital*. N'ayant que quelques acides aminés différents comme séquence du collagène humain de type I, il est connu sur le marché des fabricants de cosmétiques sous le nom de "*collagène végétal*". Cependant, en raison de sa grande structure moléculaire, la possibilité de sa pénétration à travers la peau est controversée. Dans des études *in vitro*, il a une activité semblable au collagène et également une capacité antioxydante.

Le bêta-glucane

Les bêta-glucanes sont une famille de polysaccharides consistant en unités de D-glucose, liées par des liaisons bêta. Le carbone lié varie en fonction de l'origine biologique des composés. Les bêta-glucanes sont des composants majeurs de la paroi cellulaire des levures, champignons, bactéries, algues, ainsi que des céréales telles que le riz, l'avoine, où ils font partie de l'endosperme. Selon la source naturelle de bêta-glucanes, ils forment des structures ramifiées distinctes, d'où leurs multiples fonctions. Les bêta-glucanes n'étaient initialement utilisés que comme agents immunostimulants. Les suppléments nutritionnels en bêta-glucane sont actuellement disponibles.

Le rôle immunomodulateur est confirmé par leur capacité à réparer les plaques, un processus, sans aucun doute, stimulé par les médiateurs immunologiques de l'épiderme.

Le mécanisme par lequel les glucanes contribuent à la réparation des lésions cutanées n'est pas clarifié. Cependant, il est connu que le macrophage, cellule essentielle dans ce type de réparation, contient des récepteurs pour les glucanes. L'action de ces récepteurs provoque des modulations de l'activité des macrophages. Dans le même temps, la réparation tissulaire due aux bêta-glucanes *implique également la synthèse de collagène faite par fibroblastes*.

En dermato-cosmétologie, les laboratoires *Shiseido* ont décrit pour la première fois l'effet stimulant de la synthèse de collagène dermique, générée par le bêta-glucane. Ce laboratoire a également proposé un mécanisme d'action hypothétique, illustré dans la figure 48.

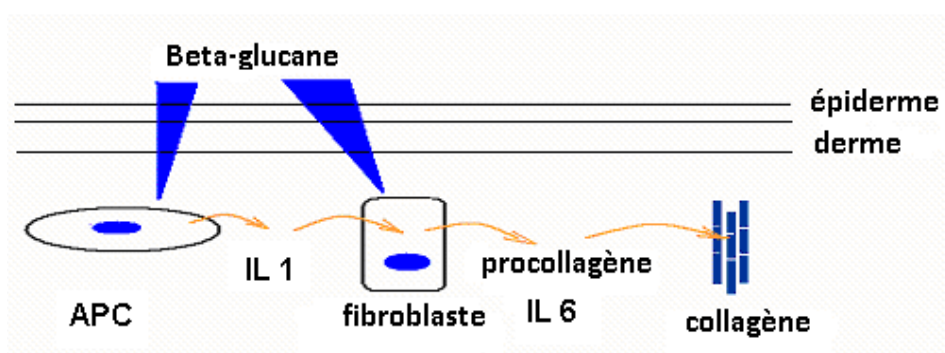


Fig. 48. Hypothèse de laboratoire de *Shiseido* sur la collagénogenèse induite par le bêta-glucane, via IL-1 et IL-6 (APC: cellule présentatrice d'antigène)

Extrait de fruit de Punica granatum (grenade)

D'un point de vue empirique, depuis l'Antiquité, il existe des preuves concernant le rôle anti-âge de l'extrait de grenade. La recherche actuelle fournit des preuves expérimentales *in vivo* et *in vitro* pour les fractions aqueuses préparées à partir d'écorces de fruits et de jus fermenté, ainsi que les fractions lipophiles préparées à partir de graines de grenade.

Les principaux constituants bioactifs de l'huile de graine et de l'extrait de péricarpe de grenade qui sont étudiés pour démontrer l'effet inducteur de collagène (stimulateur de fibroblastes) sont les suivants:

- *Huile de graine*: triglycérides: 88%, diacylglycérol: 7%, phospholipides: 3%, acide punique: 65%, acide linoléique: 7%, acide docosanoïque: 1,3 %, acide tétracosanoïque: 1,4%, campesterol: 0,1%, stigmastérol: 0,1%, bêta-sitostérol: 1%, gamma-tocophérol 1%, 17-alpha-estradiol: 0,3%,

- *L'extrait de péricarpe* contient de la punicalgin, de la punicaline, de l'acide ellagique, de l'acide gallique, de la quercétine, de la lutéoline et du kémférol.

Les études actuelles sur l'extrait de graine de grenade montrent des modifications histologiques du type analogue à l'acide rétinoïque, ***la restauration du réseau de collagène***. De plus, des études sur l'extrait de péricarpe de grenade ont révélé une prolifération fibroblastique et une synthèse de pro-collagène de type I.

L'extrait d'Oenothera biennis comme stimulateur de collagène de type IV

Oenothera biennis est connue pour son huile obtenue par pression à froid, riche en acides gras polyinsaturés et en caroténoïdes, huile qui a démontré ses effets thérapeutiques et dermatologiques, en administration topique, mais aussi en administration systémique: hypocholestérolémique, effet anti-inflammatoire.

Oenothera biennis appartient à la famille botanique des *Onagraceae*, originaire d'Amérique du Nord. C'est une plante herbacée bisannuelle. Les fleurs sont tétramères, à gros pétales jaunes, d'un diamètre compris entre 2,5 et 5 cm. Ils fleurissent de juillet à septembre. Les fleurs ouvrent le soir et restent ouverts jusqu'au matin. L'huile de graines est riche en acide gamma-linolénique (AGL).

L'état actuel des connaissances concernant l'utilisation de l'huile d'*Oenothera biennis* en dermato-cosmétologie comprend les effets suivants:

- effet thérapeutique dans la dermatite atopique, en administration orale,

- effet antioxydant, favorable à diverses affections liées à la pathogenèse des radicaux libres,

- effet anticancéreux, dans les études expérimentales, à travers au moins deux mécanismes:

- la fraction phénolique de cette huile peut induire l'apoptose,
- l'huile d'*Oenothera biennis* bloque les espèces actives d'oxygène, actives dans les processus tumoraux.

A ceux-ci s'ajoute l'effet anti-âge cutané, de réduction des rides fines, en stimulant la synthèse de collagène de type IV (de la jonction dermo-épidermique), action due à l'*œnotherol*).

Peptides synthétiques qui stimulent la formation de collagène dermique

Peptides synthétiques en cosmétologie

L'utilisation de peptides synthétiques est une stratégie très récente en recherche dans la cosmétologie pour les raisons suivantes:

- sont de petites molécules, facilement pénétrables au niveau de la peau,

- peut être synthétisé pour avoir une action ciblée,

- la structure peptidique est une structure approuvée par les cellules du corps humain, la majorité des cellules cutanées (kératinocytes, fibroblastes) possèdent des récepteurs membranaires pour les peptides,

- les peptides actifs sont toujours ceux représentant l'isomère L (levo), qui sont également non-immunogéniques.

Les peptides synthétiques sont impliqués dans des actions telles que : la modulation et la communication des cellules, la prolifération, la migration cellulaire, l'inflammation, l'angiogenèse, la mélanogenèse et la synthèse de protéines (collagène). En 2009, Lijuan Zhang a procédé à la systématisation de peptides actifs sur le plan cosmétique. Selon son étude, les peptides de synthèse bioactifs au niveau de la peau sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9. Principaux peptides synthétiques actifs sur le plan cosmétique

Peptide - action spécifique	Dénomination
Pentapeptide - 3, similaire au Botox, relaxant musculaire dans le modèle de l'encéphaline	Leuphasyl
Acétyl hexapeptide 3 (ou 8), peptide de type botox, bloquant la synapse neuro-musculaire	Argireline
Hexapeptide – 10 : prolifération cellulaire rapide	Laminine
Palmitoyl tripeptide-5 : augmente la synthèse de collagène, <i>via</i> TGF β	Thrombospondin I
Oligopeptide-20 MMP, un inhibiteur de l'enzyme MMP	Pepha temps
Palmitoyl tetrapeptide-7, un stimulateur d'élasticité <i>via</i> diminution de l'IL-6	Matrixyl 3000,
Palmitoyl pentapeptide-3, un stimulateur de la synthèse du collagène	Matrixil
Palmitoyl oligopeptides : biopeptides avec activité analogue à l'acide rétinoïque	BiopeptideCL

Une distinction particulière a le complexe de peptides stimulant le collagène connu sous le nom de TRYLAGEN® (Lipotec, Barcelone). Les études d'efficacité sont encore monocentriques et sont réalisées par le laboratoire lui-même. Selon les données fournies par ce laboratoire, Trylagen se présente sous forme de solution soluble dans l'eau, avec la composition suivante:

- 12,5% d'extrait fermenté de *Pseudo-alteromonas*
- 1,86% d'hydrolysat de protéines de soja
- 0,04% de tryptide - 10 + citruline
- 0,01% de tryptide-1

Des études *in vitro* menées par les laboratoires LIPOTEC ont montré que *Trylagen* stimule la production de collagène de types I, III et IV ; la substance réorganise également les fibres de collagène existantes.

Sans avoir encore de support multicentrique dans la littérature, les études Lipotec ont également révélé la propriété d'inhibition des enzymes de type MMP impliquées dans l'avancement de la destruction du collagène. De plus, les études *in vivo* (par visiométrie cutanée) des laboratoires LIPOTEC sur des volontaires soulignent l'effet de la réduction du relief cutané provoqué par les rides.

Il existe d'autres substances actives stimulant le collagène: cyanobactéries, rétinol, alpha-hydroxyacides en forte concentration (peeling). Ceux-ci ont été présentés précédemment.

4. Substances actives anti-glycation

La réaction de Maillard est un processus non-enzymatique, de fixation des résidus glucidiques sur les chaînes protéiques. La réaction se produit *in vivo* dans la plupart des organismes. À température corporelle, la réaction se déroule très lentement, mais avec le vieillissement, le processus s'accélère, affectant diverses protéines, et en particulier le collagène structurel. La réaction est irréversible, entraînant finalement une réticulation des protéines, ce qui entraîne leur rigidification.

Le processus est impliqué dans certains processus pathologiques qui accompagnent le diabète (la glycation de l'hémoglobine étant un marqueur de l'intensité de la maladie), l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer.

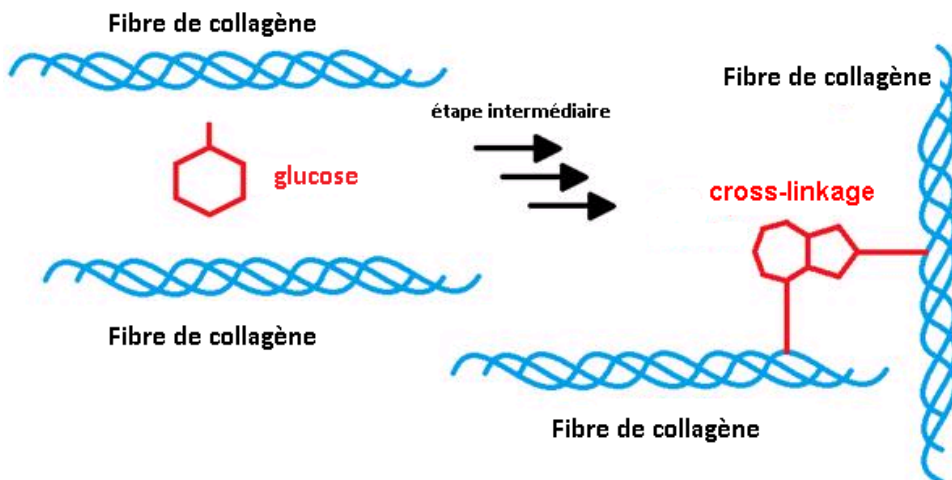


Fig. 49. Durcissement du collagène résultant de la réaction de glycation (schématisation)

Les agents cosmétiques anti-glycation les plus efficaces ont été considérés comme des antioxydants, car la production de radicaux libres est un facteur critique dans l'intensification de la réaction de Maillard. Actuellement, analysant la réaction dans son ensemble, il y a beaucoup potentiels d'agents bloqueurs de ce processus. Ces substances portent le nom **d'agents anti-AGE**, où AGE signifie **advanced glycation end products** (produits finaux de la glycation avancée).

Ces stratégies comprennent:

- *restriction glucidique*, en particulier des produits alimentaires à indice glycémique élevé,
- inhibiteurs agissant comme des concurrents pour la fixation des glucides sur les protéines (en modifiant les groupes d'acides aminés libres): aspirine,
- *l'aminoguanidine*, qui bloque plusieurs étapes de la cascade Maillard. En plus, la *pyridoxamine* et le *pyrophosphate de thiamine* inhibent la formation d'intermédiaires de la réaction de Maillard.
- *antioxydants*. La vitamine C et la vitamine E sont des agents anti-glycation classiques, selon le mécanisme décrit ci-dessus.

L'aminoguanidine, la pyridoxamine et l'aspirine sont les produits pharmaceutiques anti-glycation connus pour être recommandés chez les patients diabétiques, par la voie orale.

La première condition pour les formulations cosmétiques anti-âge est donc *l'élimination des sucres*. Cependant, ce n'est pas une condition simple, car certains extraits de fruits sont souvent utilisés.

La deuxième condition pour les formulations cosmétiques anti-âge est l'introduction d'antioxydants liposolubles: vitamine E et caroténoïdes, mais également hydrosolubles: vitamine C et glutathion. La littérature ajoute d'autres antioxydants d'origine végétale comme agents anti-glycation: la quercétine, la silymarine, des extraits de sauge, du romarin, de l'estragon.

Les laboratoires *Pierre Fabre* ont proposé *l'hespéridine* du péricarpe d'agrumes comme puissant agent anti-glycation.

5. Cosmétiques de type *Botox-like*

La plus récente des études pharmaceutiques, dans le cadre de la thérapie anti-jeunesse, consiste à rechercher des substances pénétrables dans la peau (sans injections), possédant des capacités relaxantes musculaires, selon le modèle du Botox. Ces substances bloquent la synapse neuro-musculaire dans les muscles d'expression faciale et ainsi réduisent implicitement les rides d'expression, de manière similaire au mécanisme de la toxine botulique.

Le mode d'action de la toxine botulique est présenté à la figure 50.

Ainsi, ces substances pourraient avoir, lors de l'administration directe sur la peau, après un certain temps, l'effet de l'injection de toxine botulique au niveau des terminaisons nerveuses. En même temps, cela aurait l'avantage d'une administration facile et accessible. De telles substances sont à l'étude et des preuves thérapeutiques ont été rapportées pour *Argireline* et partiellement pour *Leuphasyl*.

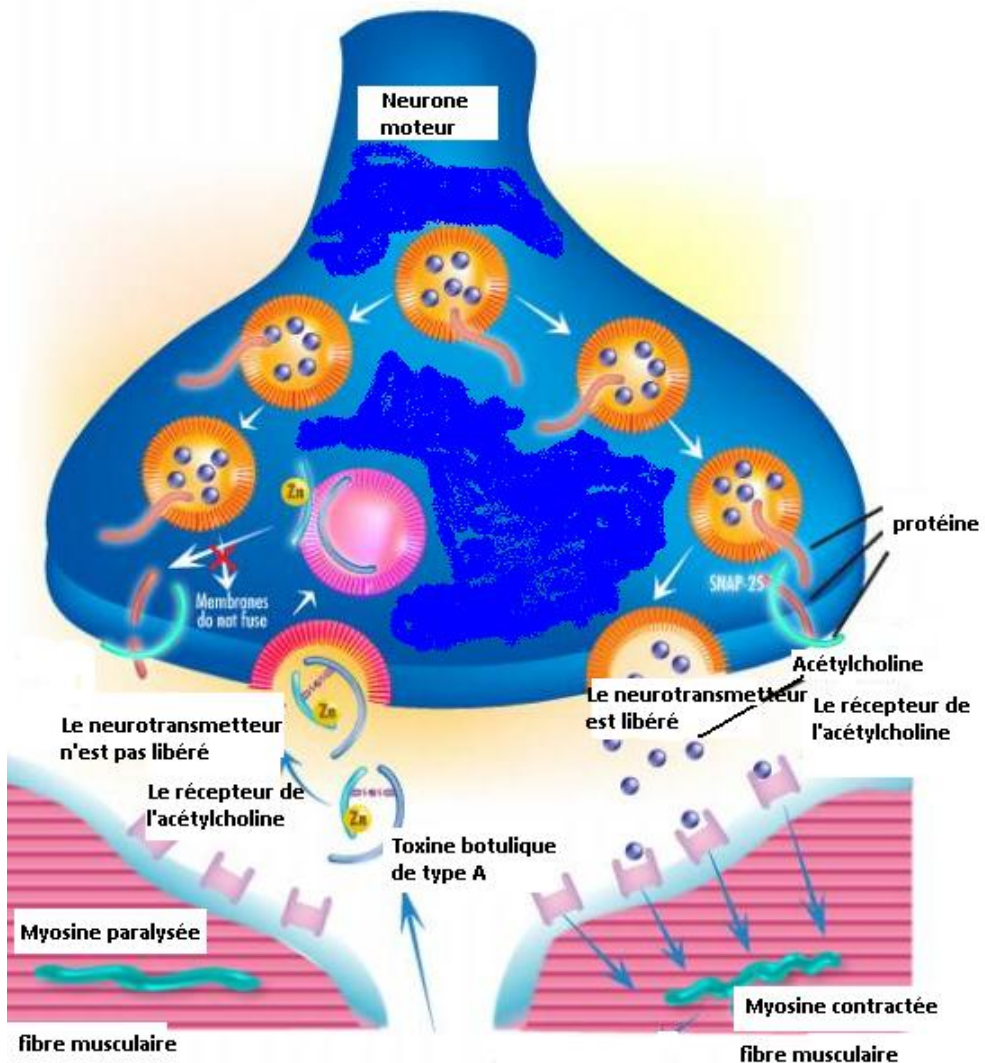


Fig. 50. Mode d'action de la toxine botulinique de type A dans la fante synaptique neuro-musculaire. L'effet final est de bloquer la contraction musculaire

Le besoin d'innovation dans ce domaine résulte des effets néfastes / inconvenients des injections de toxine botulinique. Parmi ceux-ci, il convient de mentionner: érythème et œdème au site d'injection, douleur locale transitoire, céphalées, ecchymoses post-intervention, ptose palpébrale, apparition d'un véritable masque facial (immobilité de la musculature

mimique). À tout cela s'ajoute le prix élevé de la procédure, pour seulement 3 à 6 mois d'effet favorable.

L'argiréline (8-acétyle hexapeptide), une substance active de type polypeptide, qui bloque la synapse neuro-musculaire afin de "paralyser" les muscles de la mimique, selon le modèle de la toxine botulinique.

Leuphasyl est un nouveau peptide innové par le laboratoire Lipotec (Espagne). Cette substance a un mécanisme d'action différent de celui de l'argiréline, mais avec un effet clinique similaire. Il s'agit d'une substance semblable à l'encéphaline, qui module (bloque, ralentit) la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique.

Défauts esthétiques de la région des palpébrale

Hyperpigmentations péri-orbitales (cernes). Œdème palpébrale. Possibilités de traitement cosmétique de ces défauts esthétiques

1. Hyperpigmentation périorbitale (cernes). Œdème des paupières

Les yeux et les regards ont toujours suscité de l'intérêt, tant du point de vue esthétique que de la communication humaine extra-verbale. Leur apparence et leur expression ne sont que des relations sur l'état de santé, mais aussi sur la beauté d'une personne.

Le plus souvent appelée *hyperpigmentation péri-orbitaire (HPO)*, ce défaut semble avoir dans la littérature et d'autres noms, tels que: (1) *hyperchromie cutanée idiopatique dans la région orbitale*, (2) *cernes infraorbitaux*, (3) *mélanose péri-orbitaire*. L'absence d'un nom unique ne serait pas un problème grave en soi, mais derrière ces incohérences il existe généralement des approches différentes en ce qui concerne l'étiopathogénèse, donc implicitement, le traitement pathogène ciblé.

L'absence d'une approche unitaire provient également du fait qu'il n'y a pas trop d'adressabilité au médecin pour cette situation, de nombreux patients la considérant encore comme une fatalité, un défaut esthétique qui ne peut être résolu de manière thérapeutique.

La classification correcte de la pathologie **primaire (génétique)** et **secondaire (en autres maladies)** complique encore la compréhension de cette pathologie.

Cependant, l'agrégation familiale de cette spécificité personnelle suggère clairement un déterminisme génétique. Les causes secondaires peuvent être plus facilement identifiées en cas d'asymétries faciales (intensité différente pour les deux paupières inférieures), dont l'aspect clinique peut se

produire dans les allergies. Alternativement, les défauts secondaires peuvent avoir des causes vasculaires, post-inflammatoires, ou peuvent être causés par certains déséquilibres hormonaux.

D'une part, la littérature spécialisée des auteurs européens et une partie des auteurs américains inclut les *hypercolorations péri-orbitales* dans le processus de vieillissement chronologique, avec des implications résultant *d'anomalies vasculaires et sanguines*, donc comme un processus acquis. (*phototype cutané I, II et III, principalement*).

D'autre part, la littérature des auteurs asiatiques ou sud-américains met en évidence la cause principale de la pathogenèse des *hypercolorations périorbitaires* comme étant plutôt *mélanique, constitutionnelle*, appelée mélanose sous-oculaire. Ce n'est pas une vue unilatérale des auteurs, mais une remarque sur le phototype de la peau (*principalement IV et V*).

Corroborant les informations des deux courants scientifiques, on peut conclure quelles sont les causes possibles du HPO :

- une pigmentation mélanique constitutionnelle (génétique),
- hyperpigmentation post-inflammatoire (sinusite chronique),
- une atrophie du tégument péri-orbitaire, due au vieillissement, conduisant à une transparence de la peau,
- congestion veineuse,
- accumulation d'hémoglobine et d'hémoglobine oxygénée,
- un stockage de l'hémosidérine, résultant de la dégradation des érythrocytes, chez les personnes présentant une fragilité capillaire,
- causes anatomiques: (1) ptose (la chute) du tissu adipeux qui protège le globe oculaire, (2) rétraction des tissus sous-oculaires (phénomènes spécifiques au vieillissement).

Parmi les causes favorables de ces défauts esthétiques, de nombreuses autres situations précipitent et exacerbent ce phénomène (tableau 10).

Tableau 10. Facteurs précipitants et aggravants de l'hyperpigmentation

Facteurs aggravants	Le mode d'action
Exposition excessive aux radiations UV	Augmentation de la synthèse de mélanine
Abus d'alcool et de tabac	Accélération du processus de vieillissement extrinsèque, ainsi que l'hémolyse
Grossesse et médicaments contraceptifs	Stimulation de la synthèse de mélanine
Stress et sommeil insuffisant	Vieillissement cutané Hémolyse des erythrocytes

2. Oedème palpébral

La cause la plus courante d'œdème des paupières inférieures est la rétention d'hydrosaline (syndrome prémenstruel). Dans ce cas, une éventuelle ptose du tissu adipeux péri-oculaire accentue l'image de l'œdème palpébral. La tendance à l'œdème est également constitutionnelle, mais derrière le terme «constitutionnel», il peut y avoir une prédisposition à un état d'augmentation des hormones œstrogènes-progestatives.

Une autre cause d'œdème palpébral est la pathologie rénale. Dans ce cas, l'œdème est éliminé par traitement diurétique, sans nécessiter de traitement topique, ni de chirurgie esthétique.

Une autre cause majeure d'œdème palpébral est l'allergie, mais il convient de noter qu'il s'agit de situations relativement rapides et transitoires. La muqueuse nasale allergique peut avoir un effet direct sur le globe oculaire, entraînant un œdème important des paupières et même une kératoconjonctivite. Les symptômes associés sont: des larmes intenses, une vision trouble, des démangeaisons locales, c'est-à-dire des symptômes typiques du mécanisme immunologique (allergique). L'œdème de Quincke

est une cause connue de l'œdème palpébral, mais la brutalité, la rapidité et l'intensité de ce phénomène suppriment toute confusion diagnostique.

Le processus de vieillissement de la peau ajoute d'autres modifications à la région palpébrale: les rides latero-oculaire (résultant de la contraction involontaire du muscle *orbicularis oculis*) et le repliement de la paupière supérieure (*blépharochalasis*), parfois même avec une asymétrie faciale ou, pire, avec un champ visuel diminué.

2. Possibilités de traitement cosmétique

Bien que nous connaissions actuellement les causes du POH, nous pouvons même les diviser en trois catégories principales:

- (1) **vasculaire** (plus fréquent dans les phototypes cutanés I, II et III),
- (2) **mélanique** (plutôt dans les phototypes cutanés IV, et V)
- (3) **anatomique,**

nous ne pouvons pas affirmer l'existence de méthodes traitement vraiment efficace.

La cause vasculaire est plus réfractaire au traitement dermocosmétique topique (cosmétiques à la caféine ou à la vitamine K), mais ces patients sont des candidats idéaux pour une thérapie laser-vasculaire.

En ce qui concerne les hyperpigmentations sous-orbitales de cause mélanique, les substances actives à rôle dépigmentant (principalement les inhibiteurs de la tyrosinase) sont proposées, mais la profondeur et l'intensité de cette pigmentation nécessitent plutôt un peeling chimique. La combinaison d'acides peelings est souvent citée comme ayant une efficacité à cet égard (comme l'acide trichloroacétique à 3,75% plus l'acide lactique à 15%), mais il convient de noter qu'ils n'améliorent l'apparence du visage que pendant une certaine période de 4 à 6 mois.

La cause anatomique représentée par le manque de tissu sous-oculaire (*sillon palpébro-malair*) a une solution strictement interventionnelle, par *filler* (remplissage) avec de l'acide hyaluronique.

En revanche, la cause anatomique de l'œdème palpébral apparent, en fait, la ptose des tissus adipeux du globe oculaire, fait l'objet d'un traitement strictement chirurgical (*blépharoplastie inférieure*). En outre, pour *blépharochalasis* (le repliement de la paupière supérieure) le seul traitement véritablement efficace est le traitement chirurgical (*blépharoplastie supérieure*).

Biométrie de la peau

Méthodes d'évaluation *in vivo* des propriétés de la peau

L'évaluation de certaines propriétés de l'organe cutané telles que: le degré d'hydratation, l'élasticité, le relief cutané, la coloration, observées en dynamique, pendant que la peau est soumise à un certain traitement cosmétique, comprend quelques méthodes objectives, instrumentales (la biométrie cutanée). Celles-ci remplacent, de plus en plus, les anciennes méthodes classiques d'observation: examen à la lampe Wood, de scores de gravité, etc. Bien que les scores d'évaluation clinique puissent être considérés comme subjectifs, il convient de souligner que le score PASI pour le psoriasis et le score MASI pour le mélasma sont rigoureusement quantifiables.

La biométrie cutanée est essentielle pour caractériser l'efficacité d'un nouveau produit cosmétique, qu'il s'agisse d'une lotion, d'une crème ou d'une émulsion. Ces tests complètent les autres examens, à savoir:

- *tests physico-chimiques et pharmaceutiques pour le produit cosmétique:*

- stabilité d'une émulsion,
- homogénéité d'une émulsion,
- capacité d'étirement, propriétés rhéologiques,
- pénétrabilité cutanée et biodisponibilité.

- *tests cutanés toxicologiques :*

- tests sur modèles animaux (examen histologique), en différentes colorations:
 - *la coloration à l'hématoxyline-éosine* utilisée pour mettre en évidence les desquamations et certains éléments de pathologie,
 - *la coloration de Tricrom-Gömöry* et tests immunochimiques pour visualiser le réseau de collagène.

- le *pach-test* sur la peau des sujets humains, pour détecter les éventuels effets allergiques d'un produit cosmétique,
- *test sensoriel* (subjectif, également appelé "test du client")
 - brillance laissée sur la peau (l'idéal est de ne pas laisser de brillance),
 - sensation de pénétration cutanée,
 - adhérence du produit à la peau,
 - résidu du produit cosmétique sur la peau (l'idéal est de ne pas laisser de résidu),
 - sensation grasse sur la peau.

Les méthodes d'évaluation *in vivo* deviennent de plus en plus nécessaires pour les raisons suivantes:

- la législation européenne en vigueur interdit les expériences sur des animaux dans la cosmétique, mais pas dans le domaine dermatologique (pathologique). Cependant, certains phénomènes peuvent être évalués *in vitro* (sur les lignées cellulaires): effet antioxydant, effet anticancéreux, stimulation de l'activité régénératrice.
- dans le domaine de l'hydratation, de l'élasticité de la peau, les tests sur animaux ne seraient pas complètement superposés à ceux de l'homme,
- la biométrie cutanée *in vivo* est obligatoire pour le lancement sur le marché dermo-cosmétique d'un nouveau produit cosmétique.

Les méthodes d'évaluation *in vivo* comprennent les déterminations:

- du degré d'hydratation de l'épiderme, par cornéométrie,
- du pH de la peau,
- du taux de sécrétion sébacée (par sébométrie),

- de l'élasticité de la peau, par twistométrie ou cutométrie,
- du taux de perte d'eau transepidermique,
- des colorations de la peau (taches de mélanine, érythème),
- du relief cutané (échographie cutanée, visiométrie cutanée).

Nous présentons ci-après les méthodes d'investigation dermo-cosmétique les plus largement utilisées, à titre de principe général.

Détermination du degré d'hydratation de l'épiderme

Le degré d'hydratation de l'épiderme est généré par plusieurs facteurs, tels que: la sécrétion sébacée protectrice, l'intégrité de l'épiderme, le NMF et les céramides de l'épiderme. Il faut cependant tenir compte du fait que certains facteurs environnementaux: le froid, l'assèchement atmosphérique, la pollution, les rayons UV produisent une déshydratation et influencent les paramètres intrinsèques du corps.

La cornéométrie est la méthode la plus acceptée pour évaluer l'hydratation de l'épiderme. La méthode est basée sur la mesure de la perméabilité électrique de l'épiderme. L'eau a un constant diélectrique élevé (81), totalement différente des autres substances organiques dans la structure de l'épiderme (moins de 7). Ainsi, une légère augmentation de la concentration en eau dans l'épiderme entraînera une augmentation importante et notable du constant diélectrique de l'épiderme. La méthode est extrêmement sensible. En montant sur la peau les électrodes positive et négative de l'appareil (Cutomètre®), un champ électrique est créé au niveau de l'épiderme, pour lequel la constante diélectrique de l'épiderme peut être mesurée.

Cette méthode est utile pour évaluer le pouvoir hydratant d'un produit cosmétique destiné à être hydratant (produit contenant de l'urée, de la céramide, des alpha-hydroxyacides).

Détermination du taux de sécrétion sébacée

La sécrétion sébacée est déterminée par les androgènes qui stimulent le récepteur nucléaire des sébocytes. Certains facteurs environnementaux peuvent influencer sur la sécrétion sébacée (chaleur), mais l'augmentation de la température modifie plutôt la fluidité de certains composants (par exemple le squalène) dans la composition de la sécrétion sébacée.

Le principe de sébométrie est la mesure photométrique des lipides à la surface de la peau. La mesure correcte doit être effectuée pour plusieurs zones de la peau (en tenant compte de la distribution et de la densité des glandes sébacées), pendant une durée de 30 secondes.

Le résultat est exprimé en mg de sébum / cm² de surface cutanée. Cette méthode est utile pour évaluer la capacité séboréductrice de nouveaux ingrédients antiséboriques: inhibiteurs naturels de la 5-alpha réductase, phytoestrogènes ou zinc.

Détermination de l'élasticité de la peau

L'élasticité cutanée est fournie naturellement par les fibres d'élastine et le collagène de type I, ainsi que par l'intégrité fonctionnelle du fibroblaste dermique. Au fil du temps, la déshydratation de la peau affecte l'élasticité des fibres de collagène.

Les méthodes utilisées à cet égard sont la *cutométrie* ou la *twistométrie*, qui sont quelque peu équivalentes. La cutométrie est basée sur l'aspiration (ou l'élongation) des couches profondes de la peau (épiderme, derme superficiel et profond) lorsqu'une pression négative (20 à 500 mbar) est appliquée sur une petite surface cutanée. Plus les couches les plus profondes pénètrent dans l'ouverture de l'appareil, meilleure est l'élasticité des tissus. La twistométrie offre des résultats similaires, mais est basée sur la capacité de vibration de la peau, induite par un ressort millimétrique.

La détermination de l'élasticité de la peau est nécessaire pour l'évaluation d'un produit visant à avoir un effet anti-vieillessement, stimulant le cycle de vie du fibroblaste, ou une substance formant du collagène.

Détermination des modifications de la coloration de la peau (érythème, taches de mélanine)

Mexametrie. Le Mexameter® est un outil très simple, rapide et économique utilisé pour mesurer les deux composants essentiels de la coloration de la peau: la mélanine (importante pour les taches de mélanine, ou pour les dépigmentations), ainsi que l'hémoglobine (important pour l'érythème). Il existe plusieurs domaines d'application dans lesquels le changement de couleur de peau est intéressant: l'évaluation de l'efficacité d'un agent dépigmentant, l'évaluation à temps des érythèmes (sous traitement).

Examens d'imagerie pour la détermination du relief cutané

Les ultrasons cutanés utilisent des fréquences ultrasonores allant de 10 à 29 MHz, des fréquences supérieures à celles utilisées pour les ultrasons des organes internes. L'empêchement constructif de l'échographie cutanée était lié à la petite taille de l'organe cutané par rapport aux organes internes. En dermatologie, il est utilisé pour diagnostiquer les modifications du relief cutané (tumeurs, nodules, atrophie cutanée) et en cosmétologie pour évaluer l'efficacité des produits anti cellulite.

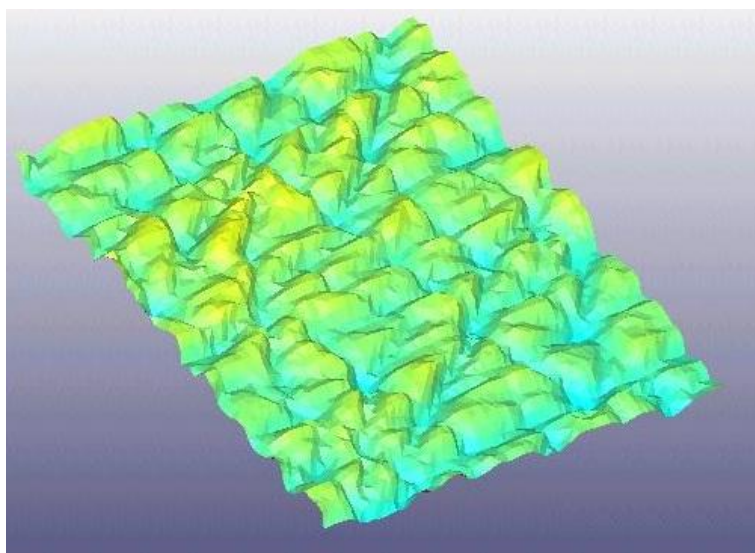


Fig. 51. Le relief normal de la peau mis en évidence par la visiométrie cutanée. L'image appartient au fabricant Courage-Khazaca

La visiométrie cutanée est basée sur la transmission de la lumière à partir d'une fine empreinte de silicone d'une zone cutanée. L'image de l'empreinte digitale (en 3 D) est colorée en bleu; l'absorption de la lumière bleue est une constante connue. La visualisation de cette empreinte est basée sur la loi d'absorption de la lumière (Lambert Beer) appliquée à l'échantillon de silicone et transposée en trois dimensions sur un moniteur.

Les images peuvent être stockées et répétées dans le temps pour une comparaison évolutive.

En plus de ces deux méthodes d'imagerie cutanée, l'évolution clinique de la cellulite bénéficie également d'autres méthodes, telles que:

- *thermographie à cristaux liquides,*
- *évaluation par imagerie Doppler.*

Pharmacothérapie en dermatologie

Thérapie aux rétinoïdes. Hormonothérapie dans les maladies dermatologiques. Dermocorticoïdes

1. Thérapie aux rétinoïdes

Histoire des rétinoïdes naturels et des rétinoïdes synthétiques

La thérapie aux rétinoïdes a révolutionné le traitement en dermatologie et a permis de guérir des maladies considérées comme difficiles à traiter ou acceptées par le patient comme une fatalité: acné en formes sévères, mais aussi syndromes d'hyperkératinisation (psoriasis et ichtyose).

Les rétinoïdes sont des dérivés naturels ou synthétiques de la vitamine A. La découverte de la vitamine A a gagné au monde médical un prix Nobel: Kerner et al. en 1931. La vitamine A joue un rôle physiologique dans les phénomènes de développement embryologique, de croissance, de reproduction, de mécanisme de la vision, dans la prolifération et la différenciation cellulaire, ainsi que dans le bon fonctionnement de la peau. La carence en vitamine A se manifeste par des changements de type: hyperkératose et métaplasie squameuse.

Les rétinoïdes naturels sont le *réinol* (vitamine A naturelle) et ses métabolites: *réinaldéhyde* et *acide tout-trans-rétinoïque*. La forme alcoolique (*réinol*) est la forme de l'absorption intestinale et de la circulation plasmatique, tandis que les formes acides (*acide tout-trans-rétinoïque*) sont les plus actives au niveau de la peau. Le réinol provient donc des graisses alimentaires d'origine animale, ou des caroténoïdes d'origine végétale. Une molécule de bêta-carotène génère 2 molécules de réinol. Les formes acides naturelles sont la *trétinoïne* (ou *acide tout-trans-rétinoïque*) et l'*isotrétinoïne* (ou *acide 13-cis-rétinoïque*). Ces deux produits ont également

été obtenus par synthèse (médicaments), constituant la première génération de rétinoïdes. Actuellement, plus de 1.500 molécules apparentées ont été synthétisées, mais un certain effet pharmacodynamique est retrouvé pour 8 d'entre elles.

Génération rétinoïdes:

Première génération: rétinoïdes non-aromatiques, identiques aux naturels:

- *rétinol*, agent antiacnéique faible, précieux ingrédient cosmétique anti-âge,
- *rétinaldéhyde*, agent proposé pour la prévention de la (photo)vieillesse,
- *trétinoïne*, ou *acide tout-trans-rétinoïque*, agent antiacnéique,
- *isotrétinoïne*, ou *acide 13-cis rétinoïque*, un agent antiacnéique très efficace.

Rétinoïdes monoaromatiques de deuxième génération:

- *éthrétrinate*, agent antipsoriasique,
- *acitrétine*, agent antipsoriasique supérieur au précédent, remplace actuellement l'éthrétrinate.

La troisième génération de rétinoïdes, polyaromatiques

- *adapalène*, un agent antiacnéique,
- *tazarotén*, agent antipsoriasique topique.

Pharmacocinétique des rétinoïdes naturels, leurs effets sur la peau

Le rétinol est absorbé dans l'intestin et intégré dans les chylomicrons. Il est transporté dans le plasma par une protéine transporteuse: **RBP** (*retinol binding protein*). Il existe deux voies métaboliques possibles pour le rétinol (Fig. 52):

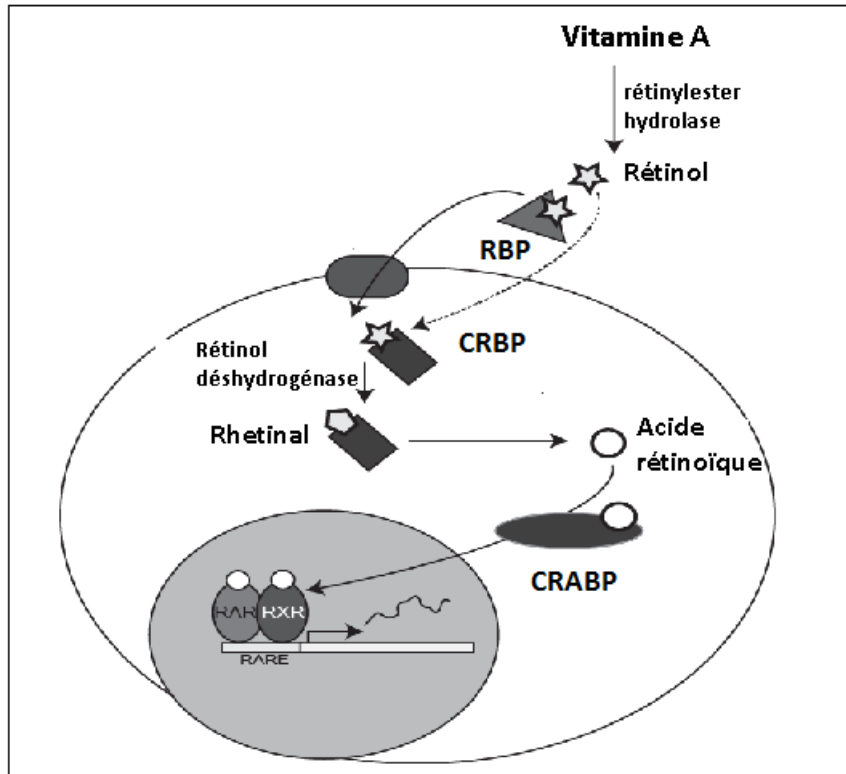


Fig. 52. Transformations de la vitamine A dans le corps

- **la voie de transformation en acide rétinoïque**, dans lequel se déroule la transformation initiale du rétinol en rétinaldéhyde, sous l'action de la rétinol-déshydrogénase, puis du rétinaldéhyde en acide tout-trans-rétinoïque. Une fois synthétisé, l'acide tout-trans-rétinoïque présente 3 possibilités biochimiques:

- il se liera à un récepteur cytosolique appelé **CRABP** (*cellular retinoic acid binding protein*) et pénétrera ainsi dans les cellules cibles de la peau. Il existe deux isoformes de ce récepteur cytosolique et la différenciation et la maturation des kératinocytes augmentent de manière significative les taux de CRABP II. À partir de là, l'action de l'acide tout-trans-rétinoïque sur le récepteur de type nucléaire (RAR ou RXR) est possible.
- il se dégradera en 3 métabolites inactifs: acides 4-hydroxy-rétinoïque, 4-céto-rétinoïque et 4-oxo- rétinoïque,

- il se transformera en *acide 9-cis-rétinoïque*, qui agit directement sur le récepteur nucléaire (RAR ou RXR). Il a récemment été démontré que *l'acide 9-cis rétinoïque* a des perspectives d'utilisation en oncologie.

- **la voie d'estérification**, dans laquelle le rétinol est estérifié et stocké (des esters inactifs).

Les récepteurs nucléaires des rétinoïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires, groupe dans lequel il y a des récepteurs pour : hormones stéroïdes, hormones thyroïdiennes et vitamine D. Le récepteur principal des rétinoïdes est le récepteur **RAR**, qui peut exister sous trois isoformes: alpha, bêta et gamma.

Les récepteurs de type alpha sont présents dans de nombreux tissus embryonnaires et adultes où ils sont responsables des effets de croissance et de différenciation. Dans la peau, un tissu qui a un haut degré de différenciation, le récepteur RAR-alpha est le plus souvent exprimé (kératinocytes, mélanocytes, fibroblastes). En revanche, le récepteur bêta de RAR est rare dans la peau.

Effets des rétinoïdes sur la peau

- **sur les kératinocytes**: les rétinoïdes limitent la tendance à la kératinisation en excès, diminuent la teneur en kératine de haut poids moléculaire et induisent la synthèse de la kératine fœtale (K13-K19) ou de la kératine de bas poids moléculaire. De plus, les rétinoïdes réduisent la tendance à la prolifération épidermique, induisant plutôt leur différenciation. *Ces effets biologiques expliquent l'effet anti-psoriasique des rétinoïdes.*

- **sur les sébocytes**: les rétinoïdes diminuent le taux de prolifération des sébocytes, tout comme le taux de synthèse des lipides. *Cette action réduit l'activité et le volume des glandes sébacées, ce qui explique leur action réductrice du sébum et anti-acnéique.*

- **sur les fibroblastes dermiques:** les rétinoïdes stimulent intensément la synthèse du collagène et de l'élastine, après 4 - 6 semaines de traitement. *Cet effet explique l'utilisation des rétinoïdes dans la prévention du vieillissement cutané.*

- **effets immunomodulateurs:**

- les rétinoïdes réduisent le chimiotactisme des leucocytes ou augmentent le nombre de cellules de Langerhans, ainsi que leur fonction,
- les rétinoïdes stimulent la lymphotoxicité antitumorale due aux lymphocytes T cytotoxiques.

- **effets anti-inflammatoires:**

- *In vitro*, les rétinoïdes inhibent la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes.

Rétinoïdes de première génération: isotrétinoïne et trétinoïne - agents anti-acnéiques

Isotrétinoïne (ACCUTANE, ROACCUTANE, IZO-TRETINOÏNE) est un rétinoïde physiologique de formule *acide 13-cis rétinoïque*. Il a une forte action sébo-atrophique, réduisant le nombre et la fonction des glandes sébacées. Il intervient dans le traitement de l'acné non seulement par son effet sur le sébum, mais également par d'autres mécanismes possibles, tels que : l'inhibition du chimiotactisme leucocytaire, la réduction de la cohésion des cornéocytes, la diminution de l'environnement favorable pour *Propionibacterium acnes* et même l'action anti-androgène (par une probable inhibition de la *5-alpha-réductase*).

Pharmacocinétique. 99% de l'isotrétinoïne circule liée à l'albumine. La substance a une biodisponibilité d'environ 25% et sa demi-vie varie entre 13 et 22 heures.

L'isotrétinoïne est généralement administré à une dose de 0,5 à 1 mg / kg de poids corporel / jour, en fonction de la gravité des lésions acnéiques. La durée du traitement varie de 2 mois à un an, en fonction de la forme clinique et de la tolérance individuelle.

Indications. La principale indication est l'acné sous formes sévères (nodulo-kystique et *conglobata*), qui n'a pas répondu au traitement topique avec le trétinoïne. Les principaux bénéficiaires du traitement sont les patients atteints d'acné sévère, de sexe masculin, qui ont dépassé la période de croissance (les rétinoïdes peuvent bloquer la croissance du cartilage). Les jeunes hommes sont les principaux candidats à l'isotrétinoïne, pour deux raisons: (1) ils développent les formes les plus sévères de l'acné et (2) chez l'homme, le risque de tératogénicité n'est pas en cause. Dans des cas bien choisis, le médicament peut également être administré à la femme, généralement avec un traitement coréceptif par voie orale associé.

Les effets indésirables sont nombreux: signes d'hypervitaminose A (peau sèche, déshydratation des muqueuses et de la conjonctive, perte de cheveux), hépatotoxicité, douleurs osseuses et musculaires, maux de tête, risque mutagène et tératogène.

Pour ces raisons, lors de l'instauration d'un traitement oral à l'isotrétinoïne, certaines précautions s'imposent: informations correctes, accord écrit de la patiente ; pendant le traitement, la surveillance de certains paramètres biologiques est nécessaire (triglycérides et examens de l'évaluation hépatique).

Il existe une isotrétinoïne topique (ISOTREX, ROACCUTANE GEL) efficace dans le traitement du vieillissement cutané photo-induit. La concentration proposée est de 0,05 à 0,1%. La même action et indication concerne le rétinaldéhyde (YSTHEAL).

Trétinoïne (SMOODERM; RETIN-A, MASKGEL) est le premier rétinoïde antacnéique, avec la structure de la *vitamine A* : *entièrement sous forme trans*, utilisée par voie topique dans le traitement de l'acné et présentant une structure chimique "physiologique".

L'indication principale est l'acné dans les formes moyennes (microchistique et comédonienne). Il a plusieurs actions contre l'acné:

- effet réducteur de sébum, de diminuer la sécrétion sébacée,
- comédolitique, par un effet d'augmentation du *turnover* des cellules épithéliales, en augmentant la desquamation des cornéocytes,
- une composante anti-inflammatoire importante.

À ces effets anti-acnéiques s'ajoutent certains effets cutanés récemment mis en évidence, c'est-à-dire restaurer le réseau de collagène détruit par le vieillissement. Cela arrive grâce à :

- stimulation du fibroblaste,
- inhibition de la dégradation des éléments du derme (inhibition des enzymes MMP)
- stimulation de la collagène synthétase,
- stimulation de la synthèse de la fibronectine, impliquée dans l'immunité non-spécifique.

La trétinoïne doit être administré localement une fois par jour, mais au début du traitement, le médicament topique peut être appliqué alternativement une fois tous les 2 jours, pour observer la tolérance individuelle. Il se présente sous la forme de:

- lotions 0,05 - 0,1%,
- crème 0,025 - 0,1%,
- gel 0,035%, associé ou non à un antibiotique (érythromycine).

Cette application peut provoquer un épisode érythémateux, généralement transitoire, qui ne se développe qu'une fois au cours du traitement, généralement au cours du premier mois d'administration. Les préparations modernes (par exemple, le MASKGEL) ont réussi à éliminer cet inconvénient.

La trétinoïne augmente la sensibilité de la peau à la lumière. C'est pourquoi, dans la saison chaude, elle doit être associée aux écrans solaires.

Les résultats apparaissent après les premières semaines d'application et, dans l'acné moyenne et légère, la guérison est de 100%. Lors de l'application à long terme, les rides fines sont réduites et l'apparence de la peau est nettement améliorée. Il peut provoquer une sécheresse tégumentaire, raison pour laquelle il nécessite un traitement cosmétique hydratant pendant le traitement.

Rétinoïdes de deuxième génération: éthrétinate et acitrétine - agents antipsoriasiques

L'éthrétinate (TIGASON) était le premier rétinoïde de synthèse antipsoriasique. Il est bénéfique dans le psoriasis, en particulier en association avec la thérapie UV. Les premiers résultats apparaissent après 4 semaines d'administration, mais des récives peuvent survenir peu de temps après la fin du traitement. Il est kératolytique et a également des effets immunomodulateurs.

Le médicament est pris par voie orale. Il est très lipophile, ce qui explique sa longue persistance dans le corps (jusqu'à 4 mois) ainsi que les risques découlant de cette persistance. La biodisponibilité est comprise entre 30 et 70% et la biodisponibilité maximale est obtenue lors de son administration pendant les repas. La dose recommandée est de 1 - 5 mg / kg corps / jour, dans des cures dont la durée dépend de la gravité de la maladie. Les réactions indésirables sont les mêmes que celles des autres rétinoïdes systémiques (l'isotrétinoïne).

L'acitrétine est le métabolite actif de l'éthrétinate, qui a maintenant remplacé le traitement avec la génération précédente. Sur le marché pharmaceutique se trouvent dans les spécialités Soriatane et Neotigason.

Son absorption intestinale dépend de la présence d'aliments dans le tube digestif ; sa biodisponibilité moyenne est de 60%. L'acitrétine circule dans le sang lié à l'albumine ; la demi-vie est de 55 à 60 heures. Il est éliminé de l'organisme par le foie (*via* la glucuronidation) ou les reins, ce qui entraîne la contre-indication du médicament dans les cas d'insuffisance hépatique et rénale. Il peut également être éliminé par le lait maternel, raison pour laquelle il est contre-indiqué aux femmes pendant l'allaitement. Lorsqu'il est associé à l'ingestion d'alcool, l'acitrétine passe dans son métabolite moins actif: l'éthrétinate; pour cette raison, l'ingestion d'alcool est contre-indiquée même en petite quantité.

Il est actuellement admis que la dose efficace moyenne chez l'adulte est de 35 à 40 mg / jour et que les anciennes doses de 25 mg / jour se sont révélées insuffisantes. Les résultats apparaissent après 6 mois de traitement dans les formes sévères de psoriasis. L'amélioration de l'extension des lésions est supérieure à 60%.

L'acitrétine peut être administré en concomitance au traitement par les radiations UV. Une association avec un dérivé synthétique de la vitamine D (le calcipotriol) est en cours d'évaluation. Dans les formes de rhumatisme psoriasique, l'acitrétine doit être cumulé au traitement immunomodulateur.

Les effets indésirables nécessitent des informations précises sur la patiente, un accord écrit, une combinaison de contraception efficace et ininterrompue chez la femme, un examen de la fonction hépatique, du cholestérol et des triglycérides. Les effets indésirables incluent: myalgies, migraines, diverses anomalies du foie.

Les rétinoïdes sont hautement tératogènes. Pendant la période d'embryogenèse, ils peuvent provoquer avortement du produit de la conception, mais aussi des malformations graves. Les rétinoïdes inhibent la synthèse du cartilage et l'épidermogenèse, entraînant des anomalies du développement (malformations du système nerveux central, malformations cardiaques, aplasie thymique, hypoplasie des os du visage).

Rétinoïdes de troisième génération: adapalène et tazarotène

Adapalene (DIFFERINE) est un nouveau rétinoïde, agissant sur les récepteurs RAR-bêta et RAR-gamma. L'adapalène, en plus de son effet séboréducteur utile dans le traitement de l'acné, agit sur la prolifération et la différenciation des kératinocytes. Par son action, l'adapalène inhibe le processus de kératinisation infundibulaire (processus pathologique qui tend à bloquer l'élimination de la sécrétion sébacée à la surface de la peau). Il est utilisé topiquement, à des concentrations de 0,1%, sous forme de gel, pour une application quotidienne. Il est mieux toléré que la trétinoïne et a une indication majeure d'acné modérée.

Tazaroten (ZORAC gel) est un rétinoïde acétylénique, un agoniste du récepteurs RAR. C'est un précurseur médicamenteux, qui se transforme dans la peau en *acide tazaroténique*. Il est utilisé par voie topique (à des concentrations de 0,05 à 0,1%) dans le cas de psoriasis dont les lésions ne dépassent pas 10% de la surface corporelle. Le médicament réduit significativement l'hyperkératinisation et la prolifération des kératinocytes.

Il existe des perspectives de traitement en oncologie avec des dérivés de rétinoïdes, en raison de leur effet stimulant sur la différenciation cellulaire. Ces effets sont à l'étude pour:

- *le bexarotène*, un agoniste sélectif des récepteurs RXR-gamma, utile pour les lymphomes de la peau,
- *l'acide 9-cis-rétinoïque* (PANRETIN), un agoniste non-sélectif des récepteurs RAR et RXR.

2. Substances antiandrogènes sebocorrectrices

Les médicaments antiandrogènes gagnent plus de terrain dans le domaine dermatologique, pour le traitement de l'acné, de l'hirsutisme et de l'alopecie androgénique, surtout lorsque ces symptômes, seuls ou en combinaison, représentent des critères diagnostiques positifs pour une maladie de type virilisme. Comme le stimulus le plus important pour la sécrétion sébacée est la DHT (dihydrotestostérone, la forme active de la testostérone), ces médicaments peuvent être considérés comme pathogènes.

Les formes sévères d'acné chez la femme sont le plus souvent l'expression du syndrome des ovaires polykystiques (SOP), ou de l'hypersécrétion surrénalienne de précurseurs d'androgènes. Dans ce cas, les substances contre les androgènes ne sont pas seulement pathogènes dans le traitement de l'acné, mais sont bénéfiques dans le traitement global de la maladie de base.

En fonction de la localisation du blocage concernant : la synthèse, la libération d'hormones androgènes, leur liaison au récepteur, etc., les médicaments antiandrogènes sont classés en 4 groupes (fig. 53). Certains de ces médicaments se sont révélés être correcteurs de la sécrétion de sébum pour le traitement de l'acné (acné avec un substrat endocrinien puissant), ainsi que dans l'hirsutisme et l'alopecie androgénique.

L'acétate de cyprotérone (**Androcur**) est un dérivé de la Clormadinone, substance agissant sur les hormones androgènes (substance

type anti-gonadotrophine efficace). La molécule inhibe la sécrétion gonadique (ovarienne) des androgènes.

Chez la femme, l'acétate de cipotone est utile en cas de virilisme, cas cliniquement exprimés par une acné sévère, une séborrhée et / ou un hirsutisme et une alopécie androgénique. Des traitements entre 6 et 18 mois sont recommandés, la dose allant de 2 mg / jour - dans les formes moins sévères, en association avec un œstrogène (cette combinaison existe en tant que *contraceptif Dianette*) - et 50 mg / jour dans les formes sévères.

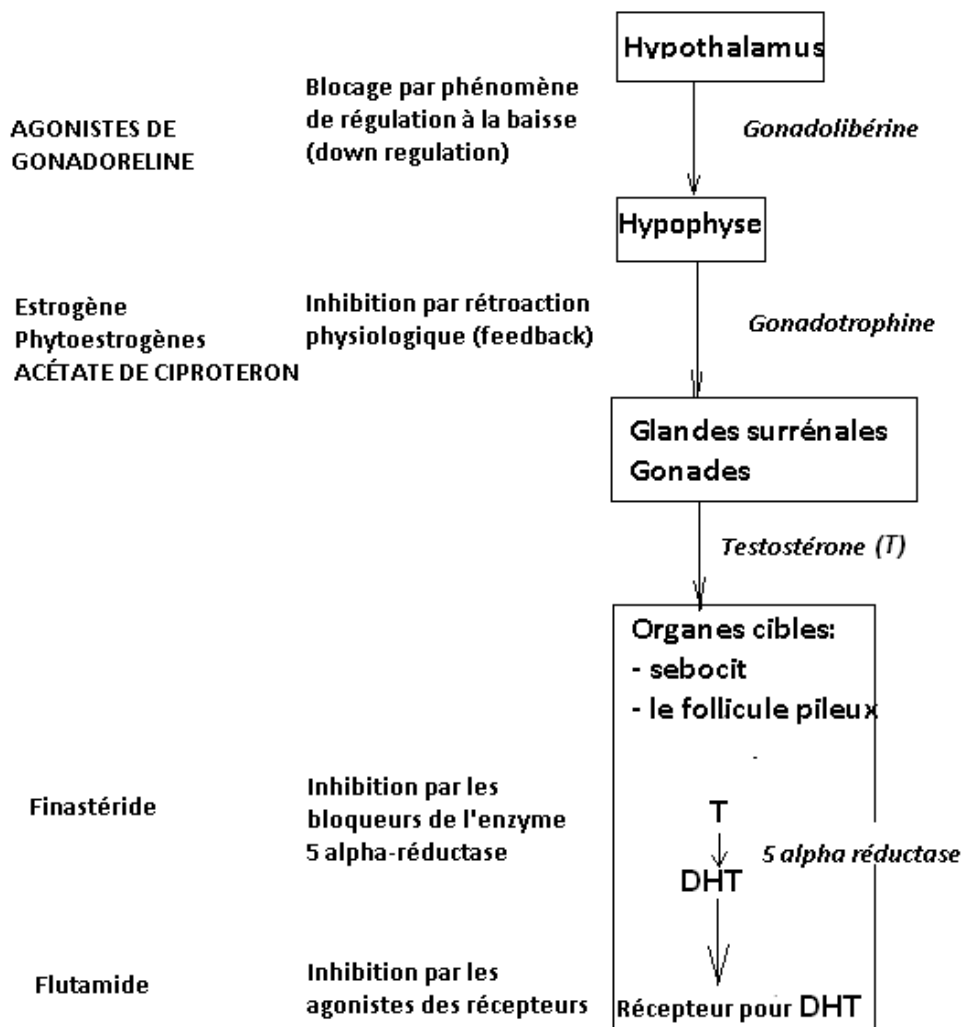


Fig. 53. Le lieu d'action des médicaments agissant sur les hormones androgènes

Dans le traitement par la cyprotonone, la séquence de guérison est la suivante: (1) la séborrhée est réduite au début du traitement, au cours de la première semaine de traitement, (2) les lésions acnéiques diminuent ou disparaissent après 4 à 6 mois de traitement et (3) l'hirsutisme / alopecie nécessite parfois 18 mois pour la guérison. Cet ordre de réponse des cellules cibles dépend de leur cycle de vie, plus lent ou plus rapide.

Dans les cas d'acné causée par le syndrome SOP, la cyprotérone est utilisée dans des schémas thérapeutiques complexes, parfois en association avec la *spironolactone* (en tant qu'antiandrogène), ou avec la trétinoïne. La guérison de l'acné sévère est constamment suivie de séquelles cutanées (cicatrices), pour lesquelles la microdermabrasion ou le peeling profond sont des variantes réparatrices.

La cyprotérone est contre-indiqué chez la femme enceinte, car ce médicament empêche le développement des organes génitaux externes et peut féminiser le fœtus masculin. Les effets indésirables comprennent: adynamie, douleurs musculaires et atrophie musculaire, et chez les hommes: oligospermie et diminution de la fonction sexuelle.

La spironolactone, très connue comme un diurétique habituel, est un inhibiteur potentiel de la *5-alpha réductase* et interfère avec l'interaction entre la DHT et son récepteur. Il est utilisé dans l'acné causée par le SOP et dans l'alopecie androgénique chez les femmes, associé ou non à la cyprotérone. Au niveau expérimental, il existe des études sur l'utilisation topique de la spironolactone pour diminuer le taux de sécrétion sébacée.

Le finastéride (Finasteride, Proscar) est le véritable inhibiteur de la *5-alpha réductase*, couramment utilisé chez les hommes dans le traitement du cancer de la prostate. Le médicament n'est pas utilisé dans l'acné que chez les hommes; en outre, le traitement au finastéride fait partie des traitements topiques les plus efficaces contre l'alopecie chez l'homme.

Le zinc est un puissant inhibiteur de la *5-alpha-réductase*, ce qui explique l'efficacité de certains masques cosmétiques au zinc, pour la séborrhée.

L'extrait de palmier Saw Palmetto (Sabal Serrulata) est une alternative végétale aux agents inhibiteurs de la *5-alpha-réductase*. L'extrait

n'était initialement utilisé que pour les hypertrophies bénignes de la prostate, mais il existe des préparations dermocosmétiques à base d'extrait de *Saw Palmetto* dans des cas de séborrhée du cuir chevelu (shampoing *Sabal* produit par les laboratoires *Pierre Fabre*).

3. Pharmacothérapie antimicrobienne et bactériostatique dans l'acné

L'utilisation d'antibiotiques pour l'acné est l'une des plus anciennes stratégies de pharmacothérapie anti-acnéique. La synthèse des rétinoïdes depuis les années 1980, ainsi que la découverte du mécanisme pathogène des hormones androgènes sur la sécrétion sébacée, ont incité les dermatologues d'aujourd'hui à abandonner complètement la prescription d'antibiotiques dans l'acné. La monothérapie de réduction de sébum (qui a dominé les 20 dernières années en dermatologie) avait deux motivations principales:

- le critère clinique: il n'y a pas d'acné en l'absence de séborrhée (la "acné" rosacée des personnes âgées est une coïncidence de dénomination),
- critère histologique: les agents pathogènes de l'acné sont généralement des germes saprophytes, qui trouvent la sécrétion sébacée comme un milieu propice pour la multiplication.

Il existe deux classes de médicaments importantes capables de limiter la production de sébum, présentées ci-dessus:

- *les rétinoïdes antiacnéiques*, dérivés de la vitamine A, à mode d'action intracellulaire, sur le sébocyte, à l'aide de récepteurs nucléaires spécifiques,
- *la thérapie antiandrogénique*, considérée comme un mécanisme pathogène, en particulier pour l'acné avec un substrat endocrinien.

Actuellement, cependant, nous assistons à un retour à la prescription d'antibiotiques topiques ou généraux dans l'acné, pour au moins deux raisons:

- la réduction de la séborrhée ne résout pas complètement l'inflammation de l'acné et les processus pathologiques du derme profond,
- la combinaison d'un antibiotique ou bactériostatique peut réduire le temps d'utilisation des rétinoïdes, générateurs de multiples effets indésirables, même à usage topique (phénomènes d'hypervitaminose A).

Antibiotiques - la classe des cyclines

Dans l'acné, les antibiotiques topiques (dans les cas d'acnés moins graves) et ceux prescrits par voie orale (dans les cas graves) sont les cyclines, en particulier **l'érythromycine** topique, ainsi que **la doxycycline**. L'utilisation de la tétracycline est désormais arrêtée.

Ces antibiotiques agissent en diminuant la population de *Propionibacterium acnes*, donc en réduisant l'inflammation.

En général, dans les cas graves, ils sont bien tolérés. Les doses sont de 50 à 100 mg / jour pour l'érythromycine et de 100 mg / jour pour la doxycycline.

Cependant, le diagnostic différentiel entre l'acné et certaines folliculites produites par des agents pathogènes microbiens Gram négatif est parfois difficile, et dans ce cas, une culture bactérienne et un antibiogramme sont nécessaires.

L'érythromycine topique est le choix le plus courant des dermatologues, pour ces classes thérapeutiques.

L'érythromycine topique peut être trouvée dans des préparations telles que: Eritroacnol ung. Il est efficace dans l'acné par sa teneur en érythromycine, un antibiotique macrolide actif contre *Propionibacterium acnes*, tandis que l'extrait de *Calendula officinalis* associé agit comme un agent antiseptique et cicatrisant.

Les effets indésirables incluent: irritation locale, sensation de brûlure, érythème, sécheresse de la peau et desquamations. La pommade est contre-

indiquée en cas d'allergie à l'érythromycine ou à d'autres composants. Le traitement est interrompu en cas de surinfection.

L'érythromycine en association avec le zinc (antiseptique par le mécanisme inhibiteur de la *5-alpha-réductase*) sont les substances actives de la lotion **Zineryt**, une spécialité pharmaceutique. Le produit a comme indication majeure l'acné inflammatoire. Le médicament peut provoquer des irritations cutanées transitoires ou des réactions de sensibilisation.

L'acide azélaïque comme bactériostatique

L'acide azélaïque est un acide naturel (contenu dans le corps humain) qui agit sur les principaux facteurs responsables de l'acné. L'acide azélaïque inhibe la croissance des bactéries impliquées dans la production d'acné (*Propionibacterium acnes*) et limite également la production d'acides gras comédogènes, tout en bloquant la tendance à fermer les comédons.

De ce fait, l'acide azélaïque a trois effets cliniques majeurs:

- *Effet comédolitique et kératolitique.* La substance normalise le processus d'hyperkératinisation infundibulaire, processus responsable de la formation de comédons.

- *Effet antibactérien.* L'acide azélaïque réduit considérablement la tendance à la multiplication bactérienne.

- *Effet anti-inflammatoire.* La substance réduit la production et la libération de radicaux libres d'oxygène.

De plus, des effets de dépigmentation sont mentionnés (réduction des macules hyperpigmentaires). C'est un produit non-toxique et bien toléré.

L'acide azélaïque est la substance active de la spécialité pharmaceutique **Skinoren**. La préparation a une bonne tolérance, et de ce fait, elle est recommandée dans le traitement de l'acné, à long terme.

En conclusion, selon le type d'acné (majoritairement inflammatoire ou majoritairement séborrhéique), le conseil pharmaceutique est très spécifique.

Tableau 11. Principes pharmacothérapeutiques de l'acné

Acné avec lésions non-inflammatoires, de type comédonien	Acné avec substrat endocrinien éprouvé (SOP)	Acné avec lésions inflammatoires	Lésions mixtes
<ul style="list-style-type: none"> - Acide rétinoïque tout trans - Isotrétinoïne - Acide azélaïque 	<ul style="list-style-type: none"> - Acétate de cyproterone - Spironolactone - Zinc 	<ul style="list-style-type: none"> - Érythromycine - Doxycycline 	<p>Les types de traitements précédents sont associés à des techniques de médecine esthétique (peeling, microdermabrasion)</p>

4. Dermocorticoïdes

Les dermatoses auto-immunes ou certains phénomènes d'hypersensibilité cutanée bénéficient d'un traitement topique aux corticostéroïdes. Parmi ces maladies figurent: les dermatites de contact, le psoriasis (sous forme principalement érythémateuse), le lupus érythémateux, le lichen plan.

La réponse au traitement est spectaculaire, mais il existe un risque de corticodépendance, de corticorésistance et d'atrophie cutanée ; ce dernier effet indésirable est généré par l'action catabolique sur le métabolisme des protéines (les corticostéroïdes inhibent la transcription et la traduction ribosomale, dans la synthèse du collagène).

L'activité au niveau de la peau est identique à celui général, spécifique aux corticostéroïdes:

- Effet anti-inflammatoire, par:
 - inhibition de l'œdème inflammatoire,
 - stabilisation des membranes lysosomales,
 - diminuer la formation de dépôts de collagène dans l'inflammation.

- Effet d'immuno-suppression,

- Effet d'arrêt de la mitose, un mécanisme important pour les maladies dans lesquelles la multiplication des kératinocytes est une caractéristique (psoriasis).

Tableau 12. Classes de dermocorticoïdes

Classe de dermo-corticoïdes	Représentants	Effets indésirables
Classe I Activité très intense	Clobétasol 0,05% Bétaméthasone 0,05%	- Atrophie cutanée, télangiectasie, - Retards en guérison - Éruptions acnéiformes - Vergetures, - Les (possibles) effets systémiques du syndrome de Cushing
Classe II Activité intense	Déoxymétazone 0,25% Amcinoïde 0,1% Difluprednate 0,05% Fluocinoïde 0,05%	- atrophie cutanée, télangiectasie, fragilité de la peau - Vergetures, - Éruptions cutanées acnéiformes
Classe III Activité modérée	Aclometasona Difluprednate 0,02%	- Atrophie cutanée, - Effet <i>Rebond</i> à l'arrêt du traitement - Éruptions cutanées acnéiformes
Classe IV Activité faible	Hydrocortisone : 0,5% et 1%	- Folliculites ou éruptions acnéiformes possibles - Atrophie de la peau ou vergetures, en cas d'utilisation prolongée.

5. Médication mélanisante

Les principales substances actives utilisées pour la repigmentation cutanée, importantes pour le traitement de la maladie du *vitiligo*, sont les *psoralènes*, utilisés par voie topique ou généralement, en général.

En usage général:

- 8-méthoxypsoralène (méthoxalène: MELADININE, NEOMELADININE)
- 5-méthoxypsoralène
- Triméthyl-psoralène, cp à 10 mg.

Des mélanisants oraux sont administrés avec une exposition aux radiations UV (photochimiothérapie). L'exposition aux UVA (avec une longueur d'onde comprise entre 320 et 400 nm) est recommandée pour être effectuée 2 à 3 fois par semaine, en augmentant progressivement. L'irradiation est de 1-2 J / cm², avec l'augmentation progressive de la dose irradiante, généralement de 0,1 J / cm² à chaque séance de thérapie. Le traitement complet consiste en 25 expositions aux UV, associées à l'administration d'une dose antérieure: 0,65 mg / kg 8-méthoxypsoralène (la dose est administrée 2 heures avant l'exposition aux UV). Ce traitement est indiqué pour les patients présentant des lésions dépigmentantes totalisant plus de 20% de la surface corporelle.

Le mécanisme par lequel les psoralènes agissent dans le traitement de la dépigmentation reste inconnu, mais on suppose qu'ils libèrent des facteurs qui provoquent la prolifération des mélanocytes. Il est possible que les psoralènes augmentent l'effet de MSH.

L'efficacité de la thérapie est modeste, mais le traitement est considéré comme traitement pathogénique car, jusqu'à présent, c'est le seul possible (efficacité en 40% des cas). Les nombreux effets indésirables de ce traitement le rendent difficile à accepter pour les patients. Ainsi, des effets indésirables sont décrits tels que: nausées, vomissements, migraines, risque de photo-vieillesse cutané et même de cancer de la peau dû à une exposition répétée aux radiations UV.

En usage topique:

- 8-Méthoxypsoralène, solution 0,1 - 0,3%, à appliquer 30 minutes avant l'exposition aux radiations UVA, sur les zones de dépigmentation.

Ce traitement est recommandé dans la maladie du vitiligo avec moins de 20% de dépigmentation à la surface du corps.

Parmi les extraits naturels, il y a de la *furocoumarine* et des extraits d'espèces botaniques de la famille des *Ombellifères* pour l'effet mélanocyto-stimulateur. Il est à noter qu'ils présentent également une photosensibilité (peuvent générer des phyto-photodermatoses).

Gestion pharmaceutique de l'alopecie

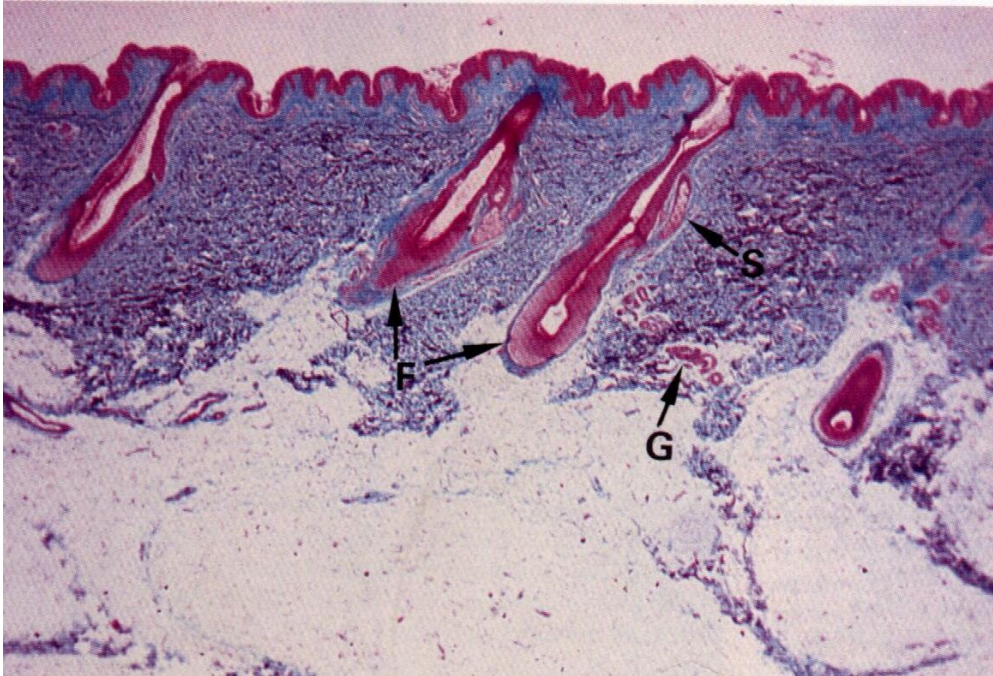
Le follicule pileux: structure et fonction. Le cycle des follicules pileux. Déterminisme hormonal de la pilosité. Alopecie: causes et possibilités du traitement pharmaceutique

1. Structure des cheveux: follicule pileux et tige de cheveux

Les cheveux représentent une formation cornéenne filiforme, résultant de la superposition en colonnes des cellules dans le sac folliculaire des cheveux. Les cheveux ont un rôle esthétique, n'ayant que peu de fonctions biologiques (c'est un organe rudimentaire).

Les fonctions biologiques de la pilosité est:

- les cheveux représentent une couche protectrice autour de la tête,
- les sourcils empêchent la transpiration du front d'entrer dans les yeux,
- par mécanisme réflexe, les cils protègent la pénétration de corps étrangers dans les yeux,
- les fils rudimentaires du nez et des oreilles protègent ces cavités de la pénétration de corps étrangers.



*Fig. 54. Follicules pileux dans le derme.
Remarquable leur implantation oblique.*

Les cheveux / les poils se trouvent dans un complexe, avec ses tissus, les glandes sébacées attachées et son muscle érecteur, un complexe appelé **organe pilo-sébacé**. La pilosité apparaît au troisième mois de la vie intra-utérine et est répartie sur toute la surface du corps, à l'exception des paumes, des plantes et des lèvres. Les fils *vellus* sont des fils décolorés qui recouvrent la majeure partie du corps, moins les zones couvertes par les fils *terminus*. Ces derniers sont des poils épais et pigmentés, qui se développent sur le cuir chevelu et les sourcils. Les fils de *vellus* peuvent se transformer en fils de *terminus*, lorsqu'ils sont stimulés par les hormones androgènes, ce qui est particulièrement le cas pour visage, la poitrine, l'abdomen, les aisselles et le pubis – à l'âge de la puberté.

Le nombre de follicules pileux présents dans la peau est déterminé dès la naissance. Du point de vue histologique, les cheveux sont décrits en deux segments:

1. Le follicule pileux;
2. Le filament poilu ou les cheveux eux-mêmes;

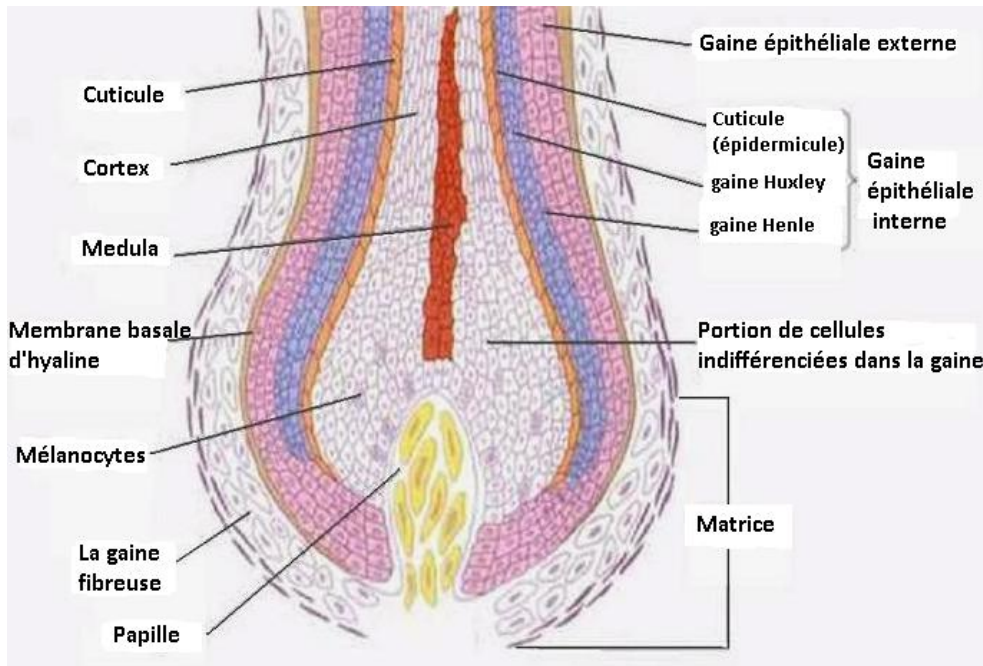


Fig. 55. Structure d'un follicule pileux

Le follicule pileux est le complexe formé par la racine du cheveu, y compris la zone bulbaire et la tige du cheveu, dans sa partie implantée. Il s'agit d'une production de tissu épithélial de surface, inséré obliquement dans le derme, atteignant parfois l'hypoderme.

Dans la partie la plus profonde du follicule, il y a une dilatation résultant de la prolifération de cellules dans cette zone, prolifération appelée **bulbe pileux**. Dans sa partie inférieure, le bulbe présente une invagination du tissu conjonctif adjacent, formant **la papille** du poil, la zone où s'ouvrent les capillaires sanguins, qui nourrit le follicule pileux. La vitalité des cheveux dépend de la bonne vascularisation à ce niveau. Les vasodilatateurs locaux (par exemple le minoxidil) améliorent la circulation capillaire à ce niveau et implicitement la nutrition des cheveux. Si la papille est définitivement détruite, les cheveux ne peuvent plus se régénérer.

Les mélanocytes ne sont présents que dans la zone du bulbe pileux, mais le pigment mélanique produit par eux (sous forme de granules de mélanine), est poussé dans les couches supérieures des cheveux, réalisant la coloration naturelle des cheveux. La source de mélanocytes pour les prochaines générations de tiges de cheveux, du même follicule, est inconnue. Cependant, la présence d'une certaine concentration de pigment eumélanique et / ou phéomélanique est constante chez chaque personne (déterminée génétiquement).

Les cheveux sont ancrés à travers son *muscle érecteur*. Il est inséré supérieure à le bulbe, tirant les cheveux vers la surface de la peau. Le muscle érecteur a une innervation de la SNV.

Au microscope, le follicule pileux est composé de couches de cellules concentriques, ce qui rend les gaines épithéliales intérieure et extérieure et les cheveux (à l'intérieur) – Figure 55.

Dans la structure du **filament capillaire**, il y a 3 zones concentriques:

- *la moelle*, de dimensions extrêmement variables d'un cheveu à l'autre. Cette structure contient 2 ou 3 rangées de grandes cellules polygonales pigmentées.

- *le cortex*, représentant la masse principale des cheveux. Il est composé de cellules ovales, à haut degré de kératinisation, ainsi que de granules de pigment mélanique, capables de déterminer la couleur des cheveux.

- *la cuticule ou l'épidermicule*, constitué d'une seule rangée de petits kératinocytes disposés comme des carrelages sur la maison, mais avec le bord libre vers le haut. Les qualités esthétiques des cheveux (brillance, absence d'érosion) dépendent de leur bonne cohésion.

Les cheveux sont lubrifiés par le sébum libéré par les glandes sébacées, qui sont attachées au follicule pileux. Le rôle de la sécrétion sébacée est de protéger les cheveux contre une éventuelle déshydratation et contre les facteurs environnementaux.

La carence en sécrétion sébacée à ce niveau conduit à l'apparition de cheveux secs, fragile, facilement érodé et cassé. L'érosion de la tige devient la cause du manque de croissance de la longueur des cheveux, de sa stagnation apparente.

Une sécrétion sébacée excessive donne l'apparence de cheveux gras, extrêmement disgracieux. La régulation de la sécrétion sébacée dans le cuir chevelu est commune à celle de la peau. La peau grasse ne s'associe pas nécessairement avec les cheveux gras. Bien que les deux situations soient l'expression d'une hyperandrogénie relative ou absolue, leur association n'est toutefois pas constante. Cela s'explique par la densité différente des glandes sébacées et des récepteurs aux androgènes, qui est parfois plus grande sur le visage et le tronc, parfois plus élevée sur le cuir chevelu.

La structure et la taille des cheveux diffèrent des trois types humains: Caucasiens, Asiatiques et Africains, différences comparées dans le tableau suivant.

Tableau 13. Caractéristiques des cheveux chez les 3 types humains.

Caractéristique	Type caucasien	Type asiatique	Type africain
Texture	Fin	Robuste	Robuste
Forme	Droit ou bouclé	Droit ou bouclé	Ondulé
Apparence par section	Rond ou légèrement ovale	Rond ou légèrement ovale	Ovale ou elliptique
Couleur	Blonde	Brun foncé ou brun	Bouclé
Zone de coupe transversale	Aprox. $70 \mu\text{m}^2$	Aprox. $90 \mu\text{m}^2$	Aprox. $70 \mu\text{m}^2$

2. Les phases de croissance des cheveux

Au troisième mois de l'embryogenèse, tous les follicules pileux sont complètement formés. A partir de ce moment commence la croissance et le développement des cheveux. Avec le développement du follicule pileux, deux reliefs apparaissent à l'intérieur du derme:

- un supérieur, qui se différenciera dans la glande sébacée;
- un plus bas, qui se différenciera en muscle érecteur.

Les cheveux du nouveau-né s'appellent *lanugo*, il est présent et intra-utérin. Il est fin, doux et couvre toute la surface du corps. Pendant l'enfance le type de cheveux prédominant est le *vellus*. Ces fils sont progressivement remplacés par des cheveux permanents, issus de follicules pileux matures, accompagnés de glandes sébacées et présentant une pigmentation.

Les follicules pileux matures ont une évolution cyclique qui contient 3 stades de développement.



Le stade I, de croissance ou anagène, dure entre trois et six ans. Environ 85% de tous les follicules pileux sont à ce stade, parce que c'est le stade le plus long. Le stade anagène a un premier étape, appelé pro-anagène, dans lequel la synthèse d'ADN et d'ARN a lieu. Ceci est suivi par les stades més-anagène et mét-anagène, dans lesquels la croissance maximale des cheveux est enregistrée.

Les follicules du stade anagène sont profondément localisés et ont des cellules germinales en pleine mitose. Le taux de croissance des cheveux (résultant d'une multiplication cellulaire continue) est de 0,2 à 0,5 mm / jour. Grâce au stade anagène, de nouveaux poils peuvent apparaître quotidiennement.

Fondamentalement, en continu, les nouveaux follicules au stade télogène entrent dans le stade anagène, par l'apparition soudaine de mitose dans la zone basale de leur bulbe.



Le stade II, transitoire ou catagène, représente un ralentissement du processus de croissance des cheveux (diminution du taux de mitose), auquel participe 1% de tous les follicules pileux. Le stade ne dure que quelques jours jusqu'à un maximum de trois semaines, ce qui explique le faible pourcentage de poils trouvés à ce stade.



Le stade III, stagnation ou télogène, représente l'arrêt de la croissance des cheveux, suivi de leur perte. Au cours de cette évolution, le follicule pileux remonte du plus profond à la surface.

Après avoir quitté le stade télogène, le follicule redevient anagène, de sorte que **les cheveux sont le seul organe qui se renouvelle complètement** (fig. 56).

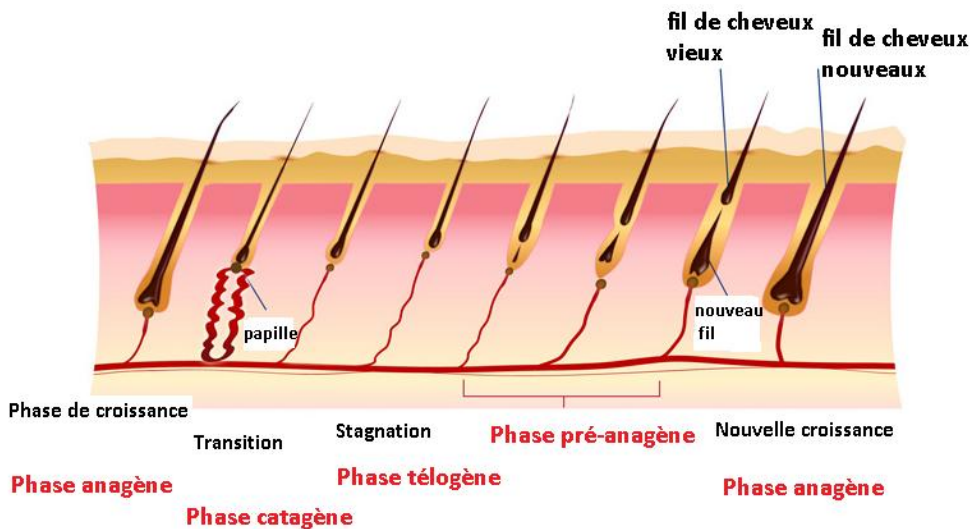


Fig. 56. Capacité d'auto-réparation des cheveux (schéma)

Concernant l'évolution progressive, il existe des différences mineures liées au sexe (chez les femmes il y a plus de follicules au stade anagène, 88%, contre 82% chez les hommes), mais les différences les plus significatives sont en fonction de l'âge, la croissance ralentissant toujours avec le vieillissement. Physiologiquement, chaque jour, 50 cheveux sont expulsés.

Le taux de croissance des cheveux est de 0,2 à 0,5 mm / jour, plus élevé : (1) chez les femmes que chez les hommes, (2) chez les jeunes que chez les personnes âgées et (3) pendant les saisons chaudes par rapport aux saisons froides. La pilogenèse est influencée par un certain nombre de facteurs internes et externes.

Les facteurs internes sont: la vascularisation du follicule pileux, le système nerveux central et végétatif, les glandes endocrines. Les facteurs externes sont alimentaires, physiques et chimiques.

Distribution et développement des cheveux: un déterminisme endocrinien

La croissance et la distribution des cheveux sont des processus influencés par des facteurs anatomiques, physiologiques et environnementaux.

Dans la régulation de l'activité des follicules pileux, les influences hormonales (androgènes, œstrogènes, hormones thyroïdiennes, hormone de croissance, prolactine) jouent un rôle important, mais aussi les diverses cytokines (comme facteurs de croissance locaux), et d'enzymes (5 α -réductase)

Parmi les substances médicamenteuses, les effets les plus importants sur les cheveux sont mentionnés pour : les stéroïdes anabolisants, les contraceptifs oraux, les agents antiandrogènes, les rétinoïdes et le minoxidil.

Le régulateur le plus important de la croissance et du développement des follicules pileux est le **groupe des hormones androgènes**, qui détermine l'apparence des cheveux terminaux aux niveaux génital et facial (dans le cas des hommes). *La testostérone prolonge la phase anagène au niveau de corps (poil) et provoque un raccourcissement de cette phase au niveau cuir chevelu (cheveux).*

En conséquence, l'excès d'androgènes, détermine, chez les deux sexes, d'une part la tendance à l'hirsutisme (pilosité excessive sur le corps et le visage), et d'autre part, la tendance à l'alopecie (chute des cheveux).

L'alopecie de cause androgène est de type frontal chez l'homme et de type diffus chez la femme.

Les médicaments antiandrogènes (finastéride, acétate de cyprotonone) déterminent le phénomène inverse: limiter la tendance à l'hirsutisme chez la femme et une évolution favorable dans le traitement de l'alopecie d'origine androgénique.

Les rétinoïdes influencent la croissance des cheveux, car il y a dans le follicule pileux (au niveau cellulaire), récepteurs de type nucléaire pour les rétinoïdes. L'action sur ces récepteurs détermine la synthèse des facteurs de croissance locaux, des *cytokines de type GF* (facteurs de croissance). Le traitement à la trétinoïne peut, au moins au niveau de la recherche, provoquer la croissance des cheveux, *en stimulant l'ensemble du cycle évolutif des cheveux*, expliquant la propriété de la *morphogenèse* sur les cheveux, les rétinoïdes, citée par certains auteurs.

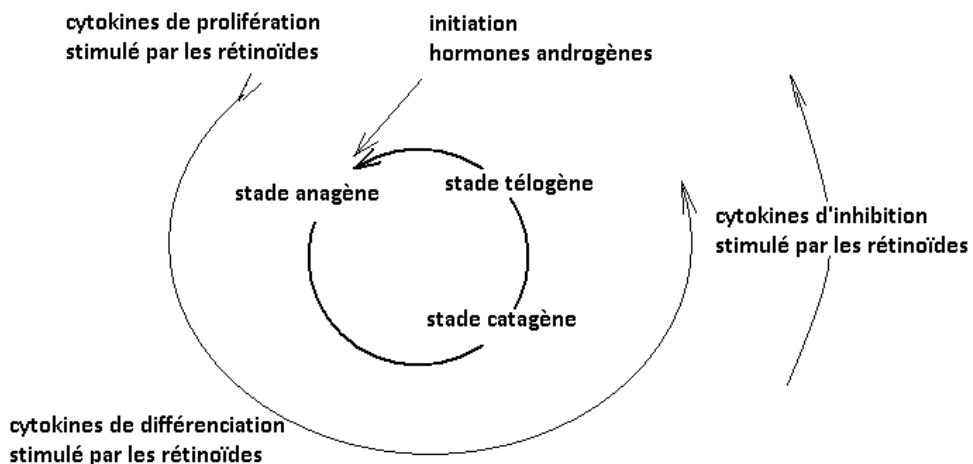


Fig. 57. La place d'action des androgènes et des rétinoïdes, dans le cycle d'évolution d'un follicule pileux

Composition chimique des cheveux

Les cheveux humains ont une composition complexe.

Les substances inorganiques comprennent le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sodium, le fer, les sels de zinc. De tous ces éléments, le zinc semble avoir une possible signification pathologique. Sa concentration est extrêmement faible dans le psoriasis. Le cuivre se comporte comme un catalyseur dans le processus de mélanogénèse et dans la production des liaisons disulfures

Les substances organiques comprennent:

- le glycogène, en tant que glucide le plus répandu,
- les polysaccharides acides, dont le *sulfate de chondroïtine*, qui sont à l'origine des groupements sulfhydriques, nécessaires à la synthèse de la kératine,
- les phospholipides jouent un rôle important dans la formation de kératine,
- les acides nucléiques, représentés par l'ADN, présent en grande quantité dans les cellules en division, ainsi que par l'ARN, bien représenté dans les cellules en cours de biosynthèse des protéines dans les fils de cheveux.
- les protéines sont des composants essentiels des cheveux. En générale, les acides aminés qui entrent dans leur constitution sont riches en Soulphe. Le composant principal proteique est la *kératine*. La plupart des molécules de kératine sont de type alpha. De petites quantités de bêta-kératine donnent aux cheveux une structure bouclée, mais sont instables. Sous l'influence de la chaleur et de l'humidité, les formes se transforment l'un en l'autre (alpha → bêta).

Alopécie - causes et possibilités thérapeutiques

La perte pathologique des cheveux, supérieur au niveau physiologique de la chute, conduisant à un amincissement des cheveux, ou à son absence dans une zone du cuir chevelu est appelée alopécie.

L'alopécie a plusieurs causes:

- troubles endocriniens (hyperandrogénisme);
- prédisposition génétique;
- stress, mauvaise nutrition;
- exposition aux rayons X ou aux rayonnements nocifs;
- troubles de la nutrition ou de la vascularisation périphérique;
- avitaminose, en particulier avitaminose A et B;
- infestation de parasites et de champignons au niveau cuir chevelu,
- traitement cytostatique et autres intoxications médicamenteuses;
- infections aiguës et chroniques;
- maladies métaboliques, hypo- et hyper-thyroïdie, diabète.

L'alopécie androgénique est la forme d'alopécie la plus courante. Ceci est généralement associé à d'autres signes cliniques d'excès d'androgènes, notamment : l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme. Les hommes ont généralement une alopécie frontale et / ou au niveau du *vertex*, tandis que les femmes (atteintes du syndrome des ovaires polykystiques) développent une alopécie diffuse. L'alopécie androgénétique est associée à des altérations du cycle de croissance folliculaire, en référence au raccourcissement de la phase anagène et à la réduction du diamètre folliculaire.

Il décrit une alopécie nutritionnelle, qui a plusieurs facteurs:

- *La malnutrition*, en particulier les malnutritions protéique, peut être une cause de dommages aux cheveux, en privant le corps de certains acides aminés nécessaires à la structure des cheveux,

- *Une carence en acides gras essentiels* entraîne une diminution de la sécrétion sébacée qui protège les cheveux. Dans ces conditions les cheveux deviennent fragiles et secs, avec tendance à se casser,

- *Le déficit d'absorption du zinc*, un amincissement des cheveux est observé, car le zinc est un facteur trophique pour les cheveux

- *La carence en fer*, dans de l'anémie ferriprive, peut être un facteur favorisant l'alopecie diffuse

- *L'hypoprotéinémie* d'origine métabolique ou causé par le régime végétarien entraîne une perte prématurée des cheveux télogènes.

On décrit également une alopecie de grossesse, qui est transitoire, en raison de changements endocriniens. Dans cette situation, les cheveux de la région pariétale sont perdus.

Parmi les médicaments impliqués dans la production d'alopecie, il convient de mentionner: les médicaments cytostatiques, les médicaments anticoagulants, les contraceptifs oraux (ceux-ci provoquent une alopecie diffuse) et les rétinoïdes en excès (par l'effet bloquant de la synthèse sébacée, qui conduira à un séchage, avec des cheveux cassants).

Certaines causes plus rares d'alopecie sont décrites, telles que : (1) congénitales, (2) traumatiques (les traumatismes peuvent être associées par des cicatrices chéloïdes et l'absence de parties des sourcils), (3) causées par des cicatrices postopératoires, ou (4) l'alopecie par des causes thermiques ou électrocution.

Principes du traitement cosmétique et médicamenteux dans l'alopecie

L'attitude thérapeutique dans l'alopecie signifie tout d'abord traité les situations exclusives médicales ou dermatologiques impliquées dans la pathogenèse, c'est-à-dire:

- se débarrasser de l'agent pathogène;
- résoudre par un régime alimentaire le déficit nutritionnel;

- élimination du facteur de stress;
- diminution de l'excès androgène à l'aide de médicaments antiandrogènes

Si ces attitudes thérapeutiques échouent, les produits cosmétologiques améliorent l'alopecie par deux mécanismes:

- stimulation de la vascularisation locale (stimulation de la dilatation capillaire);
- l'apport de nutriments et de stimulants pour la pousse des cheveux.

Médicaments antiandrogènes proposés pour l'alopecie

Finastéride (Propecia, Proscar) est un médicament anti-androgène utile dans l'alopecie masculine, proposé par les laboratoires Merck Pharmaceuticals et initialement prescrit uniquement pour le traitement de l'adénome de la prostate, à la dose de 5 mg / jour. C'est un inhibiteur de l'enzyme *5- α -réductase*. L'efficacité semble être évidente après des mois de traitement (parfois après 6 mois). Lorsque le traitement est arrêté, l'alopecie peut réapparaître.

Dans le traitement de l'alopecie, le finastéride est généralement associé à d'autres médicaments, tels que *le minoxidil*. **Propecia** se présente sous forme de comprimés de finastéride à 1 mg. Il s'agit d'un médicament oral à prise unique quotidienne, dans l'alopecie masculin.

Il existe des preuves de la réduction de l'alopecie avec d'autres antiandrogènes, tels que: **Ciproteron (Androcur)**, **Flutamide (Euflex, Eulexin)**, **Spirolactone (Aldactone)**, **Cimetidine (Tagamet)**, l'association **Zn + acide azélaïque (Azelex, Skinoren)**, et à partir d'extraits naturels, extrait de *Saw Palmetto* (palmier **Sabal Serulata**, originaire de Floride).

Médicaments qui stimulent la circulation sanguine et les trophées du follicule pileux

Le minoxidil - le composant de la préparation *Hairgrow*, *Alopexy*, *Regain*, (solution de propylène glycol-alcool-eau, à usage topique, avec 2% de minoxidil) - est utilisé avec succès pour l'alopecie (alopecie androgénique, alopecie de stress, alopecie circonscrite et alopecie diffuse) pour les deux sexes.

Le médicament prolonge la phase de croissance anagène des follicules pileux. Utilisé à l'origine comme antihypertenseur, la substance a au fil du temps un effet tricogène (stimulateur de croissance des cheveux)

Aminexyl (*Decarp*) - est une molécule liée au minoxidil, produite par les laboratoires L'Oréal.

L'acide rétinotique (*Trétinoïne*, *Rétine-A*) intervient dans la croissance des cheveux dans toutes les phases du cycle de croissance, en libérant des facteurs de croissance, de développement et de différenciation (cytokines).

Il existe plusieurs acides aminés et vitamines dans les produits de soins car ils sont soit indispensables à la synthèse des cheveux à la kératine dure, soit des facteurs trophiques pour les cheveux. Ceux-ci comprennent: l'arginine, l'acide folique, la cystéine, et la vitamine B6.

Il est également important que la molécule nutritive soit suffisamment petite, pour pouvoir pénétrer à travers la cuticule pileire. Les laboratoires Shiseido, dans la ligne *Joico* pour les cheveux, notent sur chaque produit le poids moléculaire de la substance active, soulignant sa faible valeur comme un témoignage de la facilité de pénétration.

L'une des préparations commerciales trichogènes: *Revalid*, contient de nombreux composants qui agissent en synergie comme facteurs stimulants pour la croissance des cheveux. Ces composants sont :

- **Le zinc**, qui provoque la croissance des cheveux grâce à son action inhibitrice contre la *5- α -réductase*.

- **Le cuivre**, qui est essentiel pour la synthèse de mélanine et de kératine.

- **Les acides aminés soulfurés** (méthionine et cystéine), qui sont des constituants essentiels de la kératine.

- **La levure de bière et les germes de blé**, qui sont des sources efficaces de vitamines B et E.

- **Certaines cytokines**, qui ont un rôle de type *EGF*, ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement topique trichogène.

Le principe de la formulation du shampooing

Les shampooings sont des préparations cosmétiques utilisées pour un nettoyage énergétique des cheveux et pour le cuir chevelu.

La classification des shampooings a plusieurs critères:

- selon le mode de présentation, il existe des shampooings solides et liquides;
- selon la qualité des cheveux auxquels il s'adresse, il existe (1) des shampooings pour cheveux normaux et secs (enrichis en nutriments), (2) pour cheveux gras (séboréducteurs), (3) pour cheveux colorés (moins tensioactif) et (4) contre les pellicules ou pour diverses causes
- par âge : shampooings pour les enfants (moins de tensioactif) et pour les adultes.

Les exigences d'un bon shampooing sont:

- ne pas être fortement alcalin, car ils détruisent l'équilibre du pH des cheveux,
- ne pas avoir un effet dégraissant trop fort, car (en ce cas) il stimule - de manière compensatoire - la sécrétion sébacée,
- ne pas irriter le cuir chevelu,
- produire une mousse efficace, capable d'éliminer les impuretés
- ne pas altérer l'équilibre électrostatique des molécules de kératine, afin de ne pas dégrader la cuticule,

- contiennent des nutriments comme molécule petite, justement pour pénétrer, mais suffisamment pour nourrir les cheveux,

- contiennent un tensioactif du type *Lauryl sulfate*, pas plus de 10-15%, afin de ne pas détruire la cuticule et de peler agressivement le cuir chevelu.

La structure de base d'un shampooing est indiquée dans le tableau suivant.

Tableau 14. Structure de base d'un shampooing

Ratio en %	Ingrédient	Rôle
1 – 3 %	Agent de conservation	Stabilité microbiologique
1-2%	Colorant	Acceptation sensorielle
0,1-1%	Parfum	Acceptation sensorielle
0 – 10 %	Auxiliaires	Viscosité
10 – 15 %	Tensioactif de base	Agent de nettoyage
3 – 5 %	Co-surfactant	Agent de nettoyage
q.s. 100 %	Eau	Fluidité

À partir de cette structure de base, les différents types spécifiques de shampooings peuvent en outre contenir certaines substances actives, correspondant à l'objectif du shampooing respectif.

Tableau 15. Les principales caractéristiques d'un shampooing, selon le type de cheveux auquel il s'adresse

Type de cheveux	Les objectifs d'un bon shampooing	Ingrédients utilisés à cet effet
Cheveux gras	Sebocorrecteur	Zinc, sulfure et disulfure de sélénium, extrait de <i>Sabal serulata</i> , extrait de <i>Hamamelis</i>
Cheveux secs / dégradés	Nutrition, hydratation, restauration de l'intégrité des cuticules	Constituants avec des acides aminés de la kératine, kératine, céramides, vitamines B et E, extraits naturels de: jojoba, glycine, mangue, papaye, olive.
Cheveux coloré	Faible niveau de tensioactif pour la préservation de la couleur + nutrition	Acide citrique, acide lactique, acides de fruits et ingrédients pour cheveux secs / dégradés.
Cheveux avec pitiriazis simples	Arrêt de la desquamation et arrêt de la micose	Kétoconazole, fenticonazole, extrait d'ortie.
Peau sensible	Tensioactif faible, action apaisante et épithélisante	Vitamines A et E, extraits de camomille, avoine.

Bibliographie

1. A. Dragomirescu, *Eléments de dermatopharmacie-cosmétologie*, Editura Brumar, 2013
2. A. Dragomirescu, *Dermatocosmetologie cu profil farmaceutic*, Editura Brumar, 2018
3. A. Dragomirescu, *Cosmeceuticele*, Editura Victor Babeș, Timișoara, 2019
4. A. Dragomirescu, F. Andrei, *Consilierea farmaceutică în probleme de dermatofarmacie și cosmetologie - Dermatofarmacie, Vol. I.*, Editura Victor Babeș, Timișoara, 2015
5. A. Dragomirescu, F. Andrei, *Consilierea farmaceutică în probleme de dermatofarmacie și cosmetologie, Vol. II.*, Editura Victor Babeș, Timișoara, 2016
6. Marie-Claude Martini, *Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie*, Edition Lavoisier, 2006
7. André O. Barel, Marc Paye, Howard I. Maibach, *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, Marcel Dekker Inc., 2001
8. Annik Pons-Giraud - *Les cosmétiques et la peau*, Éditions du Rocher, 1997

