

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Aurélie Dosse

Présentée et soutenue publiquement le 3 mai 2005

Vieillesse cutanée :
traitement des rides et intérêt de la toxine botulique

Président : M. Christos ROUSSAKIS, Maître de conférences de Pharmacognosie.

Membres du Jury : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
(Directeur de thèse).
Mlle Pietrini Albane, Pharmacien.

SOMMAIRE

Introduction	5
1. PHYSIOLOGIE ET VIEILLISSEMENT DE LA PEAU	6
1.1. Physiologie de la peau	6
1.1.1. L'épiderme	6
1.1.1.1. Généralités	6
1.1.1.2. Les différentes populations cellulaires	7
1.1.1.2.1. Les kératinocytes	7
1.1.1.2.1.1. Différentes couches de kératinocytes et leur ultrastructure	7
1.1.1.2.1.2. Les kératinocytes de la couche basale ou cellules germinatives	7
1.1.1.2.1.3. Les cellules de la couche du corps muqueux de Malpighi	8
1.1.1.2.1.4. Les cellules de la couche granuleuse	8
1.1.1.2.1.5. Les cellules de la couche claire	8
1.1.1.2.1.6. Les cellules de la couche cornée	8
1.1.1.2.2. Kératinisation et différenciation des kératinocytes	9
1.1.1.2.3. Le phénomène de desquamation	10
1.1.1.2.4. Régulation de l'homéostasie épidermique	11
1.1.1.2.4.1. Les facteurs internes de cette régulation	11
1.1.1.2.4.1.1. Les facteurs de croissance	11
1.1.1.2.4.1.2. Les ions et les oligoéléments	11
1.1.1.2.4.1.3. Les facteurs organiques	11
1.1.1.2.4.1.4. Les facteurs externes de la régulation	12
1.1.1.2.5. Les mélanocytes	12
1.1.1.2.6. Les cellules de Langerhans	12
1.1.1.2.7. Les cellules de Merkel	13
1.1.1.3. Le film cutané de surface	13
1.1.1.3.1. Composition du film cutané de surface	13
1.1.1.3.1.1. Produits issus de la kératinisation épidermique	13
1.1.1.3.1.2. Le film hydrolipidique	13
1.1.1.3.2. Rôle du film cutané de surface	13
1.1.1.3.3. La flore cutanée	14
1.1.2. La jonction dermo-épidermique (JDE)	15
1.1.2.1. Structure de la JDE	15
1.1.2.2. Les molécules de la membrane basale	15
1.1.2.3. Fonction de la jonction dermo-épidermique	15
1.1.3. Le derme	16
1.1.3.1. Les constituants du derme	16
1.1.3.1.1. Les cellules	16
1.1.3.1.2. La matrice extracellulaire (MEC)	16
1.1.3.1.2.1. L'acide hyaluronique et les protéoglycanes	16
1.1.3.1.2.2. Les composants fibreux	17
1.1.3.1.2.3. Les glycoprotéines de structure	18
1.1.4. L'hypoderme	19
1.1.4.1. Structure de l'hypoderme	19
1.1.4.2. Rôles de l'hypoderme	19
1.1.5. La vascularisation de la peau	19
1.1.5.1. Les vaisseaux artériels	20
1.1.5.2. Les voies de drainage veineux	20
1.1.5.3. Les voies lymphatiques	20

1.1.5.4.	Rôles de la circulation cutanée	20
1.1.6.	L'innervation cutanée	21
1.1.7.	Les annexes cutanées	21
1.2.	Physiologie du vieillissement de la peau	22
1.2.1.	Généralités	22
1.2.2.	Facteurs intervenant dans le vieillissement cutané	24
1.2.2.1.	Les facteurs extrinsèques du vieillissement	24
1.2.2.1.1.	Le tabac	24
1.2.2.1.2.	Les radiations solaires	25
1.2.2.1.3.	Les facteurs nutritionnels	25
1.2.2.1.4.	Le stress	26
1.2.2.2.	Les facteurs intrinsèques	26
1.2.2.2.1.	Théorie du vieillissement génétiquement programmé	26
1.2.2.2.2.	Théorie des radicaux libres	27
1.2.2.2.3.	Glycation non enzymatique des protéines	28
1.2.2.2.4.	La ménopause	29
1.2.3.	Modifications cellulaires, moléculaires et histologiques observées au cours du vieillissement chronologique cutané	29
1.2.3.1.	Modifications épidermiques	29
1.2.3.1.1.	Modifications des kératinocytes	29
1.2.3.1.2.	Modifications des mélanocytes	29
1.2.3.1.3.	Modifications des cellules de Langerhans	30
1.2.3.2.	Modifications dermiques	30
1.2.3.2.1.	Modifications des fibroblastes	30
1.2.3.2.2.	Modifications du collagène	30
1.2.3.2.3.	Modifications des fibres élastiques	31
1.2.3.2.4.	Modifications des protéoglycanes	31
1.2.3.2.5.	Modifications des glycosaminoglycanes	31
1.2.3.2.6.	Modifications de la microvascularisation dermique	31
1.2.3.3.	Modifications des cellules immunes de la peau	32
1.2.3.4.	Modifications des annexes dermiques	32
1.2.3.5.	Modifications hypodermiques	32
1.2.4.	Aspects cliniques du vieillissement cutané chronologique	33
1.2.4.1.	Les rides	33
1.2.4.2.	Perte de l'élasticité cutanée	34
1.2.4.3.	Augmentation de la perméabilité cutanée	34
1.2.4.4.	Altération de la réponse immune	35
1.2.4.5.	Modification des autres propriétés fonctionnelles	35
2.	LE TRAITEMENT DES RIDES	36
2.1.	Que faire en prévention ?	36
2.1.1.	La photoprotection	36
2.1.2.	L'arrêt du tabac	36
2.1.3.	Le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause	36
2.1.4.	L'utilisation de compléments alimentaires	37
2.1.5.	Conseils cosmétiques	37
2.2.	Les différents traitements des rides	37
2.2.1.	Les produits topiques	37
2.2.1.1.	La trétinoïne topique	37
2.2.1.1.1.	Etudes cliniques de la trétinoïne	38
2.2.1.1.1.1.	Les modifications macroscopiques observées	38

2.2.1.1.1.2.	Relation dose-effet	39
2.2.1.1.1.3.	Les modifications microscopiques observées	39
2.2.1.1.1.4.	La tolérance au traitement	40
2.2.1.2.	Les alpha-hydroxy-acides (AHA)	40
2.2.1.3.	Les antiradicalaires	41
2.2.1.3.1.	La vitamine E	41
2.2.1.3.2.	Les flavonoïdes	41
2.2.1.3.3.	La vitamine C (acide ascorbique).....	41
2.2.1.3.4.	La superoxyde dismutase	42
2.2.2.	Quelles sont les différentes méthodes de traitement esthétique des rides ?	42
2.2.2.1.	Les traitements de régénération.....	42
2.2.2.2.	Les traitements de stimulation.....	42
2.2.2.3.	Les traitements de lissage.....	42
2.2.2.3.1.	Les processus physico-chimiques	42
2.2.2.3.1.1.	Les peelings.....	42
2.2.2.3.1.1.1.	Les différents peelings	42
2.2.2.3.1.1.2.	Contre-indications et précautions d'emploi	43
2.2.2.3.1.1.3.	Les complications des peelings.....	43
2.2.2.3.1.2.	Le laser	43
2.2.2.3.1.2.1.	Indications et mécanismes d'action.....	44
2.2.2.3.1.2.2.	Les résultats du traitement laser	44
2.2.2.3.1.2.3.	Les effets secondaires du traitement laser.....	44
2.2.2.3.1.3.	La dermabrasion	44
2.2.2.3.2.	Les processus biologiques	45
2.2.2.4.	Les traitements de remplissage	45
2.2.2.4.1.	Les implants injectables résorbables	45
2.2.2.4.1.1.	Le collagène	45
2.2.2.4.1.2.	L'acide hyaluronique.....	46
2.2.2.4.2.	Les implants injectables définitifs.....	47
2.2.2.4.3.	Les fils	48
2.2.2.5.	Les traitements de remodelage.....	49
2.2.2.6.	Les liftings.....	49
2.2.3.	Conclusion du traitement des rides	49
3.	UTILISATION DE LA TOXINE BOTULIQUE	51
3.1.	Obtention de la toxine botulique	51
3.1.1.	Obtention et contrôle de la toxine botulique de type A.....	51
3.2.	Structure de la toxine botulique	51
3.3.	Mécanisme d'action de la toxine botulique.....	53
3.3.1.	Rappels sur la jonction neuro-musculaire	53
3.3.2.	Site d'action de la toxine botulique.....	54
3.3.3.	Les différentes étapes du mécanisme d'action de la toxine botulique	56
3.3.3.1.	Reconnaissance par les tissus cibles.....	56
3.3.3.2.	Internalisation par l'intermédiaire du récepteur	57
3.3.3.3.	Inhibition de la libération de l'acétylcholine.....	57
3.4.	Rôle des différents domaines de la toxine.....	58
3.4.1.	Rôles de la chaîne lourde	58
3.4.1.1.	Rôle dans la liaison au récepteur protéique.....	58
3.4.1.2.	Rôle dans l'internalisation de la toxine	58
3.4.1.3.	Rôle dans la reconnaissance sélective des neurones	59
3.4.2.	Rôle de la chaîne légère	59

3.5.	Pharmacocinétique de la toxine botulique	62
3.5.1.	Résorption et fixation	62
3.5.2.	Délai, durée de l'effet et conséquences	62
3.6.	Immunorésistance de la toxine botulique	64
3.7.	Les spécialités à base de toxine botulique	64
3.8.	Précautions indispensables à prendre en compte avant l'injection	66
3.9.	Règles primordiales imposées par l'acte technique	66
3.10.	Les points d'injections au niveau du tiers supérieur du visage	67
3.10.1.	Action sur le muscle corrugator (la glabelle)	68
3.10.2.	Action sur la partie externe du muscle orbiculaire	68
3.10.3.	Action sur le muscle depressor supercili	70
3.10.4.	Action sur le muscle procerus	71
3.10.5.	Action de la toxine botulique sur les muscles frontaux	71
3.11.	Traitement des deux tiers inférieurs du visage	73
3.11.1.	Les sillons nasogéniens	73
3.11.2.	Le plissé soleil ou les rides péribuccales	74
3.11.3.	Le pli d'amertume	75
3.11.4.	La ride mentonnière	77
3.12.	Nouvelles indications en esthétique	78
3.12.1.	Cas des paupières inférieures	78
3.12.2.	Cas du cou	79
3.12.2.1.	Les horizontales du cou ou le collier de vénus	79
3.12.2.2.	Les cordes plathysmales	80
3.12.3.	Le décolleté	81
3.12.4.	Les cassures de la joue	82
3.12.5.	La paupière supérieure	83
3.12.6.	Le nez	84
3.12.6.1.	Les rides de la base du nez	84
3.12.6.2.	Les narines dilatées	84
3.13.	Les incidents possibles liés à l'usage de la toxine botulique	84
3.13.1.	Dans la région frontale	84
3.13.2.	Dans la région palpébrale inférieure	85
3.14.	Les accidents liés à l'utilisation de la toxine botulique	85
3.14.1.	Lors de la correction des rides frontoglabellaires	85
3.14.2.	Lors du traitement des rides sous-orbitaires	85
3.14.3.	Lors du traitement des pattes d'oie	85
3.14.4.	Accidents au décours d'indications moins classiques de la toxine botulique ..	86
	Conclusion	88
	Liste des figures	89
	Liste des tableaux	91
	Bibliographie	92

Un certain nombre de photos ont été supprimées de cette version électronique. Pour les consulter, emprunter la thèse papier.

Introduction

L'augmentation de l'espérance de vie a été de 36 ans en un siècle (passant de 45 à 76 ans pour l'homme). Du temps de l'empire romain, 30% des hommes étaient encore en vie à 30 ans, 10% à 50 ans, mais seulement 5% à 60 ans.

La sénescence est aujourd'hui plus tardive. Par exemple, à l'époque de Musset une femme était vieille à 30 ans. Cet allongement de la durée de vie s'accompagne d'un corollaire évident : le temps peut s'exprimer pleinement et exposer les effets du vieillissement tissulaire, entraînant une distorsion de plus en plus manifeste entre « l'être » et le « paraître ».

Il est donc logique de chercher à obtenir des traitements permettant de rétablir une harmonie entre le ressenti d'une personne et l'image que son visage offre au monde extérieur.

L'OMS a d'ailleurs parfaitement anticipé cette évolution en définissant l'état de bonne santé comme étant « non seulement une absence de maladie, mais aussi un état de bien-être tant physique que moral ». Le vieil aphorisme qui veut que pour se sentir bien il faille d'abord « se sentir bien dans sa peau » devient plus que jamais d'actualité. Il justifie parfaitement les préoccupations liées à l'esthétique.

De ce fait, la médecine esthétique a accompagné cette évolution en développant toute une gamme de nouveaux traitements, tout particulièrement pour ce qui concerne la prévention du vieillissement cutané et la correction des rides. D'autre part, la toxine botulique, considérée autrefois comme le plus puissant des poisons, a connu ces derniers temps un regain d'intérêt en passant du domaine de la toxicologie à celui de la pharmacologie, puis de l'esthétique.

Le vieillissement cutané reste bien sûr inévitable mais la médecine esthétique est à présent en mesure de traiter les dégradations qui l'accompagnent.

1. PHYSIOLOGIE ET VIEILLISSEMENT DE LA PEAU

1.1. Physiologie de la peau

1.1.1. L'épiderme

1.1.1.1. Généralités

L'épiderme est très mince : il a l'épaisseur d'une feuille de papier. Cette épaisseur varie cependant selon la localisation, la couche cornée étant déterminante. On parlera d'épaisseur moyenne (0,6 à 1 mm), d'épaisseur maximale (1 à 1,5 mm au niveau des paumes et des plantes) et d'épaisseur minimale (0,4 mm au niveau des paupières).

L'épiderme a deux faces, une face superficielle et une face profonde.

La face superficielle est criblée de multiples orifices : d'une part les orifices pilo-sébacés ou ostia folliculaires, par lesquels s'écoule le sébum et d'où émergent les poils (ils sont visibles à l'œil nu ou à la loupe), d'autre part, les pores par lesquels la sueur est sécrétée (en général, ces pores ne sont vus qu'à l'aide d'un microscope) (figure 1).

La surface cutanée n'est pas uniforme et plate. Elle présente des dépressions, classées en fonction de leur profondeur : les rides sont les plus visibles. Elles sont profondes de 100 µm à plusieurs millimètres, selon l'âge du sujet et les facteurs d'environnement.

La face profonde, quant à elle, forme la jonction dermo-épidermique, zone d'amarrage de l'épiderme et du derme (1).

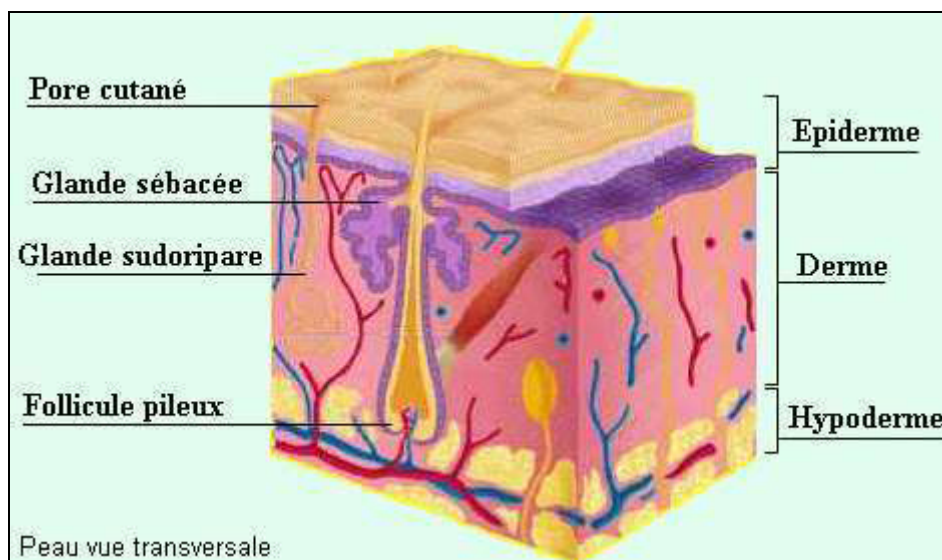


Figure 1 : Structure de la peau (2)

1.1.1.2. Les différentes populations cellulaires

1.1.1.2.1. Les kératinocytes

1.1.1.2.1.1. Différentes couches de kératinocytes et leur ultrastructure

On distingue cinq couches superposées (figure 2) ce qui explique le caractère stratifié de l'épiderme :

- la couche basale ou germinative qui est la couche la plus profonde de l'épiderme, en contact avec la jonction dermo-épidermique ;
- la couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi ;
- la couche granuleuse ;
- la couche claire qui n'existe qu'au niveau de la peau épaisse ;
- la couche cornée (3).

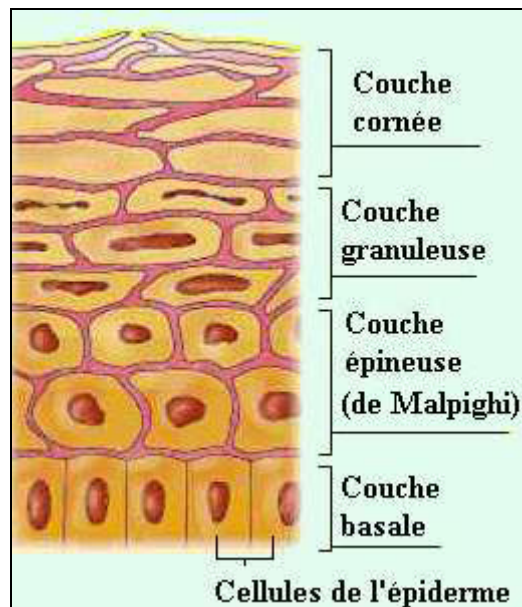


Figure 2 : Les différentes couches de kératinocytes (4)

1.1.1.2.1.2. Les kératinocytes de la couche basale ou cellules germinatives

Le Stratum germinativum est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est constituée d'une unique rangée de cellules cubiques ou cylindriques. Elle est implantée sur la membrane basale, mince couche extracellulaire qui épouse les papilles dermiques. Elle apparaît donc ondulée sur une coupe transversale.

Dans cette couche basale, le nom de cellules germinatives est justifié par l'activité mitotique intense des cellules. En effet, les kératinocytes présents à ce niveau se divisent activement, chacun donnant naissance à deux cellules-filles identiques. Une de ces deux cellules migre alors vers la couche épineuse en commençant sa différenciation, alors que l'autre reste sur place pour se diviser à nouveau.

Les cellules basales sont les seules cellules de l'épiderme capables de se diviser. Il y a la présence dans le cytoplasme de filaments, les tonofilaments, qui se regroupent en « paquets », les tonofibrilles. A la périphérie de la cellule, on observe de courts prolongements de cytoplasme, qui réalisent une véritable dentelure. Ils sont munis de desmosomes, attaches de forte résistance physique qui solidarisent les cellules entre elles. Les tonofilaments s'attachent aux desmosomes (1).

1.1.1.2.1.3. Les cellules de la couche du corps muqueux de Malpighi

Elles sont disposées en 5 ou 6 couches. Ces cellules ont une forme de polygone et s'aplatissent de plus en plus dans les couches les plus superficielles.

A la périphérie de la cellule, les prolongements cytoplasmiques sont multiples et lui valent le nom de cellule « épineuse ». Ils sont solidaires de prolongements identiques de cellules voisines par des desmosomes. Une telle organisation assure au corps muqueux de Malpighi une très grande cohésion. D'autre part, les tonofilaments sont de plus en plus nombreux et compacts et il y a présence de mélanosomes dans le cytoplasme (1).

1.1.1.2.1.4. Les cellules de la couche granuleuse

Le Stratum granulosum se présente comme une bande sombre, formée de 3 à 5 couches de kératinocytes aplatis. La cellule granuleuse est une cellule très plate et sa structure cellulaire est considérablement modifiée : les organites cytoplasmiques et la chromatine du noyau se raréfient, la membrane plasmique est épaissie, les faisceaux de tonofibrilles, tous horizontaux, s'agglutinent et donnent un aspect tigré au cytoplasme.

Deux nouvelles structures apparaissent dans le cytoplasme :

- les grains de kératohyaline qui apparaissent sous forme de granules et constituent des amas de forme étoilée. Ils sont étroitement associés aux tonofilaments qui les traversent ;

- les corps lamellaires ou corps d'Odland, structures ovoïdes, formées de lamelles parallèles et situées à proximité de la membrane plasmique de la face superficielle des cellules granuleuses. Ils déversent leur contenu dans les espaces intercellulaires, séparant les cellules granuleuses de la première couche de cellules cornées (1).

1.1.1.2.1.5. Les cellules de la couche claire

Le Stratum lucidum est situé au-dessus de la couche granuleuse. Il ne s'observe que dans la peau très épaisse et est constitué de plusieurs assises de cellules plates et claires d'aspect homogène (1).

1.1.1.2.1.6. Les cellules de la couche cornée

Le Stratum corneum est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Elle est constituée, suivant la localisation, de quatre à vingt couches de cellules aplaties complètement kératinisées. Les kératinocytes du Stratum corneum ne possèdent plus de noyau, ni d'organites cytoplasmiques, ni de kératohyaline. Ce sont les cornéocytes.

On distingue deux sous-couches :

- la couche compacte (Stratum compactum), formée des cellules kératinisées étroitement soudées. C'est elle qui fait suite à la couche granuleuse et qui assure la

fonction barrière de l'épiderme. Les desmosomes sont remplacés par des structures simplifiées, les cornéodesmosomes, qui continuent à assurer une certaine cohésion entre les cornéocytes ;

- la couche desquamante (Stratum disjonctum) qui se trouve en surface et au niveau de laquelle s'effectue la desquamation des cellules cornées.

La cellule cornée est une cellule complètement aplatie, hexagonale. Elle est totalement remplie de kératine, dont les fibres sont engluées dans un véritable ciment, la matrice interfilamenteuse. De plus, il y a un épaissement de la membrane plasmique et présence de desmosomes qui disparaissent dans la couche desquamante. Il existe une substance « intercellulaire » (3).

1.1.1.2.2. Kératinisation et différenciation des kératinocytes

Lors de leur migration vers la surface, les kératinocytes subissent des modifications biochimiques et structurales dont la plus importante est la kératinisation, processus par lequel ces cellules synthétisent la kératine.

Cubique dans la couche basale, le kératinocyte s'aplatit dans le corps muqueux de Malpighi. Au-dessus, dans la couche granuleuse, il s'aplatit encore et on observe de nouvelles structures (grains de kératohyaline et corps d'Odland). Dans la couche cornée, noyau et organites cytoplasmiques ont disparu.

La volumineuse cellule basale est devenue un cornéocyte, cellule morte remplie de kératine. Cette cellule morte est indispensable en tant qu'élément fondamental de la barrière cutanée.

La kératine désigne une famille de protéines fibreuses, très résistantes à divers agents physiques et chimiques (« keras » en grec signifie « corne »), à structure alpha-hélicoïdale. Il s'agit de dimères à six chaînes polypeptidiques qui s'organisent pour former des filaments de 8 nm de diamètre.

La kératine est formée d'un grand nombre d'acides aminés riches en soufre (cystine). La cohésion des molécules de kératine est très grande. Elle est assurée par des liaisons hydrogènes et par des ponts disulfures entre les atomes de soufre. Il en existe vingt formes distinctes dans l'épithélium humain et dix autres dans les cheveux et les ongles. Les kératines du groupe 1 sont des polypeptides acides de poids moléculaire compris entre 40 et 56,6 kDa. Les kératines du groupe 2 ont un point isoélectrique neutre ou basique et un poids moléculaire compris entre 52 et 67 kDa. Lors de la formation des filaments intermédiaires, les polypeptides de kératine s'associent par paire acide base, puis se polymérisent (3).

Dans l'épiderme, la kératine se présente sous la forme de faisceaux de fibres disposées parallèlement à la surface de la peau. C'est une kératine dite molle : elle tend à desquamer en écailles et s'hydrate facilement.

Les tonofilaments synthétisés dans toute l'épaisseur de l'épiderme représentent une structure intermédiaire, des précurseurs de la kératine elle-même. Ils se regroupent en faisceaux, les tonofibrilles, de plus en plus denses à mesure que l'on s'élève vers la couche cornée, pour constituer enfin les fibres de kératine dans la cellule cornée.

Un ciment interfibrillaire « agglutine » les fibres de kératine. Cette matière est également de nature protéique et riche en acides aminés soufrés, si bien que des ponts disulfures unissent solidement fibres de kératine et ciment interfibrillaire. Il a pour origine les grains de kératohyaline.

Un ciment intercellulaire solidarise les cellules cornées elles-mêmes. Il est formé par les lipides déversés dans les espaces intercellulaires par les corps d'Odland et par les produits de dégradation des organites cellulaires.

Une membrane, enfin, entoure le contenu du cornéocyte. Il s'agit d'une enveloppe appelée « cross-linked enveloppe ». Très résistante aux agents réducteurs et aux détergents, elle est constituée de protéines synthétisées dans la couche granuleuse. Elle est entourée par un reste de la membrane plasmique du kératinocyte (1).

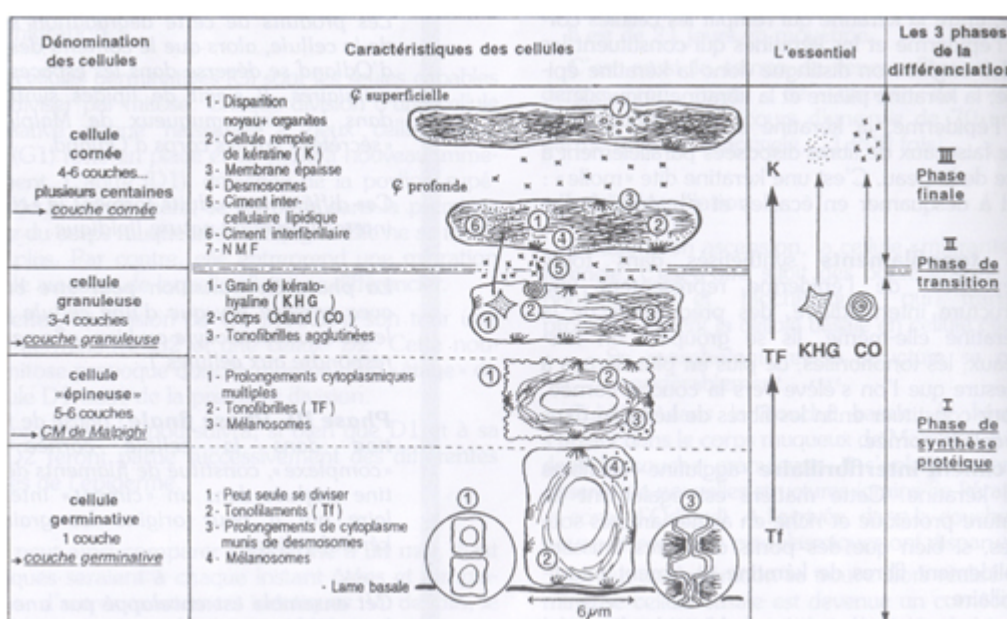


Tableau I : Synthèse sur la différenciation des cellules de l'épiderme (5)

1.1.1.2.3. Le phénomène de desquamation

La desquamation résulte d'un double mécanisme : d'une part la destruction des membranes lipido-protéiques cornéocytaires, d'autre part, la dégradation enzymatique des cornéodesmosomes par des protéines spécifiques comme la SCCE (Stratum corneum chymotryptic enzyme). La desquamation est un mécanisme parfaitement régulé mais les facteurs qui contrôlent cette régulation demeurent inconnus. On observe que la desquamation est maximum vers 2 heures du matin et minimum entre 12 et 14 heures (3).

La desquamation des cellules cornées est compensée par le renouvellement perpétuel de l'épiderme. Le temps de renouvellement de l'épiderme est égal au temps nécessaire au renouvellement des cellules germinatives plus le temps de migration des cellules à travers l'épaisseur de l'épiderme. Le temps de renouvellement de la couche cornée est le temps nécessaire au passage d'une cellule de la couche la plus profonde jusqu'à la surface de la couche cornée et à sa desquamation. L'épiderme humain normal met entre 30 et 45 jours pour se renouveler entièrement, c'est-à-dire pour qu'un kératinocyte basal se divise, migre

dans l'épiderme et desquame au niveau de la couche cornée superficielle. Le temps de transit d'un kératinocyte à travers la couche cornée est d'environ 14 jours (3).

1.1.1.2.4. Régulation de l'homéostasie épidermique

1.1.1.2.4.1. Les facteurs internes de cette régulation

De nombreuses molécules, sécrétées localement ou circulantes, sont impliquées dans le contrôle de la balance prolifération/ différenciation épidermique (3).

1.1.1.2.4.1.1. Les facteurs de croissance

Il a été montré que les kératinocytes produisent des facteurs de croissance qui peuvent agir localement en activant ou en bloquant les mitoses et en régulant le programme de différenciation. Il s'agit par exemple de l'EGF (Epidermal Growth Factor) et du TGFalpha (Transforming Growth Factor alpha) qui stimulent la prolifération et la migration des kératinocytes, notamment des kératinocytes basaux.

Le TGF beta, quant à lui, inhibe la prolifération cellulaire et assurerait la sortie des kératinocytes du cycle cellulaire, première étape indispensable à leur entrée dans le processus de différenciation.

Le TNFalpha (Tumor Necrosis Factor) inhibe la prolifération kératinocytaire et stimule la différenciation. Une altération de la barrière cornée entraîne une augmentation brutale de la concentration en TNF alpha, permettant d'induire un phénomène de réparation cornéocytaire rapide (3).

1.1.1.2.4.1.2. Les ions et les oligoéléments

Le calcium intervient dans la différenciation des kératinocytes. In vivo, on constate l'existence d'un gradient calcique croissant depuis les couches basales vers les couches superficielles de l'épiderme.

Les oligoéléments (zinc, cuivre, manganèse...) de façon générale, jouent un rôle antiradicalaire, c'est-à-dire qu'ils participent aux systèmes enzymatiques responsables de l'élimination des radicaux libres qui favorisent le vieillissement et la carcinogénèse. Le zinc, qui joue un rôle important dans la prolifération et la différenciation kératinocytaire, exerce également un rôle anti-inflammatoire sur le kératinocyte. Le cuivre intervient dans la synthèse de la kératine. Le sélénium participe à la stabilisation des molécules de kératine en s'incorporant au niveau des ponts disulfures et diminue les réactions inflammatoires (3).

1.1.1.2.4.1.3. Les facteurs organiques

A faibles concentrations (10^{-6} M), l'acide rétinoïque inhibe la différenciation épidermique. L'acide rétinoïque se lie à ses récepteurs nucléaires qui se lient sur l'ADN et régulent des gènes codant pour certaines protéines épidermiques.

La vitamine A ainsi que les hormones androgènes stimulent les divisions mitotiques.

La vitamine D qui possède, comme l'acide rétinoïque, des récepteurs nucléaires, a une action antiproliférative sur les kératinocytes et induit leur différenciation en stimulant la synthèse de kératines et l'activité transglutaminase.

Les catécholamines (hormones de la médulo-surrénale) inhibent les divisions mitotiques (3).

1.1.1.2.4.1.4. Les facteurs externes de la régulation

Le processus de kératogénèse peut être modifié par de nombreux facteurs qui l'accélèrent ou le freinent.

L'épiderme s'épaissit sous l'influence des radiations solaires, par exemple : les kératinocytes de la couche basale se multiplient plus activement, entraînant un épaississement global de l'épiderme et surtout de la couche cornée (hyperkératose).

Le simple massage cutané stimule l'activité des cellules germinatives.

La cicatrisation après une blessure sollicite le processus de kératinisation d'une manière complexe (3).

1.1.1.2.5. Les mélanocytes

Ils représentent 13% de la population cellulaire de l'épiderme. Le mélanocyte est une cellule dont la fonction est de produire des pigments, les mélanines.

Le mélanocyte se présente avec un corps cellulaire globuleux d'où se détachent de multiples prolongements cytoplasmiques, les dendrites. Les dendrites s'insinuent entre les kératinocytes de la couche basale et du corps muqueux de Malpighi jusqu'à sa troisième couche. Le noyau est arrondi avec un nucléole bien visible et une chromatine fine. Le cytoplasme renferme les organites habituels de la cellule et des organites spécifiques de cette cellule, les mélanosomes. Le mélanocyte n'a pas d'attaches, c'est-à-dire pas de desmosomes, qui le lient avec les cellules voisines.

On retrouve les mélanocytes au niveau de l'épiderme, au fond de celui-ci sur la membrane basale, entre les kératinocytes de la couche germinative ; au niveau des follicules pileux et de l'œil.

En effet, les mélanocytes sont répartis partout dans l'épiderme. On en trouve 2000/mm² dans les régions exposées en permanence à la lumière, en moyenne : 1500/mm² sur le reste du corps et 2400/mm², au niveau d'organes génitaux externes.

Le nombre de mélanocytes actifs diminue avec l'âge (de 10 à 20% tous les 10 ans). Cette diminution est surtout nette après 40 ans et surtout visible au niveau des cheveux (1).

1.1.1.2.6. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont l'un des éléments du système immunitaire de la peau. Elles constituent 2 à 5 % de la population cellulaire épidermique. Leur densité est de 400 à 800/mm² et diminue chez les sujets âgés ainsi que dans les zones exposées au soleil. Ces cellules sont également présentes au niveau des muqueuses buccales, oesophagiennes, rectales et vaginales, des follicules pileux, des glandes sébacées et des glandes sudoripares apocrines. On les trouve aussi en faible quantité dans le derme.

Les cellules de Langerhans se renouvellent à partir de la moelle osseuse. Elles sont transportées par le sang et vont coloniser l'épiderme. Après avoir capté et apprêté les antigènes exogènes, elles migrent jusqu'aux ganglions lymphatiques où elles initieront une réponse immune spécifique en présentant aux lymphocytes T. Ces antigènes apprêtés sont en association avec les molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) sous une forme capable de provoquer la stimulation lymphocytaire et d'induire ainsi une réponse immune. Leur nombre augmente au cours de désordres cutanés d'origine immunitaire (3).

1.1.1.2.7. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont des cellules neuro-endocrines produisant des neuromédiateurs et impliqués dans la fonction du tact (3).

1.1.1.3. Le film cutané de surface

L'épiderme est une structure adaptée à un grand nombre de fonctions dont la principale est la fonction de barrière. Cette fonction est assurée notamment par le film cutané de surface qui est constitué essentiellement des produits issus de la kératinisation épidermique et du film hydrolipidique (3).

1.1.1.3.1. Composition du film cutané de surface

1.1.1.3.1.1. Produits issus de la kératinisation épidermique

Ce sont essentiellement les cellules cornées remplies de kératine, qui desquament (3).

1.1.1.3.1.2. Le film hydrolipidique

C'est une émulsion du type eau dans huile. La phase aqueuse est constituée essentiellement de sueur. Des substances sont dissoutes : substances minérales (chlorure de sodium principalement mais aussi potassium, calcium, ions phosphates et oligoéléments tels que magnésium, cuivre, fer...) et des substances organiques représentées par des composés azotés (urée, ammoniac, acides aminés, acide urique, créatinine) et des métabolites du glucose (acide lactique, acide pyruvique). La fraction hydrosoluble du film cutané de surface est également responsable du pH acide de la peau (pH compris entre 5 et 6) . Les acides aminés ainsi que les acides lactique et pyruvique jouent sans doute un rôle important dans l'acidité cutanée. En outre, les acides aminés ont un fort pouvoir tampon dans la zone de pH cutané.

La phase lipidique a pour origine le sébum et les lipides élaborés par les cellules épidermiques. Sa composition varie avec l'âge, la région du corps considérée et d'autres facteurs comme le régime alimentaire ou la température cutanée (3).

1.1.1.3.2. Rôle du film cutané de surface

Le rôle de ce film hydrolipidique est essentiellement un rôle de protection. En effet, il assure une fonction barrière contre la pénétration de substances étrangères, renforçant ainsi le rôle de la couche cornée. Les lipides, ainsi que l'acidité du film cutané préviennent la croissance des germes pathogènes, préservant au contraire la flore naturelle.

Les acides aminés ont un rôle important dans le maintien de l'hydratation de la peau. Le film lipidique aide également à maintenir l'hydratation de la peau en empêchant l'évaporation.

On a vu que la peau possède un pouvoir tampon important, ce qui lui assure une protection contre les agressions chimiques.

Enfin le film cutané de surface joue un rôle de discrimination en tant que véhicule d'odeurs. Ce rôle est peu important chez l'homme en comparaison avec d'autres espèces animales, mais il n'est pas négligeable pour autant, chaque individu ayant son odeur spécifique.

Certaines pathologies cutanées s'accompagnent d'une altération de la barrière de l'épiderme en raison d'un dysfonctionnement du métabolisme lipidique. La biosynthèse des lipides de l'épiderme est contrôlée par l'état de la couche cornée (3).

1.1.1.3.3. La flore cutanée

Le Stratum corneum, imperméable aux grosses molécules, est aussi imperméable aux bactéries. Cette imperméabilité joue un rôle de protection qui est renforcé par son renouvellement toutes les trois semaines.

Cependant le Stratum disjonctum présente des espaces vides où peuvent aisément se loger des colonies bactériennes. Malgré son renouvellement, la couche cornée est donc colonisée par des bactéries.

Les infundibula pilaires constituent également un réservoir bactérien car le mélange de sébum natif et de débris kératinisés qu'ils renferment, ainsi que la température plus élevée, constituent un excellent milieu de culture pour les micro-organismes.

L'ensemble de ces micro-organismes constitue la flore résidente de la peau.

Les territoires privilégiés de la flore résidente sont ceux où les micro-organismes trouvent de l'eau et des nutriments, c'est-à-dire les zones à forte teneur en sueur ou en sébum.

La flore cutanée résidente est constituée de quatre sortes de bactéries. On distingue tout d'abord, les corynébactéries ou propionibactéries, bactéries Gram positif et anaérobies pour la plupart. Ces bactéries dégradent les lipides sécrétés par les glandes sébacées en acides gras insaturés, comme l'acide oléique qui possède une forte activité antimicrobienne vis-à-vis des bactéries Gram négatif et de certains champignons. Certains de ces acides sont volatils et sont responsables des odeurs désagréables dégagées par la peau.

Les microcoques, par ailleurs, sont des coques Gram positif et sont représentés essentiellement par les staphylocoques blancs. Ils possèdent également une activité lipasique mais qui est moins intense que celle des bactéries précédentes. On trouve également des streptocoques alpha-hémolytiques. Les bacilles Gram négatif enfin se rencontrent dans les régions axillaires, inguinales ou interdigitales (3).

A côté de cette flore résidente, on trouve une flore transitoire, surtout présente sur les parties découvertes, exposées à l'environnement, et constituée de germes qui ne se multiplient pas à la surface de la peau. Leur présence résulte donc d'une contamination. C'est le cas des staphylocoques dorés. Les facteurs qui déterminent l'hébergement de staphylocoques pathogènes sont variés. Il faut citer entre autres l'hospitalisation, l'utilisation abusive d'antibiotiques ou les traitements par la cortisone. Il existe également une prédisposition individuelle.

L'hygiène cutanée doit permettre l'élimination partielle des bactéries, c'est-à-dire empêcher que les colonies résidentes ne soient trop nombreuses. Le but de l'hygiène cutanée n'est donc pas d'éliminer toute la flore cutanée, car les bactéries résidentes permettent à l'organisme de faire face à l'inoculation extérieure de germes pathogènes. Trop de détergence détériore le Stratum corneum en enlevant les lipides cutanés de surface qui assurent son hydratation, supprimant en même temps la flore cutanée résidente normale qui joue un rôle de protection (3).

1.1.2. La jonction dermo-épidermique (JDE)

La jonction dermo-épidermique, essentiellement constituée par la membrane basale épidermique, sépare l'épiderme du derme.

Les papilles dermiques qui s'imbriquent dans l'épiderme lui donnent un aspect ondulé sur une coupe.

Créée par les cellules basales qu'elle supporte, la JDE est avant tout un filtre de diffusion vis-à-vis des éléments nutritifs et métaboliques, qui circulent entre derme et épiderme. Grâce aux papilles dermiques, elle constitue une surface d'échanges considérables entre les deux tissus (1).

1.1.2.1. Structure de la JDE

La jonction dermo-épidermique se distingue par la présence d'ancrages caractéristiques. Du côté de l'épiderme, les hémidesmosomes assurent la jonction entre les kératinocytes basaux et la lame basale. Sur une largeur correspondant à 2 à 4 kératinocytes (40 µm de jonction dermo-épidermique), on peut compter 60 hémidesmosomes. Du côté du derme, les fibres d'ancrage, composées de collagène 7, interagissent avec la membrane basale et des fragments de celle-ci, les plaques d'ancrage, pour former un réseau qui piège les fibres de collagène de la couche supérieure du derme (3).

1.1.2.2. Les molécules de la membrane basale

Les composants essentiels, ubiquitaires et spécifiques des membranes basales sont le collagène de type 4, des glycoprotéines de structure et des protéoglycanes.

L'élément structural le plus important est le collagène 4, collagène non fibrillaire qui forme un réseau bidimensionnel en treillis. Ce réseau confère sa forme et sa rigidité à la lame basale. Le collagène 4 est une molécule de 400 nm de longueur, formée par l'enroulement en hélice de trois chaînes alpha polypeptidiques : deux chaînes alpha 1(4) et une chaîne alpha 2(4).

Les principales glycoprotéines des lames basales sont la laminine qui est la glycoprotéine la plus largement représentée, constituée de trois chaînes polypeptidiques dont l'assemblage, observé en microscopie électronique forme une croix asymétrique de 70 nm de longueur et le nidogène, glycoprotéine plus petite en bâtonnet à trois domaines globulaires, formant un complexe stable avec la laminine. Il interagit également avec la triple hélice de collagène 4.

Les lames basales contiennent également des protéoglycanes simples portant plusieurs chaînes d'héparane-sulfate tels le perlécan (3).

1.1.2.3. Fonction de la jonction dermo-épidermique

Les membranes basales jouent non seulement un rôle mécanique de soutien pour les cellules et les tissus, mais aussi un rôle biologique, comme la filtration de divers sels et molécules. Elles contrôlent également le comportement cellulaire au cours du développement et des remaniements tissulaires (3).

1.1.3. Le derme

Dans le derme, circulent des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Le derme est un tissu de nutrition pour l'épiderme qui n'est pas irrigué mais dont les éléments nutritifs proviennent par transsudation des vaisseaux capillaires du derme. Il est également traversé par de nombreux nerfs de la vie de relation. Le derme a des qualités qui en font le tissu de soutien de l'épiderme. C'est lui aussi qui donne à la peau sa « consistance » et son « tonus ». Enfin, le derme est le sol d'implantation des annexes cutanées (1).

1.1.3.1. Les constituants du derme

Le derme est formé de cellules, essentiellement des fibroblastes et de matériel extracellulaire, en quantité importante.

1.1.3.1.1. Les cellules

On distingue différents types cellulaires. Les principales cellules sont les fibroblastes, responsables de la synthèse et de l'entretien du matériel extracellulaire. Ce sont des cellules d'origine mésenchymateuse, qui synthétisent le collagène, l'élastine, la substance fondamentale et les glycoprotéines de structure. Leur activité est intense au cours des phénomènes de cicatrisation.

Certains facteurs, comme les facteurs de croissance et les cytokines, sont capables de contrôler la prolifération des fibroblastes ainsi que leur capacité de synthèse des molécules de la matrice extracellulaire. L'IGF-1 est un agent mitogène puissant pour de nombreuses cellules et notamment pour les fibroblastes dont il stimule la production de collagène et de protéoglycanes. C'est un facteur potentiellement important au cours de la cicatrisation des plaies. L'IL-6 stimule la synthèse de collagène par les fibroblastes mais exerce par ailleurs un puissant effet inhibiteur sur leur multiplication. Le TGF beta stimule la synthèse des constituants de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, fibronectine, protéoglycanes) et inhibe leur protéolyse. Il a, à ce titre, un rôle important dans la réparation tissulaire.

On trouve également des cellules impliquées dans les défenses non spécifiques et dans la surveillance immunitaire. Ce sont divers types de leucocytes ainsi que des mastocytes et des macrophages (3).

1.1.3.1.2. La matrice extracellulaire (MEC)

Cette matrice est constituée de protéoglycanes, de composants fibreux (collagène, élastine) et de glycoprotéines de structure (3).

1.1.3.1.2.1. L'acide hyaluronique et les protéoglycanes

Les molécules de glycosaminoglycanes et de protéoglycanes forment une « substance fondamentale » très hydratée. L'ensemble de ces molécules constitue un gel souple à travers lequel peuvent diffuser des métabolites. La pression de turgescence engendrée dans cette matrice confère au derme une grande résistance aux forces de compression.

L'acide hyaluronique est le constituant le plus important des glycosaminoglycanes. C'est une molécule assez simple formée d'une longue chaîne polysaccharidique non ramifiée. Contrairement aux autres glycosaminoglycanes, elle ne comporte pas de groupement sulfate ni de partie protéique. L'acide hyaluronique se comporte en solution comme une chaîne désordonnée de près de 500 nm de diamètre.

Les autres glycosaminoglycanes établissent des liaisons covalentes avec des protéines pour former des protéoglycanes. Ces protéoglycanes sont baptisés d'après la structure de leur module disaccharidique principal. Fortement chargées, elles sont extrêmement hydrophiles et attirent une grande quantité d'eau et d'ions positifs, en particulier du sodium, dans le liquide extracellulaire.

En outre, certains protéoglycanes, comme l'héparane-sulfate, retiennent prisonniers des facteurs de croissance protéiques, notamment le FGF et le TGF beta. Les formes liées servent de réserve extracellulaire, la forme active de ces facteurs étant libérée par dégradation partielle des protéoglycanes (3).

1.1.3.1.2.2. Les composants fibreux

Dans le derme on trouve des éléments appartenant à plusieurs familles de macromolécules. Le collagène, tout d'abord, est une protéine fibreuse rencontrée dans le milieu extracellulaire de la plupart des tissus conjonctifs. C'est aussi la protéine la plus abondante du corps humain, sa fonction la plus remarquable étant de limiter les forces de tension.

On a identifié actuellement 19 types de collagène, différenciés par leur morphologie, leur séquence d'acides aminés et leurs propriétés physiques. Les types 1, 2 et 3 sont les collagènes fibrillaires.

Les composants majeurs du derme sont les collagènes de type 1 et 3. Ils sont sécrétés dans le milieu extracellulaire sous forme de procollagène, constitué de trois chaînes polypeptidiques alpha qui forment une structure hélicoïdale de 300 nm de long et de 1,5 nm de diamètre et qui comportent deux propeptides supplémentaires à leurs extrémités N et C terminales. Dans le milieu extracellulaire, les propeptides sont éliminés par clivage pour donner les molécules de collagène.

Les molécules de collagène ont une structure hélicoïdale rigide à trois brins. Ces molécules sont riches en proline, hydroxyproline et en glycine. Leur séquence est de type X-Y-glycine, la glycine permettant aux trois chaînes alpha-hélicoïdales de s'enrouler étroitement pour former la super-hélice de collagène.

Les molécules tri-hélicoïdales de collagène fibrillaire s'associent en s'alignant côte à côte pour former des fibrilles de 50 à 200 nm de diamètre. Ces fibrilles s'agrègent souvent en faisceaux de plus grande dimension, formant des fibres de collagène de plusieurs microns de diamètre. Les fibres de collagène 1 présentent un aspect strié avec une périodicité régulière de 64 nm qui est due au mode de polymérisation du tropocollagène, les molécules étant décalées par rapport à leurs voisines (3).

La charpente de la matrice dermique est constituée de fibrilles de collagènes 1 et 3 et d'un cœur de collagène 5. Chez l'adulte, le collagène 1 est six fois plus abondant que le collagène 3. La proportion de collagène 1 augmente quand on se rapproche de l'hypoderme.

En surface de ces fibres, on trouve des collagènes non fibrillaires (famille des collagènes dits « Facit » pour « Fibril Associated Collagens With Interrupted Triplehelix »), les collagènes de type 12 et 14 qui possèdent deux domaines en triple hélice. Ces collagènes 12 et 14 interagissent avec la fibre de collagène 1 de manière probablement indirecte, par l'intermédiaire de la chaîne glycosaminoglycane d'une autre

molécule, la décorine. L'ensemble est consolidé par des protéoglycanes. Ce double revêtement joue un rôle primordial dans l'hydratation du tissu et de la circulation des métabolites.

Les fibrilles de collagène complexes interagissent entre elles et avec d'autres constituants des matrices extracellulaires comme des glycoprotéines promotrices ou modulatrices de l'adhésion cellulaire (fibronectine, ténascine) ainsi qu'avec le collagène 6.

En effet, on trouve également dans le derme une autre structure microfibrillaire composée de collagène 6. Ce collagène a un court domaine en triple hélice et de grands domaines globulaires N-terminaux qui interagissent entre eux et avec l'acide hyaluronique pour former une structure microfibrillaire régulière. Les microfibrilles ont une striation transversale de 100 nm de périodicité. Ce collagène interagit très fortement avec les cellules.

Les fibres élastiques de la peau sont composées, quant à elles, d'élastine, les molécules d'élastine étant disposées en fibres et en lames discontinues.

L'élastine est une protéine non glycosylée, très hydrophobe, longue d'environ 830 résidus d'acides aminés, riche en proline et en glycine. Elle présente une résistance physique exceptionnelle aux attaques physiques et chimiques. L'élastine est synthétisée par les fibroblastes sous forme d'un précurseur, la tropoélastine, qui se polymérise au sein de la substance fondamentale. La polymérisation requiert la présence de microfibrilles d'une glycoprotéine de structure, la fibrilline, qui s'incorpore autour et dans les fibres élastiques. Contrairement à la plupart des protéines, l'élastine adopte diverses conformations et se replie au hasard, chaque molécule pouvant s'allonger ou se rétrécir. L'ensemble du réseau peut donc se tendre ou se détendre comme un élastique.

L'élastine a longtemps été considérée comme une substance inerte vis-à-vis des cellules. On sait maintenant que les fibres d'élastine peuvent interagir avec les cellules (fibroblastes, leucocytes) par l'intermédiaire d'un récepteur à l'élastine. Ce récepteur, qui reconnaît aussi la lamiline, est couplé à une protéine G qui active la phospholipase C et le métabolisme des phosphoinositides. L'effet le plus immédiat de la liaison de l'élastine ou des peptides d'élastine à son récepteur est l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire. L'activation du récepteur à l'élastine permet aussi l'accolement des cellules aux fibres d'élastine par l'intermédiaire de glycoprotéines et la potentialisation de la prolifération des fibroblastes (3).

1.1.3.1.2.3. Les glycoprotéines de structure

Les glycoprotéines de structure sont synthétisées par les fibroblastes.

La fibronectine est une glycoprotéine volumineuse multifonctionnelle qui présente une structure composée de domaines globulaires disposés le long de deux chaînes polypeptidiques de 60 à 70 nm de longueur et 2 à 3 nm d'épaisseur, reliées par deux ponts disulfure à proximité de leur extrémité carboxylée. Chaque domaine est spécialisé dans la liaison à une molécule particulière (collagène, protéoglycane) ou à une cellule. Il existe au moins 20 espèces de fibronectine obtenues par épissage alternatif de l'ARN, c'est-à-dire à partir d'un seul gène.

La fibronectine s'ancore à la surface cellulaire grâce à des récepteurs, les intégrines, et médie l'interaction des cellules avec la matrice extracellulaire.

La fibronectine joue aussi un rôle important dans la guérison des plaies en favorisant la migration des fibroblastes et des macrophages vers la zone atteinte.

La ténascine est une molécule volumineuse de six chaînes polypeptidiques liées par des ponts disulfure, qui rayonnent à partir d'une partie centrale (3).

1.1.4. L'hypoderme

L'hypoderme est formé de tissu adipeux, variété de tissu conjonctif.

Le tissu adipeux se répartit un peu partout autour des organes, mais il s'accumule essentiellement dans l'hypoderme, où il forme le panicule adipeux, matelas graisseux, d'épaisseur variable selon la localisation, sur lequel repose le derme, et qui se moule sur les muscles et les os sous-jacents.

La distribution du panicule adipeux est différente chez l'homme et chez la femme. Chez l'homme, il prédomine dans les parties hautes du corps, surtout l'abdomen, au-dessus de l'ombilic. Cette répartition est dite androïde. Chez la femme, il se localise essentiellement dans la partie inférieure du corps, en-dessous de l'ombilic (région pelvienne, fesses, cuisses). On parle de répartition gynoïde (3).

1.1.4.1. Structure de l'hypoderme

L'hypoderme est constitué de lobes graisseux limités par des travées de fibres de collagène issues du derme, qui vont se fixer aux aponévroses des muscles ou au périoste des os, limitant ainsi la mobilité de la peau.

Ces cloisons servent de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.

Les lobes graisseux sont eux-mêmes subdivisés en petits lobules graisseux, logettes limitées par des travées conjonctives, remplies de cellules graisseuses, les adipocytes.

Les adipocytes sont des cellules arrondies qui ont un diamètre variable, compris entre 50 et 150 μm . Ils peuvent aussi changer de forme par pression.

Ils contiennent une vacuole lipidique unique, qui ne laisse place qu'à un mince anneau périphérique de cytoplasme, dans lequel on observe noyau et organites cytoplasmiques (1).

1.1.4.2. Rôles de l'hypoderme

L'hypoderme a tout d'abord un rôle métabolique. En effet, le panicule adipeux constitue une réserve de nutriments et d'énergie pour l'organisme.

Les adipocytes ont en effet deux fonctions. D'une part, ils mettent en réserve des lipides sous forme de triglycérides, d'autre part, ils fournissent des acides gras en cas de demande énergétique.

L'hypoderme possède également une fonction plastique. En effet, le tissu adipeux hypodermique modèle la silhouette en fonction de l'âge, du sexe, de l'état nutritionnel.

L'hypoderme a un rôle « pare-chocs » et assure une protection mécanique.

Enfin, il a un rôle dans la thermorégulation, la graisse étant isolante (1).

1.1.5. La vascularisation de la peau

Le trait dominant de la vascularisation cutanée est son extrême abondance, largement excédentaire par rapport aux besoins nutritionnels de la peau.

Cette constatation laisse présager que ce réseau vasculaire très riche n'intervient pas uniquement pour assurer la nutrition et l'élimination des déchets des différentes structures cutanées qu'il irrigue.

La circulation cutanée siège exclusivement dans le derme. Aucun vaisseau ne pénètre dans l'épiderme, dont les besoins métaboliques sont assurés par diffusion à partir du derme papillaire (1).

1.1.5.1. Les vaisseaux artériels

L'apport du sang artériel dans la peau est assuré par des artères sous-cutanées. De grosses collatérales s'en détachent et montent dans le derme en empruntant les cloisons conjonctives de l'hypoderme.

Au niveau de la jonction entre derme et hypoderme, ces artères forment un plexus, c'est-à-dire un entrelacement de vaisseaux. Les artéριοles créent entre elles des anastomoses et sont orientées dans un plan horizontal. Il s'agit du plexus artériel dermique profond. De ce plexus naissent des artéριοles plus fines qui montent verticalement dans le derme. Elles envoient des branches aux glandes sudoripares et aux follicules pilo-sébacés.

Ces artéριοles de 3 ou 4 mm de diamètre s'épanouissent dans le derme superficiel pour former un second plexus artériel horizontal, le plexus artériel sous-papillaire. Du plexus sous-papillaire se détachent les capillaires artériels auxquels feront suite les capillaires veineux, lorsque les échanges seront faits. On parle « d'anse capillaire » qui épouse la convexité de la papille dermique, avec une partie ascendante « artérielle » et une partie descendante « veineuse » (1).

1.1.5.2. Les voies de drainage veineux

Elles sont grossièrement parallèles aux voies artérielles, avec constitution d'un plexus veineux sous-papillaire qui s'enchevêtre avec les vaisseaux artériels, puis d'un plexus dermique profond d'où partent des veines qui vont rejoindre les veines sous-cutanées, après avoir traversé l'hypoderme dans les travées conjonctives (1).

1.1.5.3. Les voies lymphatiques

Elles ont un trajet superposable à celui des voies veineuses. Simplement, dans les papilles, les petits vaisseaux lymphatiques sont « borgnes » à leur extrémité (1).

1.1.5.4. Rôles de la circulation cutanée

La circulation cutanée assure l'oxygénation et la nutrition des différentes structures de la peau. Parallèlement, elle draine les déchets issus de leur métabolisme.

Elle participe au maintien de l'homéostasie.

La circulation cutanée joue un rôle essentiel dans la thermorégulation et l'équilibre de la tension artérielle, ce qui explique son abondance (1).

1.1.6. L'innervation cutanée

La peau est un organe sensitif. Elle est le siège de la perception d'une grande quantité d'informations venant du monde extérieur, fonction assurée par l'innervation sensitive.

Des fibres motrices appartenant au système nerveux autonome ou végétatif sont également présentes et innervent les glandes sudoripares, le muscle pilo-moteur et les vaisseaux sanguins (vasomotricité) (1).

1.1.7. Les annexes cutanées

On distingue trois groupes d'annexes cutanées : l'appareil pilo-sébacé, entité anatomique et fonctionnelle, qui comprend lui-même le poil proprement dit, le follicule pileux et des annexes (glande sébacée, glande sudoripare apocrine, muscle pilo-moteur), la glande sudoripare eccrine et l'ongle (1).

1.2. Physiologie du vieillissement de la peau

1.2.1. Généralités

La peau subit un vieillissement très hétérogène selon les différentes parties du corps. On oppose le vieillissement intrinsèque des zones non exposées à la lumière au vieillissement extrinsèque prédominant sur les zones exposées.

Au niveau du visage, les rides représentent la principale expression du vieillissement. La peau ayant perdu son élasticité, les plis produits par l'action répétée des muscles du visage deviennent permanents. Dans les zones non exposées, la peau est souple, fine, finement ridée, souvent sèche.

Le réseau micro-dépressionnaire de surface (RmD), c'est-à-dire l'ensemble des sillons qui forment le micro-relief de la peau, se modifie avec agrandissement de la surface des polygones. La JDE s'aplatit (figure 3).

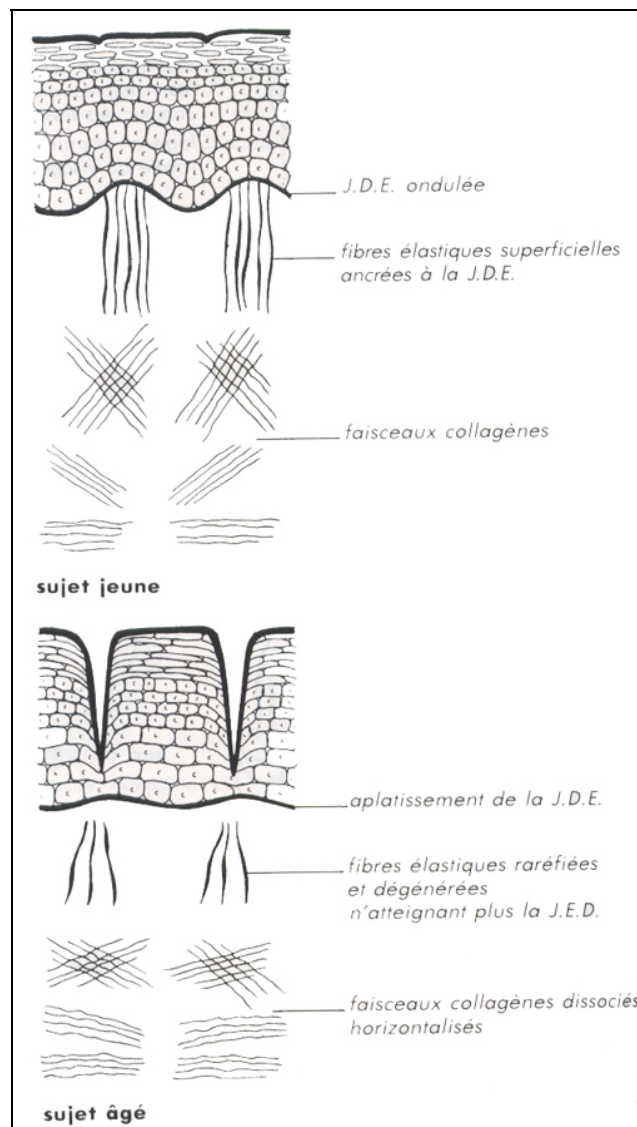


Figure 3 : Modifications des structures de la peau avec l'âge (6)

L'atrophie (amincissement) cutanée, épidermique et dermique, prédomine. En effet, la première manifestation générale du vieillissement cutané est l'amincissement de la peau. Son importance varie largement selon les individus. La perte d'épaisseur cutanée (derme et épiderme) est d'environ 6 % par décennie, par rapport à l'épaisseur initiale extrapolée à la naissance, avec des variations individuelles importantes.

La perte de souplesse, de fermeté et d'hydratation de la peau ainsi que l'apparition des rides sont dues vraisemblablement à la disparition inégale des différents types de macromolécules de la matrice cutanée (tableau II).

La perte de l'élasticité cutanée est plus lente chez les hommes que chez les femmes chez lesquelles elle est en moyenne de 3,4% par décennie.

En revanche, la résistance à la pression, c'est-à-dire la fermeté cutanée (indentation) baisse plus vite chez l'homme et varie peu chez les femmes (6,7).

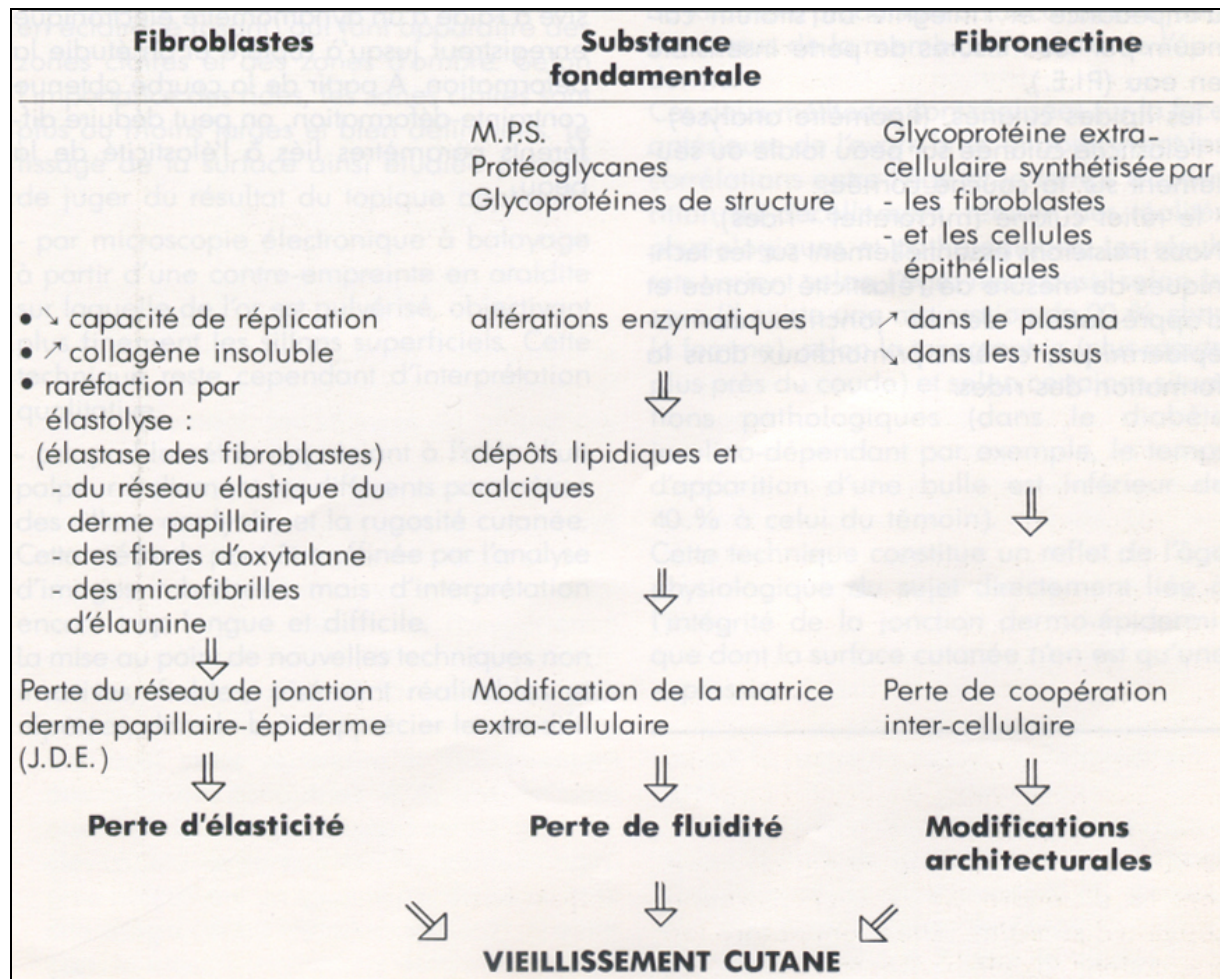


Tableau II : Eléments du vieillissement cutané (6)

1.2.2. Facteurs intervenant dans le vieillissement cutané

Le vieillissement cutané est un phénomène complexe relevant de deux mécanismes principaux. Le processus de sénescence intrinsèque, chronologique, touche de manière synchrone l'ensemble du tégument. Au niveau des zones photoexposées, l'effet répété des rayons ultraviolets (UV), « l'héliodermie », est responsable de modifications à long terme qui se surajoutent au vieillissement intrinsèque. Chez la femme, la ménopause entraîne des modifications du statut hormonal, modifications qui accentuent le phénomène de vieillissement intrinsèque. Il a enfin été clairement montré que le tabac accentuait le phénomène d'élastose, présent dans l'héliodermie.

Le vieillissement cutané est la résultante de plusieurs types de vieillissement :

- vieillissement chronologique ;
- vieillissement génétique (phénotype, anomalies de réparation de l'ADN) ;
- vieillissement actinique (irradiation UV et IR) ;
- vieillissement lié à des facteurs comportementaux (tabac, alcool, diète, drogue) ;
- vieillissement catabolique (maladies intercurrentes, infection, cancer) ;
- vieillissement endocrinien (dysfonctionnement ou vieillissement des fonctions hormonales) ;
- vieillissement mécanique (pesanteur, traumatismes).

Parmi ces différents types, les deux premiers (chronologique et génétique) définissent l'âge chronologique. Les autres facteurs exercent des actions responsables d'une discordance entre l'âge chronologique et l'âge biologique.

Parmi les facteurs comportementaux, le tabac est un facteur important. Le visage du fumeur présente des rides ou des ridules, une atrophie, une pâleur et une pigmentation grise ou jaunâtre (8).

1.2.2.1. Les facteurs extrinsèques du vieillissement

1.2.2.1.1. Le tabac

Parmi les constituants du tabac (nicotine et dérivés, oxyde de carbone, aldéhydes et phénols, goudrons), c'est la nicotine et ses dérivés (nornicotine, cortinine) qui sont incriminés dans le vieillissement tabagique. Il est prouvé que le tabagisme induit des modifications cutanées bien déterminées : rides profondes des joues, lignes superficielles nombreuses sur les joues et le menton, rides partant à angle droit des lèvres supérieure et inférieure, et des angles externes des yeux, maigreur du visage, teint grisâtre. Le tabac potentialise les effets du rayonnement solaire sur la sénescence cutanée, entraînant l'augmentation de l'élastose. Le tabac entraîne également des altérations vasculaires périphériques. La nicotine augmente le taux sanguin de vasopressine sérique, elle-même responsable de la diminution de la perfusion cutanée. L'atteinte des gros vaisseaux artériels peut également participer aux troubles de la circulation dermique. Le tabac stimule la production d'ions superoxydes par les polynucléaires. Les protéines sont exposées aux effets toxiques des radicaux libres, au niveau du derme moyen et profond. Par ailleurs, le

tabac a un effet anti-oestrogénique et enfin il influence l'immunité cutanée. De même que le tabac entraîne une diminution des cellules de Langerhans au niveau du col de l'utérus, entraînant des néoplasies cervicales, il en serait de même au niveau de la peau (8).

1.2.2.1.2. Les radiations solaires

Le tégument est soumis de manière directe aux radiations solaires et ces radiations semblent être une cause majeure du vieillissement cutané (tableau III). Les manifestations de l'héliodermie correspondent à une peau lâche, rugueuse, parsemée de macules hypo-ou hyperpigmentées. Au niveau du derme, l'inflammation liée à l'érythème solaire déclenche une réactivation des fibroblastes : les collagènes 1 et 3 et la fibronectine sont sursynthétisés. Une élastase leucocytaire est libérée, qui va dégrader toutes les macromolécules. La réparation par les fibroblastes aboutit à l'élastose solaire, assez proche de l'élastose sénile. Les vaisseaux sanguins présentent une paroi épaisse au niveau de la peau exposée, à la différence de la peau non exposée (3).

	Vieillessement physiologique	Vieillessement actinique
Epaisseur de la peau	Epiderme Derme ↓ Hypoderme	Quantité ↓ ou ↑ Atypies cellulaires
Collagène	Collagène III/ collagène I et fibronectine ↑ Pontages par glycation	↓ structure altérée
Elastine	Quantité ↑ Diamètre ↑ fragmentée	Quantité ↑↑ Dystrophique (élastose)
Glycosaminoglycanes	↓	↑
Fibroblastes	Quantité ↓ Activité ↓	Altérées Activité perturbée
Microcirculation	↓	Dilatée (inflammation)

Tableau III : Altérations de la peau au cours du vieillissement (3)

1.2.2.1.3. Les facteurs nutritionnels

L'aspect quantitatif de la ration alimentaire intervient certainement dans le vieillissement en général. L'obésité prédispose notamment aux maladies cardiovasculaires et raccourcit l'espérance de vie. De plus, suivant les espèces, plus le métabolisme basal est élevé, plus la vie est courte. Or, plus les mitochondries sont actives, plus il y a production de radicaux libres.

Cet aspect rejoint l'aspect qualitatif de la ration alimentaire qui apparaît important. Un certain nombre d'éléments sont indispensables. Les acides gras essentiels (acides linoléique et gamma-linolénique par exemple) sont des constituants des phospholipides membranaires. Ils participent à la fonction barrière de la peau et au maintien de son

hydratation. Ils agissent également en tant que précurseurs des prostaglandines qui interviennent dans la kératinisation et dans les phénomènes immunitaires. Ces acides gras essentiels sont présents dans de nombreuses huiles végétales (soja, tournesol).

Par ailleurs, les vitamines et d'autres substances à action antioxydante améliorent nettement les symptômes du vieillissement (vitamines C, A, E, K, caroténoïdes).

Les oligoéléments interviennent également : le silicium, en liaison avec le tissu conjonctif, le magnésium et le sélénium, qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydantes. Des excès de fer et de cuivre peuvent cependant entraîner des effets nocifs.

Des études statistiques ont montré que les personnes âgées présentent souvent des déficits en vitamines et en minéraux (ration alimentaire diminuée, problèmes d'absorption ou d'utilisation). Une supplémentation en vitamines et en oligoéléments apporte souvent une amélioration de l'état général.

Le glucose peut interagir avec les protéines et l'ADN et donner des complexes glyqués inactifs. A long terme, le glucose présente donc un effet nocif, surtout en cas d'excès, comme dans le diabète (3).

1.2.2.1.4. Le stress

Le stress joue sans doute un rôle important dans l'évolution du vieillissement cutané, le stress professionnel étant vraisemblablement plus nuisible que le stress physique. En effet, une étude a montré que les cadres d'une grande entreprise ont une perte de la résistance cutanée à la pression avec l'âge plus rapide que les ouvriers d'une fonderie de verre (3).

1.2.2.2. Les facteurs intrinsèques

Le vieillissement chronologique concerne uniquement les changements physiologiques et morphologiques observés avec l'âge. Différents mécanismes, plus ou moins intriqués les uns dans les autres, permettent d'expliquer le vieillissement chronologique. Ils peuvent être classés en trois grands processus : le vieillissement cellulaire génétiquement déterminé, la théorie des radicaux libres et les processus de glycation protéique. D'autres facteurs physiologiques inéluctables accentuent le vieillissement intrinsèque : les anomalies immunologiques, conséquence d'une diminution des capacités de défense du système immunitaire avec l'âge, les anomalies neuroendocriniennes avec un dysfonctionnement du système hypothalamohypophysaire (notion d'horloge supérieure) et les modifications en rapport avec l'état de fonctionnement de nombreux organes.

1.2.2.2.1. Théorie du vieillissement génétiquement programmé

Le vieillissement chronologique peut être considéré comme un phénomène génétiquement programmé (notion d'horloge biologique). Chaque espèce aurait une constitution spécifique en acide désoxyribonucléique (ADN) et un niveau de réplication cellulaire permettant de déterminer son espérance de vie. Il se surajoute des mutations, des erreurs moléculaires répétitives au cours du temps lors de la réparation de l'ADN, une perte de bases télomériques avec l'âge (les fibroblastes perdant en moyenne 15 à 20 pb/an) et des anomalies de la transcription (accumulation catastrophique d'erreurs au cours de la synthèse des protéines), erreurs responsables d'une déviation de ce programme biologique (9).

La théorie du vieillissement génétiquement programmé découle des observations réalisées sur culture cellulaire. Elle permet notamment de corréler l'âge du donneur à la capacité proliférative de ses cellules (fibroblastes, kératinocytes) en culture. In vitro, l'espérance de vie de ces cellules est inversement proportionnelle à l'âge des donneurs. De plus, la prolifération cellulaire est fonction de la durée de vie de l'espèce dont les cellules sont issues. Ces données obtenues à partir de souches cellulaires normales sont confirmées par celles obtenues à partir de fibroblastes issus de sujets jeunes atteints de syndrome de vieillissement accéléré (trisomie 21, progeria, syndrome de Werner ou syndrome de Cockayne) : les cellules de ces sujets ont une durée de vie, in vitro, très limitée ; elles possèdent toutes les caractéristiques des cellules sénescents (10).

Les données actuelles de biologie moléculaire confirment cette théorie en mettant en évidence dans les cellules âgées une diminution dans l'expression des proto-oncogènes comme le c-myc, le c-fos, responsable d'une perturbation de la prolifération cellulaire. Il en résulte une diminution de 50% du turn over des cellules épithéliales entre 20 et 70 ans (11).

En plus de la perte d'information du génome et la capacité de division cellulaire, on observe une variation de la morphologie des cellules (différenciation), une diminution du programme de biosynthèse des protéines, une augmentation de la bêta-galactosidase lysosomiale (bon marqueur de la sénescence cellulaire) et des modifications enzymatiques. La théorie enzymatique du vieillissement est étayée par des expériences in vitro, sur cultures de fibroblastes. Ainsi, l'expression des formes latentes de la collagénase interstitielle (prométalloprotéinase matricielle de type 1 ou pro MMP-1), de la stromélysine (proMMP-3) et de la gélatinase de 72 kDa (proMMP-2) est augmentée au cours du vieillissement cellulaire tandis que l'expression de leur inhibiteur (TIMP-1) varie de façon opposée (12).

1.2.2.2.2. Théorie des radicaux libres

La génération spontanée de radicaux libres au cours du vieillissement chronologique permet d'expliquer certains changements observés au niveau de la peau, en fonction de l'âge. La peau est non seulement en contact avec l'oxygène de l'air ambiant mais également avec celui contenu dans le sang par l'intermédiaire des capillaires dermiques. L'oxygène nécessaire à la vie cellulaire devient un agent toxique par l'intermédiaire des radicaux libres oxygénés.

En dehors du phénomène d'héliodermie où ils sont générés en très grande quantité, les radicaux libres oxygénés sont générés en permanence en faible quantité au cours du métabolisme oxydatif normal par de nombreuses enzymes comme dans le cadre de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'activation de la nicotinamide-adénine-dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase des polynucléaires et des macrophages provoque également la synthèse de radicaux libres, conférant à ces cellules leur pouvoir de bactéricidie et de phagocytose. D'autres mécanismes physiologiques sont également responsables de la formation des radicaux libres : phénomène de lipoperoxydation avec déclenchement de la cascade de l'acide arachidonique et le catabolisme des bases puriques.

Du fait de leur grande instabilité, les radicaux libres déclenchent des réactions radicalaires en chaîne et des molécules environnantes deviennent à leur tour des radicaux (lipoperoxydation) ou arrêtent la propagation radicalaire au prix de leur propre destruction (cas de la vitamine C, de la cystéine par exemple).

Les principales cibles des radicaux libres sont les protéines, les lipides membranaires et l'ADN. Les protéines présentant des groupements sulfure ou un caractère insaturé sont particulièrement sensibles aux agressions radicalaires. Les conséquences sont multiples au niveau cutané : dépolymérisation du collagène, de l'élastine et de l'acide hyaluronique, rupture de molécules à l'origine d'inactivation enzymatique, de produits toxiques ou de formation d'agrégats protéiques.

Les membranes riches en lipides, sont des cibles idéales pour les radicaux libres oxygénés du fait du caractère polyinsaturé de certains acides gras. Il en résulte une perte d'intégrité des membranes cellulaires et de leurs fonctions. A plus long terme, l'oxydation des acides gras membranaires est responsable de la formation et de l'accumulation de pigments lipofusciniques observés au cours du vieillissement dans de nombreux organes : le cerveau, le cœur, les muscles... et bien sûr la peau.

Les radicaux libres provoquent enfin des coupures des brins d'ADN et des bases nucléiques. Ces modifications entraînent des mutations et la mort cellulaire par apoptose.

La génération de radicaux libres oxygénés au niveau de la peau est donc un phénomène inéluctable qui augmente avec l'âge, d'autant plus que nos défenses enzymatiques naturelles vis-à-vis des radicaux libres sont également altérées au cours du vieillissement chronologique. En effet, une inhibition de l'activité de la superoxyde dismutase, de la catalase et de la glutathion-peroxydase est observée, en rapport avec une modification de leur structure quaternaire (13, 14, 15).

1.2.2.2.3. Glycation non enzymatique des protéines

Parmi les différentes théories cherchant à expliquer le vieillissement, l'une d'entre elles concerne la glycation ou glycosylation non enzymatique des protéines. Ce phénomène spontané, cumulatif et irréversible peut impliquer toutes les protéines et augmente au cours du temps.

La glycation d'une protéine se produit selon la réaction chimique de Maillard : réaction rapide et réversible entre un sucre (en général du glucose) et un groupement aminé de la protéine pour former une base de Schiff ; une condensation par glyco-oxyation aboutit à un produit d'Amadori. Enfin, la formation de liaisons croisées irréversibles entre produits glyqués donne lieu à des produits de glycation avancés (AGE ou Advanced Glycation End products).

Au niveau cutané, les conséquences de la glycation sont multiples : les protéines tissulaires à longue durée de vie comme les protéoglycanes, l'élastine, les glycoprotéines mais surtout le collagène (représentant 70 à 80 % en poids sec du volume de la peau) sont atteints. Les AGE entraînent une rigidification des fibres responsables d'une perte de souplesse de la peau. La formation de pontages entre les macromolécules de la matrice extracellulaire modifie leur organisation. L'association entre collagène et laminine se trouve ainsi altérée. La fonctionnalité des enzymes, des récepteurs ou des facteurs de croissance peut également être modifiée.

La glycation est un phénomène qui peut également interagir avec d'autres théories du vieillissement et notamment le stress oxydatif : les molécules glyquées peuvent devenir des produits radicalaires secondaires et déclencher des processus oxydatifs. La glycation interagit aussi avec la théorie enzymatique du vieillissement : les protéases de la matrice extracellulaire, lorsqu'elles sont glyquées, ont un mode d'action altéré (16).

1.2.2.2.4. La ménopause

Parmi les facteurs endocriniens nous pouvons citer la ménopause. Le tarissement des sécrétions ovariennes d'oestrogènes entraînant amincissement et perte de l'élasticité de la peau sont les points importants chez la femme ménopausée. A la ménopause, la femme se plaint d'une peau sèche, qui tire. La peau s'éclaircit également. L'administration d'oestrogènes entraîne une augmentation de l'épaisseur du derme, une augmentation de la biosynthèse de collagène, une vasodilatation, une augmentation de l'acide hyaluronique et une augmentation du collagène 3. Donc le site d'action du vieillissement cutané ménopausique est le derme (17).

1.2.3. Modifications cellulaires, moléculaires et histologiques observées au cours du vieillissement chronologique cutané

1.2.3.1. Modifications épidermiques

La peau sénescence des zones non exposées devient plus fine après l'âge de 70 ans. Une analyse morphométrique de la peau par analyse d'image a permis de quantifier la diminution, de l'épaisseur de la peau, avec l'âge (perte d'épaisseur de 7,2% par décennie chez l'homme et de 5,7% chez la femme). L'analyse histologique d'une peau vieillie permet de constater l'amincissement épidermique aux dépens des cellules du corps muqueux de Malpighi, avec un aplatissement de la jonction dermoépidermique et une perte des expansions dermiques mais sans modification de l'épaisseur de la couche cornée, ni de l'adhésion des cornéocytes entre eux. Cet aplatissement de la membrane basale ainsi que la diminution des fibrilles d'ancrage (notamment le collagène 7) sont responsables d'une diminution de la cohésion dermoépidermique. La composition du Stratum corneum se modifie également avec l'âge : les lipides importants pour l'hydratation cutanée, et plus particulièrement les céramides, diminuent. Les marqueurs de différenciation terminale tels que filaggrine et involucrine ne semblent pas modifiés avec l'âge (18).

1.2.3.1.1. Modifications des kératinocytes

L'excrétion de certaines cytokines comme l'interleukine (IL) 1beta, intervenant dans les capacités d'activation des kératinocytes, diminue chez les sujets âgés tandis que l'expression d'autres cytokines impliquées dans le processus de cicatrisation, comme le transforming growth factor (TGF) beta1, n'est pas modifiée (19).

Les kératinocytes de sujets âgés sont moins sensibles aux facteurs de croissance (IL1, Epidermal Growth Factor, EGF) car le nombre, l'internalisation ainsi que la capacité de fixation des récepteurs à l'EGF diminuent avec l'âge. Une augmentation du taux d'acide ribonucléique (ARN) messenger codant pour le récepteur de la contra-IL1 a été observée dans des cultures de kératinocytes de sujets âgés. La sensibilité de ces kératinocytes à des inhibiteurs de croissance, tels que l'interféron (IFN) gamma, est augmentée.

1.2.3.1.2. Modifications des mélanocytes

Des données histologiques montrent une diminution du nombre de mélanocytes actifs de 8 à 10% par décennie chez l'homme au cours du vieillissement. La morphologie des cellules se modifie avec apparition d'une hétérogénéité dans leur taille et dans la

distribution du pigment mélanique. Ces modifications sont responsables de la pigmentation irrégulière observée chez les personnes âgées.

Les mélanocytes ont une durée de vie, in vitro, inversement proportionnelle à l'âge du donneur (20).

1.2.3.1.3. Modifications des cellules de Langerhans

Le nombre de cellules de Langerhans dans l'épiderme diminue avec l'âge. En conséquence, une diminution de la réponse immune est à attendre chez les sujets âgés, notamment au cours de l'étape de présentation de l'antigène aux lymphocytes T sensibilisés. Mais pour certains, cette diminution ne serait effective qu'au niveau des zones photoexposées (21).

1.2.3.2. Modifications dermiques

Le derme s'atrophie avec l'âge. Des mesures histologiques ont mis en évidence une diminution de l'épaisseur dermique de 6% par décennie. Ce phénomène d'atrophie dermique est à mettre en relation, d'une part avec la diminution de l'hydratation cutanée liée à l'âge, d'autre part avec les importantes modifications de biosynthèse et de catabolisme des quatre familles de macromolécules de la matrice extracellulaire qui constituent le derme (22).

1.2.3.2.1. Modifications des fibroblastes

In vitro, les fibroblastes ont une durée de vie inversement proportionnelle à l'âge du donneur. Ils perdent leur capacité de réponse à un certain nombre de facteurs de croissance (IL1, EGF), perte des récepteurs de haute affinité à l'EGF, incapacité du récepteur à l'autophosphorylation après liaison, incapacité de transmission du signal. En revanche, la sensibilité des fibroblastes à des inhibiteurs de croissance tels que l'IFN γ est augmentée. Il en résulte une diminution de leur activité mitotique, permettant d'expliquer la diminution avec l'âge de la rapidité de cicatrisation observée in vivo (23).

L'analyse histologique de la peau au cours du vieillissement met en évidence une diminution du nombre et de la taille des fibroblastes dermiques. Une diminution du réticulum endoplasmique des fibroblastes est observée en ultrastructure.

Tous ces phénomènes ont pour conséquence une diminution du métabolisme fibroblastique, notamment en ce qui concerne la capacité de ces cellules à synthétiser la matrice extracellulaire (24).

1.2.3.2.2. Modifications du collagène

Au cours du vieillissement, l'augmentation des liaisons interchaînes (phénomène de cross-linking) ainsi que la glycation du collagène confèrent à celui-ci une plus grande résistance à la digestion par les collagénases. Les études concernant la biosynthèse du collagène de types 1 et 3 au cours du temps sont controversées, certaines constatant une augmentation de la biosynthèse du collagène tandis que d'autres sont plutôt en faveur d'une diminution. Il est généralement admis que le taux de collagène de type 3 augmente par rapport au taux de collagène de types 1 et 3 réunis.

Histologiquement, les résultats concernant l'aspect du collagène sont contradictoires : certains auteurs observent une désorganisation architecturale avec des faisceaux de collagène plus épais et inhomogènes et des espaces interfaisceaux plus nombreux. D'autres démontrent une diminution des faisceaux de collagène d'environ 1% par an (25).

1.2.3.2.3. Modifications des fibres élastiques

Les observations concernant l'aspect histologique des fibres élastiques au cours du vieillissement chronologique varient selon les auteurs. D'une façon générale, au cours du vieillissement, la structure des fibres élastiques est altérée par la présence de dépôts calciques, de lysozyme ou de lipides ainsi que par une augmentation de leur catabolisme par les élastases, expliquant ainsi l'aspect fragmenté observé au cours du vieillissement. In vitro, la biosynthèse de tropoélastine est constante au cours de la phase de prolifération cellulaire, puis diminue au cours de la sénescence (26).

1.2.3.2.4. Modifications des protéoglycanes

Une diminution de la quantité de fibronectine est observée au cours du vieillissement. Il en résulte une altération des processus de cicatrisation car les kératinocytes des berges d'une plaie cutanée doivent se lier à la fibronectine pour pouvoir proliférer et migrer. Ainsi, la réépithélialisation d'une plaie nécessite deux fois plus de temps chez un sujet de 75 ans que chez un sujet de 25 ans.

La fibronectine synthétisée par des fibroblastes âgés se lie moins facilement au collagène de type 1 ; cette diminution de fixation permet éventuellement d'expliquer l'aspect désorganisé du collagène dans les peaux âgées (27).

1.2.3.2.5. Modifications des glycosaminoglycanes

La diminution de la quantité des glycosaminoglycanes (acide hyaluronique et dermatane-sulfate notamment) avec l'âge est en partie responsable de l'altération des propriétés viscoélastiques et d'hydratation de la peau (28).

1.2.3.2.6. Modifications de la microvascularisation dermique

Au niveau du derme, une diminution du nombre des capillaires avec amincissement des parois des petits vaisseaux est observée avec l'âge. Ces résultats histologiques sont à corrélés avec le flux sanguin qui diminue au cours du temps dans certaines parties du corps habituellement richement vascularisées telles que les lèvres, l'extrémité du nez, le bout des doigts et le front (29).

1.2.3.3. Modifications des cellules immunes de la peau

Selon les auteurs, le nombre de lymphocytes T chez le sujet âgé ainsi que le rapport CD4/CD8 peuvent, soit diminuer, soit rester stable avec l'âge. Une altération de la fonction immunologique des lymphocytes T est notée au cours du vieillissement : diminution de la sensibilisation à de nouvelles substances, de leur capacité de prolifération en réponse à des agents mitogènes, de leur activité cytolytique, de la production de cytokines et prédominance de cellules T mémoires.

La diminution de la production d'anticorps en réponse à un antigène est en rapport essentiellement avec les altérations qualitatives des lymphocytes B mais aussi avec une diminution de leur nombre.

Le nombre et la capacité de phagocytose des macrophages ne sont pas modifiés avec l'âge. La capacité de synthèse de cytokines (IL1, IL6, IL8, Tumor Necrosis Factor ou TNFalpha) par les macrophages est variable.

Dans le derme des sujets âgés, on note une diminution de moitié du nombre de mastocytes, par rapport à des sujets jeunes.

Les modifications de ces cellules de la peau permettent d'expliquer la perturbation avec l'âge de la phase primaire de cicatrisation, en raison du retard à l'afflux de monocytes/macrophages et de lymphocytes B (30).

1.2.3.4. Modifications des annexes dermiques

Le nombre de glandes eccrines et apocrines diminue avec l'âge (diminution de 0,5% par an, après 25 ans).

L'innervation cutanée (corpuscules de Pacini et de Meissner) diminue : le nombre de corpuscules s'abaisse, entre la seconde et la neuvième décennie, à environ un tiers de leur densité initiale. Il en résulte une diminution des sensations tactiles.

La taille des glandes sébacées augmente avec l'âge, contrairement à leur sécrétion qui diminue de 23% par décennie chez l'homme et de 32% chez la femme.

Une réduction de la densité par unité de surface des follicules pileux du cuir chevelu est notée, la vitesse de croissance des cheveux diminuant également avec l'âge.

L'épaisseur du plateau unguéal diminue avec l'âge, de même que la taille de la lunule. Après 25 ans, le niveau de pousse unguéale diminue de 0,5% par an.

1.2.3.5. Modifications hypodermiques

La répartition de l'hypoderme devient hétérogène avec l'âge : il s'atrophie au niveau du visage, du dos des mains et de la voûte plantaire, alors qu'il peut augmenter au niveau de l'abdomen et des hanches.

1.2.4. Aspects cliniques du vieillissement cutané chronologique

1.2.4.1. Les rides

La classification en quatre types de Richard GLOGAU, permet une approche simple du vieillissement clinique (tableau IV).

Type	Signes cliniques
Type 1	pas de rides, troubles pigmentaires et ridules minimes, pas de kératose.
Type 2	« rides d'expression », rides lors des mouvements du visage ridules linéaires périoculaires et péribucaux, pas de kératoses.
Type 3	« rides permanentes », rides visibles en permanence, dyschromie, kératoses.
Type 4	« seulement des rides » rides partout, teint gris jaunâtre, cancer de la peau.

Tableau IV : Signes cliniques du vieillissement cutané (8)

Les rides font partie intégrante du tableau du vieillissement intrinsèque et actinique et constituent une des lésions souvent visibles. Il est important de différencier les rides d'expression, des plis d'affaissement du visage. Les rides d'expression sont une accentuation des plis d'expression et des sillons normaux qui revêtent dès lors un caractère permanent. Ce sont soit de fines ridules, soit des rides marquées.

Parmi les différentes rides, on distingue la patte d'oie (lors du rire), les rides horizontales du front (expriment le doute), les intersourcilières (donnant un air sévère), les jugales verticales, les sillons naso-géniens, les ridules radiées péri-buccales visibles lors des mouvements des lèvres puis permanentes, les plis d'ouverture (dans le prolongement des commissures).

Les plis d'affaissement sont secondaires au relâchement cutané-musculaire. Ils se manifestent au niveau des bajoues, des poches sous les yeux, du double menton, de l'affaissement de l'ourlet des lèvres, de l'aggravation des sillons naso-géniens.

Les rides se développent par l'élargissement du réseau microdépressionnaire de la peau (figure 4).

On distingue en effet 4 types de lignes :

- primaires, visibles à l'œil nu, dessinant des polygones, bidirectionnelles, elles sont l'expression des sillons entourant les papilles dermiques ;
- secondaires traversant les surfaces délimitées par les lignes primaires ;
- de 3^{ème} et 4^{ème} ordres : visibles au microscope optique, elles correspondent aux contours des cornéocytes et leurs irrégularités.

Au cours du vieillissement cutané, on assiste à un creusement et à un élargissement des lignes primaires qui prennent un caractère unidirectionnel (8).

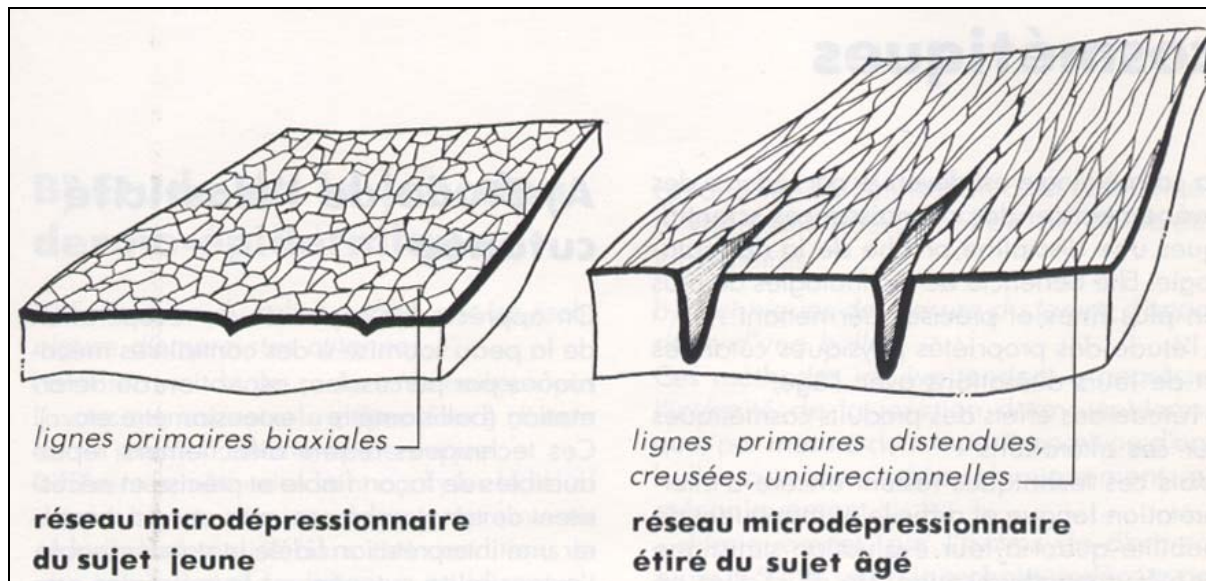


Figure 4 : Le réseau microdépressionnaire (6)

1.2.4.2. Perte de l'élasticité cutanée

L'élasticité cutanée diminue d'environ 2 à 5 % par décennie. En effet, la peau jeune retrouve en quelques minutes sa position initiale après application à sa surface d'une dépression mécanique, le retour à la normale chez le sujet âgé pouvant demander plus de 24 heures. En raison de la rigidification dermique observée avec l'âge, des plaies ou des déchirements superficiels de l'épiderme peuvent apparaître lors de traumatismes d'origine mécanique (31).

1.2.4.3. Augmentation de la perméabilité cutanée

L'absorption percutanée augmente avec l'âge. Des études menées *in vitro* ont notamment montré une absorption percutanée de testostérone radiomarquée trois fois plus importante chez les sujets âgés que chez le sujet jeune alors que la clairance dermique diminue. La perte insensible en eau transépidermique semble diminuer avec l'âge (32).

1.2.4.4. Altération de la réponse immune

Il est désormais admis que la réponse immune diminue avec l'âge. Ce phénomène peut s'expliquer par la diminution de la vascularisation cutanée et l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux chez les sujets âgés, événements susceptibles d'altérer le recrutement des cellules inflammatoires au cours d'un processus immunitaire mais également par les altérations de leur activité. Les sujets âgés ont une hypersensibilité retardée diminuée et sont plus sensibles aux infections (les bactéries sont moins facilement neutralisées). Les maladies auto-immunes sont en augmentation chez le sujet âgé, ainsi que le taux de gammopathies monoclonales associées à certaines dermatoses telles que le scléromyxœdème ou la pustulose sous-cornée. Les infections à Gram négatif peuvent être une cause de choc septique dans la population âgée. On peut également constater une sensibilité accrue aux irritations et aux phénomènes de sensibilisation (30).

1.2.4.5. Modification des autres propriétés fonctionnelles

La jonction dermoépidermique se fragilise au cours du vieillissement.

Cliniquement, la peau sénescence des zones exposées devient plus fine et plus sèche (augmentation des phénomènes de xérose cutanée).

L'excrétion de sébum et de sueur diminue avec l'âge, de même que la perception sensorielle et la thermorégulation.

Le flux sanguin semble préservé au cours du vieillissement. La perception sensorielle de la douleur est plus élevée avec l'âge.

On constate l'apparition de taches rubis et de verrues séborrhéiques en rapport avec les perturbations de la vascularisation et du renouvellement cellulaire.

La coloration de la peau peut être modifiée avec apparition d'une pigmentation irrégulière.

Une diminution de la production de vitamine D est notée avec l'âge (32).

2. LE TRAITEMENT DES RIDES

2.1. Que faire en prévention ?

2.1.1. La photoprotection

Elle doit être assurée dès le plus jeune âge et durer toute la vie. On doit soigneusement l'expliquer : éviter l'exposition solaire aux heures d'ensoleillement maximal (10 h à 14 h, heure solaire), rechercher l'ombre, utiliser un parasol, un chapeau, utiliser une crème photoprotectrice (d'indice d'autant plus élevé que le phototype est clair) lors de chaque exposition solaire et prenant en compte les ultraviolets UVA, qui pénètrent plus profondément dans le derme que les UVB et sont les principaux responsables de l'héliodermie. Un filtre UVB seul, en supprimant la sonnette d'alarme que constitue le coup de soleil, augmente le risque d'exposition aux UVA et donc d'héliodermie. Il faut conseiller l'application quotidienne d'une crème photoprotectrice sur le visage, le cou et le dos des mains, hiver comme été, car les expositions brèves mais répétées tout au long de l'année participent pour une grande part à la photosénescence cutanée. Il faut expliquer l'importance de la protection vestimentaire. On déconseillera l'usage de lampes à UV (33).

2.1.2. L'arrêt du tabac

Il est prouvé que le tabagisme induit des modifications cutanées bien déterminées : rides profondes des joues, lignes superficielles nombreuses sur les joues et le menton, rides partant à angle droit des lèvres supérieure et inférieure, et des angles externes des yeux, maigreur du visage, teint grisâtre (34).

Ces altérations, qui accentuent l'aspect vieilli du visage, sont en partie réversibles à l'arrêt de l'intoxication tabagique.

2.1.3. Le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause

Il permet d'éviter les conséquences cutanées de la carence oestrogénique (amincissement de l'épiderme et déshydratation). En effet, l'hypo-oestrogénie accentue l'atrophie cutanée due à la sénescence. La substitution oestrogénique augmente l'épaisseur cutanée, stimule la synthèse du collagène, de l'acide hyaluronique, augmente la teneur en collagène de la peau, et notamment en collagène 3, augmente le nombre et améliore l'orientation des fibres élastiques du derme. L'influence sur le microrelief cutané est plus discutée. Une étude épidémiologique conduite à grande échelle (3875 femmes) a montré que le risque de développement de rides était significativement inférieur chez les femmes ménopausées utilisant des oestrogènes (données ajustées sur l'âge, les habitudes solaires, le tabagisme) (35). Cependant, la découverte de l'augmentation du risque de cancer du sein et la controverse sur le bénéfice cardio-vasculaire, oblige aujourd'hui à revoir leurs indications, qui pourraient être le traitement de début de la ménopause, en les remplaçant ensuite par des substituts naturels.

2.1.4. L'utilisation de compléments alimentaires

Les vitamines, les oligoéléments et autres substances antioxydantes utilisés par voie orale n'ont pas encore démontré leur efficacité sur le vieillissement cutané (35). Les acides gras essentiels pourraient avoir un effet sur l'hydratation cutanée.

Le sélénium est impliqué fortement dans l'action antiradicalaire de la glutathion-peroxydase. Son administration per os chez la souris hairless protège celle-ci significativement contre les dommages photo-induits. Chez l'homme, l'administration de sélénium réduit la formation de sunburn cells sous l'effet des UV (36).

2.1.5. Conseils cosmétiques

Il faut faire une toilette et un démaquillage quotidiens du visage avec un nettoyant doux, non desséchant. Le matin, il convient d'appliquer une crème hydratante qui permet de renforcer la fonction barrière de la peau et de la protéger contre les agressions extérieures (soleil, vent, froid, pollution). Ces crèmes contiennent souvent des principes antiradicalaires (vitamine E, vitamine C, bêta-carotène, oligoéléments, extraits végétaux...). Le soir, on appliquera des produits à visée réparatrice.

2.2. Les différents traitements des rides

2.2.1. Les produits topiques

2.2.1.1. La trétinoïne topique

Utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement des acnés comédoniennes, la trétinoïne ou acide rétinoïque (AR) ou vitamine A acide (figure 5) a vu son intérêt accru par l'observation, au début des années 1980, de son efficacité dans le traitement de l'héliodermie. Depuis, de nombreux travaux ont confirmé ces observations princeps et précisé les modalités d'action et de prescription de la molécule dans cette indication.

L'AR est un dérivé métabolique de la vitamine A ou rétinol possédant des propriétés antiprolifératives et différenciatrices sur des épidermes pathologiques (37).

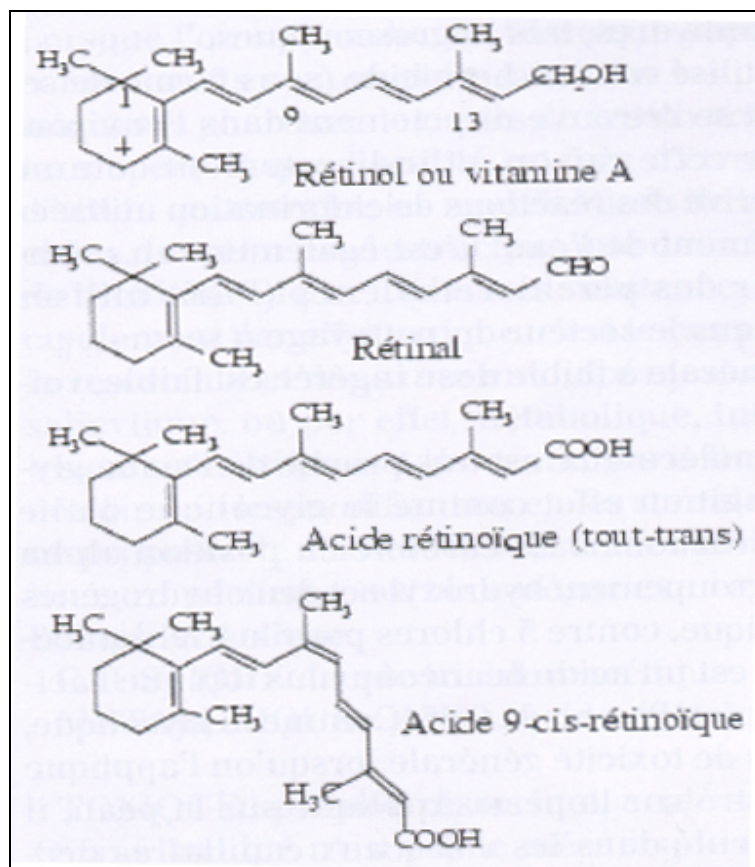


Figure 5 : L'acide rétinoïque et ses dérivés (38)

L'AR stimule, *in vitro*, la production de TGF-beta (Transforming Growth Factor-beta) par le kératinocyte. Cette cytokine est connue pour stimuler la synthèse de collagène et de fibronectine par le fibroblaste (39).

L'application topique d'AR chez des souris hairless irradiées par des rayons UV stimule la synthèse de collagène dermique en augmentant l'expression des gènes codant pour les collagènes 1 et 3. L'importance des UVB dans cet effet stimulant a été mise en avant (40). L'application topique d'AR inhibe la stimulation de la synthèse de métalloprotéinases dermiques (collagénase, gélatinase, stromélysine) induite par l'irradiation UV (41).

En revanche, l'AR n'influence pas la synthèse des glycosaminoglycanes (GAG). Ses propriétés pharmacologiques constituent donc une base scientifique à l'utilisation de l'acide rétinoïque dans le traitement du vieillissement cutané.

2.2.1.1.1. Etudes cliniques de la trétinoïne

2.2.1.1.1.1. Les modifications macroscopiques observées

Kligman a rapporté dès 1986 les améliorations observées chez l'homme atteint d'héliodermie et traité par AR topique (0,05 % le soir pendant 6 à 12 mois). Il rapporte un épaissement épidermique, une certaine réversibilité des aspects de dysplasie épidermique, une augmentation de la teneur en collagène dermique (42). Entre 1988 et

1990, trois études contrôlées, randomisées, conduites en double insu, ont montré l'efficacité d'un traitement par AR (0,05 % et 0,1 %) pendant 6 mois (43).

La première modification clinique apparaissant dès la première semaine de traitement, est un aspect plus rosé, plus lisse, plus brillant de la surface de la peau. Ces phénomènes correspondent aux modifications épidermiques très précoces (épaississement, compaction du Stratum corneum, dépôt mucineux épidermique).

La différence est statistiquement significative, dans toutes les études, par rapport à l'excipient seul. L'amélioration porte principalement sur les éléments suivants : rugosité, ridules, aspect terne et pigmenté. Cette amélioration s'observe dès la fin du premier mois de traitement.

L'effet est beaucoup moins probant, voire nul, en ce qui concerne les rides profondes et la perte d'élasticité, non modifiées quelle que soit la durée de traitement. Les dilatations capillaires répondent peu au traitement. L'éclaircissement des macules hyperpigmentées est peu visible avec la concentration 0,05 %. Une étude a montré une certaine efficacité sur ce paramètre avec la concentration 0,1 % (concentration non disponible en France). Les études profilométrique avec analyse d'image ont bien démontré la réduction significative de la profondeur et du nombre de ridules chez les patients traités (44).

2.2.1.1.1.2. Relation dose-effet

Les premières études effectuées aux Etats-Unis ont évalué une crème à 0,1 % d'AR. En France, seules les concentrations 0,025 % et 0,05 % sont disponibles sous forme de crème. L'équivalence, à terme, est établie entre 0,05 % et 0,1 %. En revanche, l'utilisation de concentrations plus faibles entraîne des résultats inférieurs. La concentration 0,025 % peut constituer une première ligne thérapeutique chez des sujets particulièrement sensibles aux effets secondaires ou en relais (45).

La concentration 0,05 % reste cependant celle recommandée dans le traitement de l'héliodermie.

L'effet bénéfique maximal semble être observé à 6 mois. L'amélioration est par la suite beaucoup moins nette. Il ne semble pas exister de phénomène d'échappement thérapeutique, même après application au long court (4 ans) (46).

La nécessité d'un traitement d'entretien a été parfaitement démontrée. L'étude de Thorne a évalué le maintien d'un effet bénéfique après un an de traitement quotidien par une crème à 0,05 % d'AR. A 6 mois, ce maintien satisfaisant est observé chez 77 % des patients ayant continué les applications à raison de trois fois par semaine, chez 68 % des patients ayant continué les applications à raison d'une fois par semaine et chez 47 % seulement des patients ayant arrêté le traitement. Il n'y a pas cependant d'« effet rebond » et la réapparition des signes d'héliodermie se fait progressivement.

2.2.1.1.1.3. Les modifications microscopiques observées

A moyen terme (6 mois) les modifications microscopiques sont avant tout épidermiques : augmentation de l'épaisseur de l'épiderme, apparition de signes de différenciation (Stratum granulosum), aspect plus compact de la couche cornée, répartition plus homogène de la mélanine au sein de l'épiderme, cependant sans diminution significative du contenu en mélanine (43).

A long terme (1 à 4 ans) les modifications épidermiques apparaissent moins nettes (en dehors du contenu en mélanine qui diminue régulièrement), des modifications

dermiques apparaissent. Bhawan (46) a quantifié les modifications microscopiques par rapport aux aspects initiaux après 4 ans de traitement. L'épaisseur de l'épiderme est diminuée de 11 %, le contenu en mélanine de 81 %.

La couche granuleuse n'apparaît pas modifiée de façon significative, le Stratum corneum devenant plus compact. Au niveau du derme, une réduction de 34 % de la zone occupée par l'élastose est constatée. L'inflammation périvasculaire diminue. Une augmentation très nette de la teneur dermique en collagène a été rapportée (47). En microscopie électronique, on observe une augmentation du nombre des fibroblastes qui présentent des signes d'activité métabolique. Les fibres de collagène apparaissent mieux agencées, moins effilochées. Les atypies kératinocytaires régressent également (48).

2.2.1.1.4. La tolérance au traitement

Des effets secondaires à type d'irritation (érythème, œdème modéré, aspect desquamatif) s'observent principalement au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement, principalement chez les sujets au teint clair. L'intensité en est généralement modérée, devant conduire à un espacement des applications (ou à l'utilisation d'une forme moins dosée, à 0,025 % par exemple) mais très rarement à l'arrêt du traitement. L'utilisation systématique d'émollients est très utile en association. L'application à proximité des zones péri-orificielles est à proscrire en raison du risque d'irritation.

Enfin, en raison du caractère tératogène des rétinoïdes, et même si l'absorption transcutanée de l'AR topique semble très faible, l'utilisation de ce traitement est formellement contre-indiquée au cours de la grossesse.

L'isotrétinoïne (isomère 13 cis de l'AR) topique (0,05 % puis 0,1 %) présente une efficacité comparable à celle de la trétinoïne topique (49).

2.2.1.2. Les alpha-hydroxy-acides (AHA)

Ce sont des acides organiques possédant une fonction hydroxyle située en position alpha d'une fonction acide carboxylique. Ces acides alphahydroxylés sont présents à l'état naturel dans certains fruits (raisin, citron, pomme, orange, poire, canne à sucre), d'où leur nom d'acides de fruits. Parmi les plus utilisés, citons l'acide glycolique (possédant la chaîne la plus courte, deux atomes de carbone et la plus grande efficacité kératolytique), l'acide lactique, l'acide malique, l'acide tartrique, l'acide mandélique. Seule leur forme libre ayant un effet kératolytique, on conçoit l'importance du pH de la formulation. A faible concentration (<10%), les AHA diminuent la cohésion cornéocytaire en agissant sur les couches profondes du Stratum corneum. Entre 20 et 25 %, ils exercent des effets sur l'épiderme, et probablement sur le derme (50). Ils stimulent également la synthèse des GAG en inhibant certaines enzymes intervenant dans la glycolyse. A très forte concentration (40% et plus), ils entraînent une épidermolyse totale et doivent donc être utilisés sous contrôle médical direct.

Leur utilisation à faibles concentrations dans le traitement du vieillissement cutané repose essentiellement sur leurs propriétés hydratantes et faiblement kératolytiques. De nombreuses préparations commerciales à usage cosmétique contiennent de l'acide glycolique ou de l'acide lactique à la concentration maximale de 15%.

A la concentration de 5%, l'acide lactique a des effets uniquement épidermiques. Smith a montré avec une concentration de 12% (application deux fois par jour pendant trois mois) une diminution des ridules (51). Ditre a montré qu'après six mois d'application biquotidienne d'une préparation à 25% d'AHA, on pouvait observer une augmentation de l'épaisseur de l'épiderme et du derme papillaire, la restauration d'un aspect festonné de la basale, une amélioration du réseau élastique dermique, une densification des faisceaux de collagène (50). Ces éléments constituent des bases intéressantes à l'utilisation des AHA dans le traitement du vieillissement cutané, mais des études contrôlées doivent être menées pour confirmer leur intérêt dans cette situation.

2.2.1.3. Les antiradicalaires

La responsabilité des radicaux libres oxygénés dans le déterminisme du vieillissement cutané, et notamment de l'héliodermie, est actuellement bien argumentée. Leur action délétère porte sur l'ADN, les membranes cellulaires et des protéines de structure. L'action des UV diminue de surcroît le taux cutané de la plupart des enzymes impliquées dans la défense antiradicalaire. Il existe un très grand nombre de publications qui démontrent, sur des modèles expérimentaux, l'effet protecteur de molécules antiradicalaires sur des dommages photo-induits. Ces molécules sont intégrées dans des compléments alimentaires ou dans des préparations cosmétiques à visée antiviellissement.

Cependant, les produits absorbés par voie générale subissent une cascade métabolique qui peut éventuellement les conduire à la peau qui est un organe périphérique avec une distribution souvent faible, mais qui a le mérite d'être homogène, alors qu'avec les cosmétiques, on a l'inverse : une bonne diffusion sur un territoire limité. Certains produits comme la vitamine C agissent par voie locale ou générale, alors que le sélénium est presque totalement absorbé par le cerveau avant d'arriver à la peau (52).

2.2.1.3.1. La vitamine E

C'est un antioxydant naturel liposoluble majeur. L'alphatocophérol est le composé actif. En topique, il diminue chez l'animal la quantité de radicaux libres induits par les UV et prévient l'apparition de nécroses kératinocytaires (sunburn cells) (53).

2.2.1.3.2. Les flavonoïdes

Ils regroupent diverses molécules. Le flavophérol (complexe flavonoïde naturel des extraits de sylibum, plante de la famille du chardon) possède une action protectrice vis-à-vis de la peroxydation lipidique induite par les UV sur fibroblastes humains en culture et in vivo chez la souris irradiée par les UVB (54). Cette molécule a également démontré son efficacité sur un modèle expérimental de vieillissement induit chez le lapin par l'administration d'un inhibiteur de la catalase (l'aminotriazole), en augmentant, après application topique, les concentrations en élastine et en collagène (55).

2.2.1.3.3. La vitamine C (acide ascorbique)

Elle stimule la synthèse de collagène par le fibroblaste en culture. Son utilisation topique à 10% exerce un effet protecteur chez le porc contre certaines altérations induites par les UV (56). L'utilisation de l'acide ascorbique en topique se heurte cependant à d'importants problèmes de photo-oxydation de la molécule.

2.2.1.3.4. La superoxyde dismutase

C'est une enzyme impliquée dans les défenses antiradicalaires naturelles : son application topique, encapsulée dans des liposomes a également un effet préventif sur la formation de sunburn cells chez l'animal (57).

2.2.2. Quelles sont les différentes méthodes de traitement esthétique des rides ?

2.2.2.1. Les traitements de régénération

Les travaux précurseurs de Kligman sur la vitamine A acide et ses effets sur le vieillissement actinique ont ouvert la porte aux recherches sur des molécules telles que l'isotrétinoïne, le rétinaldéhyde, les antioxydants (vitamine A, C, E, sélénium, flavonoïdes), les alphahydroxyacides, les activateurs circulatoires, les enzymes (anti-élastases), l'élastine. Par conséquent, l'industrie pharmaceutique propose actuellement de très nombreuses améliorations en cosmétologie, tant du point de vue des produits actifs que de la galénique des excipients.

2.2.2.2. Les traitements de stimulation

Essentiellement représentée par l'électrothérapie initiée par Simonin, cette stimulation est produite par un courant électrique de très faible intensité, transmis à la peau grâce à de très fines aiguilles implantées sous sa surface. On obtient ainsi une stimulation musculaire, une amélioration de la circulation sanguine et de la tonicité cutanée.

Cette « gymnastique cellulaire » nécessite un certain nombre de séances régulières pour donner pleinement son efficacité. Les avis restent cependant partagés quant à son intérêt véritable (58).

2.2.2.3. Les traitements de lissage

2.2.2.3.1. Les processus physico-chimiques

Ils sont représentés essentiellement par les peelings, les dermabrasions et les lasers-abrasions.

2.2.2.3.1.1. Les peelings

2.2.2.3.1.1.1. Les différents peelings

L'application d'un exfoliant chimique sur la peau entraîne une destruction épidermique et parfois dermique (selon la molécule concernée et sa concentration) permettant, par le phénomène de cicatrisation ainsi déclenché, la constitution d'un derme et d'un épiderme que l'on suppose de meilleure qualité.

L'analyse de la peau, après peeling a montré l'apparition d'un collagène de type 1 et des signes d'activité fibroblastique. Mais peu de modifications semblent devoir être observées au sein du réseau élastique (59).

Les peelings superficiels détruisent l'épiderme dans son ensemble, parfois le derme superficiel si le temps d'exposition est prolongé. Les peelings les plus utilisés à l'heure actuelle comportent de l'acide glycolique (50 à 70%), de l'acide trichloracétique (ATA) (Newpeel*, Softpeel*, Bluepeel*, Easypeel*) (10 à 25%), de la solution de Jessner (acide salicylique+acide lactique+résorcinol), de la résorcine, de l'AR. Les peelings moyens (ATA 40%) détruisent l'épiderme, le derme papillaire et le derme réticulaire. Les peelings profonds (phénol) (Phénol Light de Hetter, Exoderm de Fintsi) (figure 6) sont peu utilisés et exposent à des complications cardiaques (60).

Les peelings superficiels agissent principalement sur l'hyperpigmentation, la rugosité de la peau, les fines ridules caractérisant l'héliodermie. Même répétés, ils ont peu d'intérêt sur les rides profondes. Les solutions sont appliquées avec prudence par unités cosmétiques (joue droite, joue gauche, front...) en étant particulièrement prudent au niveau des zones péri-orificielles. Après un temps d'application extrêmement bien défini, la solution est neutralisée. Les concentrations utilisées et les temps d'application doivent être progressivement augmentés en fonction de la tolérance, en respectant un délai obligatoire de quelques semaines entre les séances (60).

Les peelings moyens ou les peelings combinés (solution de Jessner avant un peeling superficiel) sont indiqués face à des formes plus sévères d'héliodermie.

2.2.2.3.1.1.2. Contre-indications et précautions d'emploi

Les peelings sont contre-indiqués en cas de photodermatose, d'herpès évolutif, d'antécédent de chéloïdes et de chirurgie récente (dermabrasion). Des précautions doivent être prises chez les sujets de phototype foncé en raison des risques d'hyperpigmentation postinflammatoire. L'utilisation d'émollients et de photoprotecteurs est indispensable en postpeeling. La réalisation des peelings doit se faire à distance des périodes ensoleillées.

2.2.2.3.1.1.3. Les complications des peelings

L'hyperpigmentation est l'effet secondaire le plus fréquent et ce d'autant que le peeling a été plus profond.

L'hypopigmentation est très rare, mais de mauvais pronostic.

Un érythème persistant, durant deux à trois semaines, peut se rencontrer surtout avec l'ATA.

Les surinfections bactériennes, virales, nécessitent une prévention systématique chez les sujets prédisposés.

Des cicatrices hypertrophiques peuvent apparaître.

2.2.2.3.1.2. Le laser

Le développement des lasers CO₂ pulsé (resurfacing) et des lasers Erbium Yag constitue un progrès important dans le traitement des rides de l'héliodermie et permet à présent de réduire considérablement les inconvénients liés à la cicatrisation des zones traitées. Cette cicatrisation bénéficie par ailleurs du progrès des pansements hydro-colloïdes qui peuvent leur être associés.

Les radiations du laser CO₂ (longueur d'onde : 10600 nm) sont absorbées par l'eau. Compte tenu de la richesse en eau de la peau (65%), plus de 99% de l'énergie laser est stoppée par l'absorption à une profondeur de 20 à 30 µm, conduisant à un dommage thermique de 40 à 120 µm. Une zone d'élastose dermique peut mesurer de 100 à 500 µm de profondeur. L'avantage des lasers pulsés (temps d'exposition inférieur à la milliseconde) est de délivrer une haute énergie (énergie fluente de l'ordre de 5 J/cm²) en un minimum de temps, et donc de diminuer le risque cicatriciel. Le développement de systèmes informatisés permet de répartir de manière plus efficace et plus harmonieuse les impacts (2 à 3 mm par impact) (62).

2.2.2.3.1.2.1. Indications et mécanismes d'action

L'utilisation du laser CO₂ pulsé permet un lissage, un « resurfaçage » de la peau héliodermique et la disparition des rides. Le mécanisme d'action est plurifactoriel : destruction thermique du tissu élastosique, rétraction du collagène dermique, dépôt d'un collagène nouvellement synthétisé.

Les analyses histologiques effectuées au décours des séances ont montré à court terme une destruction de l'ensemble de l'épiderme et d'une partie du derme superficiel. Après un seul passage, l'effet est équivalent à un peeling moyen.

A moyen terme, les analyses ont montré une diminution de l'élastose, l'apparition d'un collagène nouvellement synthétisé au sein du derme superficiel, la normalisation de la polarité des kératinocytes basaux et la restitution d'un aspect ondulé de la jonction dermoépidermique (62).

2.2.2.3.1.2.2. Les résultats du traitement laser

Plusieurs équipes ont rapporté les résultats de leur expérience. Dans l'indication de la ridentomie des zones périorbitaires, périorales et de la glabellle, l'amélioration est évaluée à 50% par analyses photographiques, évolution de scores de sévérité et études profilométriques. La réépithélialisation postopératoire s'observe en 7 à 14 jours. L'efficacité semble constante, même dans les formes les plus sévères d'héliodermie. Il semble nécessaire cependant d'avoir un recul plus important (le suivi moyen des patients au cours des études publiées est de trois mois) afin d'apprécier définitivement la rémanence de l'effet thérapeutique et l'incidence d'éventuels effets secondaires d'apparition retardée (hypopigmentation par exemple) (63).

2.2.2.3.1.2.3. Les effets secondaires du traitement laser

Un érythème facial persistant (supérieur à deux mois) s'observe dans 50% des cas. Une hyperpigmentation transitoire est rapportée dans un tiers des cas. L'hypopigmentation focale est rare (destruction profonde). Le suivi postopératoire doit être rigoureux (usage d'émollients, de photoprotecteurs). La prévention d'un herpès chez les sujets prédisposés doit être systématique (62).

2.2.2.3.1.3. La dermabrasion

Elle consiste en un meulage mécanique de la surface cutanée, au moyen d'un appareil rotatif abrasif tournant à grande vitesse. Ce traitement doit être effectué par un opérateur

très expérimenté, de façon minutieuse. Elle permet de niveler le relief cutané, de manière plus ou moins nette en fonction de sa profondeur (pouvant aller jusqu'au derme moyen). Elle est particulièrement indiquée dans les formes sévères d'héliodermie, avec rides profondes. Elle permet par ailleurs de détruire dans certains cas les lésions associées à l'héliodermie, notamment lentigos solaires et kératoses actiniques. L'efficacité est parfois spectaculaire dans les mains d'opérateurs entraînés.

Des analyses histologiques ont montré, après dermabrasion, une diminution très significative de l'élastose dermique, une élévation des taux de collagène dermique (type 1 et 3) ainsi que des concentrations de TGF-beta, traduisant une intense activité fibroblastique.

La prise en charge postopératoire doit être rigoureuse (pansements gras, hydrocolloïdes). Ici encore, la prévention de la surinfection herpétique devra être systématique chez les sujets prédisposés. Une photoprotection devra être mise en place pendant plusieurs mois après dermabrasion.

Les complications sont variées : hyperpigmentation postinflammatoire, achromies, érythème persistant, cicatrices hypertrophiques (d'où la contre-indication chez les patients présentant des antécédents de chéloïdes ou ayant été traités récemment par rétinoïdes par voie générale) (64).

2.2.2.3.2. Les processus biologiques

La toxine botulique, qui sera développée ultérieurement, agit au niveau de la jonction neuromusculaire en inhibant la libération d'acétylcholine. Elle permet de mettre au repos certains muscles du visage qui, par suite d'une hypertonie permanente, sont responsables de l'apparition de rides qui donnent au visage un aspect fatigué, triste et sévère, ou vieilli prématurément.

Le sérotype A est la seule toxine utilisée en clinique humaine. Utilisée depuis de nombreuses années en ophtalmologie et en neurologie, elle est à présent proposée en remplacement des techniques chirurgicales qui visaient à détruire mécaniquement les muscles peauciers du front, associées ou non à un lifting frontal. La toxine botulique se révèle particulièrement efficace au niveau des rides du front, des rides intersourcilières dites « rides du lion » et des rides périorbitaires dites de la « patte d'oie ». Le résultat est obtenu sans aucune marque ni cicatrice, et permet la reprise immédiate des activités habituelles. Cette technique permet de conserver définitivement un front d'aspect jeune et lisse, ainsi qu'un visage détendu et reposé (58).

2.2.2.4. Les traitements de remplissage

Leur but est de combler la dépression formée par les rides ou les cicatrices à la surface de la peau. Ils permettent également de modifier le volume ou la forme des lèvres (58).

2.2.2.4.1. Les implants injectables résorbables

2.2.2.4.1.1. Le collagène

A l'heure actuelle, le produit le plus couramment employé reste le collagène.

D'origine animale (Zyderm*, Zyplast*, Koken*), il ne doit être utilisé qu'après avoir vérifié l'absence certaine de toute réaction allergique chez le patient. D'autre part, des nécroses labiales ont été décrites après injection de Zyplast* dans celles-ci. L'injection de Zyderm* peut provoquer, entre autres dans la région glabellaire des nécroses qui, heureusement, n'ont pas laissé de traces sur le visage des patients.

Des effets à long terme peuvent survenir (figure 8).



Figure 6 : Aspect des joues 5 ans après l'injection de Zyderm* par-dessus des injections d'Artécoll* (65)

Le collagène peut aussi être préparé directement à partir des propres tissus du patient, sous la forme d'un « auto-collagène ». Dans ce cas, aucun test préalable n'est nécessaire. Le tissu adipeux est particulièrement intéressant car il est très facile à prélever et offre un rendement de 1% de collagène obtenu à partir des membranes cellulaires et des fibres interstitielles (58).

2.2.2.4.1.2. L'acide hyaluronique

Il existe actuellement différentes formes d'acide hyaluronique (Hylaform* et Restylane*), de copolymères synthétiques (ProFill*) d'élastine solubilisée (Endoplast*). Qu'elles soient d'origine animale (crête de coq) ou biotechnologique (extrait d'une culture de bactéries : Streptococcus equi), les préparations injectables utilisables en esthétique ne sont pas pures, et contiennent, entre autres, des sels de calcium et de phosphore. Contrairement à ce qui est encore présenté, tant dans les congrès que dans la presse, les injections d'acide hyaluronique sont loin d'être anodines, et chez un pourcentage de patients traités, qui est, pour le moment, estimé entre 1 et 3%, des réactions inflammatoires prolongées peuvent être observées.

Il semblerait qu'un consensus se fasse jour : il serait déconseillé de traiter les patients présentant les mêmes terrains pathologiques que ceux chez qui le collagène injectable est formellement contre-indiqué, à savoir :

- polyarthrite chronique évolutive ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- spondylarthrite ankylosante ;
- polymyosite, dermatomyosite ;
- maladie de Crohn ;
- maladie de Basedow ;
- thyroïdite d'Hashimoto ;
- syndrome de Fissinger Leroy Reiter ;
- syndrome de Sjögren ;
- péri ou panartérite noueuse, sclérodermie ;
- allergie aux protéines de poulet ou œufs ;
- antécédents de rhumatisme articulaire aigu (RAA) ou d'endocardite d'Osler-Rendu dans l'enfance ;
- angines à streptocoque à répétition ;
- rhumatisme psoriasique ;
- ainsi que les grands terrains allergiques.

Il reste à établir un protocole de tests intradermiques de dépistage d'allergie, comme pour le collagène.

Ces divers implants ont des indications sensiblement similaires et la qualité de leurs résultats est essentiellement liée à la pratique de leur utilisateur. Leurs effets, transitoires, peuvent cependant durer plusieurs mois. Ils pourront être régulièrement entretenus par de nouvelles injections (58, 65).

2.2.2.4.2. Les implants injectables définitifs

A la différence des précédents, certains implants vont s'intégrer définitivement au sein des tissus dans lesquels ils ont été injectés.

Les principaux produits utilisables dans cette optique sont les silicones médicales fluides injectables, initiées par Orentreich et les microsphères de polyméthacrylate en suspension dans du collagène bovin ou Artecoll*, initiées par Lemperlé. Cependant depuis 1998, l'utilisation de la silicone fluide est interdite en France pour le comblement des rides. En effet, les siliconomes, les granulomes inflammatoires, les migrations du produit et autres difformités labiales, entre autres, faisaient partie des effets secondaires devenus des grands classiques.

Le principal avantage de ces implants, reste de fournir un résultat définitif alors que leur principal inconvénient est aussi de fournir un résultat définitif et certains effets secondaires (figure 9) (58).



Figure 7 : Granulome à corps étranger sur Dermalive* (65)

2.2.2.4.3. Les fils

Cette technique consiste à mettre en place des fils ou des bandelettes de diverses natures. Ces implants peuvent être non résorbables tel le Gore-tex*, ou bien résorbables tels les fils de collagène ou différents fils synthétiques.

Ces implants peuvent être placés soit directement sous la peau au niveau de la ride à traiter, soit introduits et répartis sous l'ensemble de la surface du visage. On réalise alors une sorte de « remaillage » de soutien. Leur indication est la correction des rides relativement profondes ou la remise en tension d'une peau trop relâchée (58).

2.2.2.5. Les traitements de remodelage

Lorsqu'ils sont utilisés, ce n'est plus simplement la surface du visage qui est traitée, mais également ses volumes qui vont être corrigés.

Dans certains cas, le vieillissement d'un visage pourra se manifester par une surcharge locale de graisse indésirable. Dans d'autres cas, le vieillissement se manifestera par la diminution du volume des muscles et de la graisse sous-cutanée. On parle ainsi de vieillissement « par excès » ou bien de vieillissement « par insuffisance ». On constate le plus souvent l'apparition non seulement de rides, mais aussi de plis cutanés qui s'effacent à la traction cutanée alors que les premières persistent.

La présence de tels plis cutanés impose de recourir à un traitement des volumes.

Pour ce faire, on pourra retirer de petits volumes de tissu adipeux, prélevés localement qui seront réinjectés à distance, afin de redonner du volume aux zones atrophiées. Cette technique du « filling » a été développée par P. Fournier à l'occasion de la mise au point des techniques de lipoaspiration. Dans le même temps, il sera possible de réaliser une micro-liposculpture à la seringue des bourrelets excessifs. Ce traitement de rajeunissement du visage vise alors à obtenir une véritable restauration des traits naturels.

Ainsi, il devient donc possible de reporter de plusieurs années la réalisation d'un lifting traditionnel (58).

2.2.2.6. Les liftings

Les liftings chirurgicaux ne sont pas à proprement parler destinés à traiter les rides. Ces opérations sont plutôt réservées aux visages présentant un relâchement particulièrement marqué, avec excès cutané évident. Dans ce cas, il reste le seul traitement permettant de les corriger.

Ces liftings réalisés par des chirurgiens compétents, ont faits de grands progrès par rapport aux premières techniques employées. On privilégie à présent la remise en place des plans musculo-aponévrotiques par rapport à la simple mise en tension cutanée qui donnait trop fréquemment un aspect figé et artificiel au visage. Une lipoaspiration associée prépare avantageusement les plans de décollement cutanés tout en corrigeant les défauts de volumes. L'infiltration préalable de la zone opérée facilite la réalisation de l'intervention et minimise les saignements. Les suites opératoires sont considérablement allégées.

Le résultat est définitif pour ce qui concerne les corrections réalisées, un nouveau lifting pouvant être réalisé si besoin une dizaine d'années plus tard.

Cette intervention permet de retrouver l'aspect naturel de son visage rajeuni de 10 ans en moyenne (figure 10).

2.2.3. Conclusion du traitement des rides

Selon la classification de Glogau, il est possible, d'envisager plusieurs modes de traitement (tableau V).

Type d'héliodermie	Traitement
Groupe 1 (héliodermie légère, 28 à 35 ans)	Prévention : photoprotection, arrêt du tabac Produits topiques : AHA, ROL, RAL, vitamine C...
Groupe 2 (héliodermie modérée, 35 à 50 ans)	Vitamine A acide, ou AHA, ROL, RAL ; photoprotection Comblement des rides Surfaçage superficiel (peeling superficiel) Toxine botulique
Groupe 3 (héliodermie importante, 50 à 65 ans)	Vitamine A acide, photoprotection Surfaçage moyen du visage entier (peeling au TCA 30 à 50% ; dermabrasion mécanique, laser-abrasion) Comblement des rides Toxine botulique (prudence) Lipoaspiration, lipo-filling Chirurgie si relâchement cutanéomusculaire
Groupe 4 (héliodermie sévère, au-delà de 60 ans)	Vitamine A acide, photoprotection Surfaçage moyen ou profond du visage entier (peeling au TCA 30 à 50% ou au phénol, laser-abrasion) Comblement (partiel) des rides Chirurgie

Tableau V : Différents modes de traitement en fonction de l'âge (8)

3. UTILISATION DE LA TOXINE BOTULIQUE

On a isolé huit sérotypes de Clostridium botulinum, classés uniquement selon les différences antigéniques de leurs neurotoxines (A, B, C1, C2, D, E, F et G). Ces dernières sont des protéines solubles et qui toutes, à l'exception de la toxine C2, ont une action neurotoxique, c'est-à-dire qu'elles empêchent la libération des neurotransmetteurs à la jonction neuromusculaire.

La toxine botulique employée à des fins esthétiques est celle de type A. Elle a été la première toxine isolée sous forme cristalline. Elle possède une affinité particulière pour les récepteurs des terminaisons des nerfs moteurs (66). Elle est celle qui possède le potentiel toxique le plus fort et la durée d'action la plus longue par rapport aux autres sérotypes (67).

3.1. Obtention de la toxine botulique

3.1.1. Obtention et contrôle de la toxine botulique de type A

La toxine botulique de type A est produite à partir d'une souche de Clostridium botulinum dite Hall pour la toxine américaine et à partir de la souche NCTC 2916 pour la toxine anglaise. Ces souches sont sélectionnées pour leur production de hautes concentrations de toxine (plus de 10^6 UI/ml à 37°C pour la souche Hall) en 24 à 36 h. La libération de la toxine est obtenue par lyse naturelle de la bactérie. En effet, les toxines sont produites pendant la croissance et libérées durant la lyse des cellules, cette lyse se produisant spontanément au cours du vieillissement des cellules, en particulier sous l'influence d'autolysines produites par la plupart des souches.

Le milieu utilisé pour cette production contient simplement de la caséine hydrolysée, de la levure de bière et du dextrose, sans résine ni solvant. Le pH est de 7,3.

La toxine est ensuite purifiée par une série successive de précipitations et de cristallisations, et diluée dans une solution de chlorure de sodium (pour la préparation de la spécialité Botox^{*}) ou de lactose (pour la spécialité Dysport^{*}) et de sérum albumine humaine permettant sa stabilisation avant sa stérilisation et sa mise en forme galénique par lyophilisation. Sous forme cristallisée, la toxine est retrouvée complexée avec des fragments protéiques (dont l'hémagglutinine), formant ainsi une molécule de 900 kDa. Telle quelle, la molécule est stable ce qui n'est pas le cas de la toxine pure. Après lyophilisation, le produit est scellé et on procède aux différents contrôles : pureté microbiologique, stérilité, humidité résiduelle, limpidité du produit reconstitué, test des endotoxines bactériennes (68, 69).

3.2. Structure de la toxine botulique

Après purification, cristallisation et extraction, le produit obtenu se présente sous la forme d'une molécule d'un poids de 900 kDa. Cette molécule correspond à la neurotoxine A et à plusieurs protéines dont l'une possède des propriétés hémagglutinantes. On nomme cet ensemble le complexe toxine-hémagglutinine.

Les connaissances actuelles ne permettent pas de définir le rôle exact des fragments protéiques non toxiques. On pense qu'ils protégeraient la neurotoxine dans le tube digestif et lui permettraient de conserver sa toxicité.

Par une étape de dissociation, cette forme cristalline qui se présente comme une monochaîne de polypeptides se scinde pour libérer la toxine pure constituée d'une chaîne de polypeptides d'un poids moléculaire de 149580 Da, cette chaîne étant composée de deux sous-unités : la sous-unité A et la sous-unité B (figure 11).

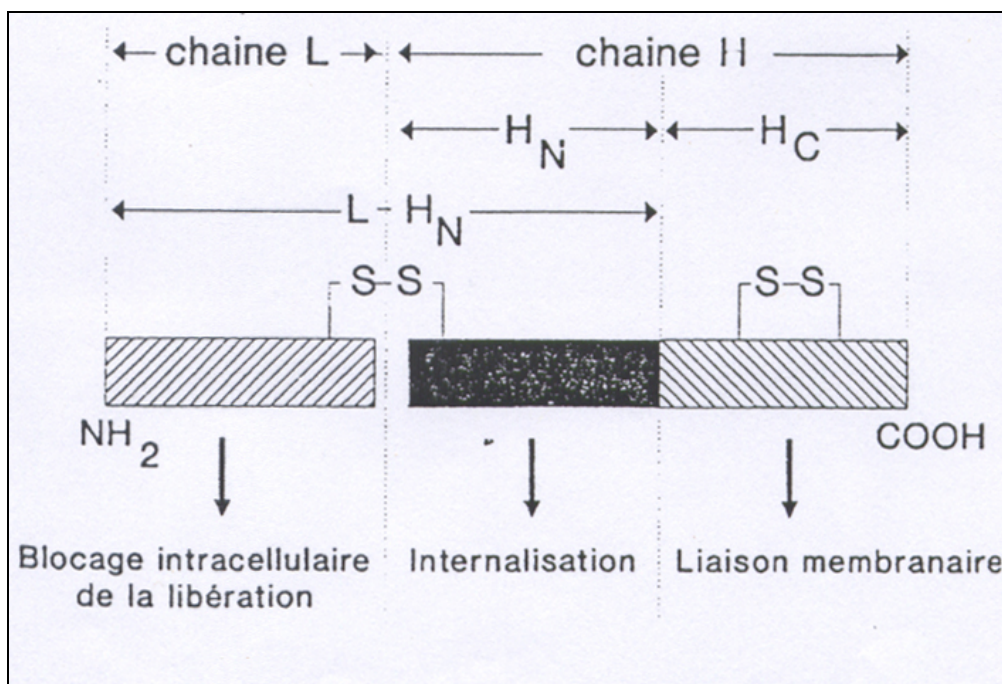


Figure 8: Structure de la toxine botulique (70)

La sous-unité A ou chaîne légère est constituée de 430 acides aminés. Elle est également appelée sous-unité enzymatique. C'est elle qui est responsable de l'effet toxique de la toxine dès sa pénétration dans la cellule-hôte, le résultat se manifestant par une inhibition intracellulaire de la libération de neurotransmetteurs. L'activité intracellulaire s'explique par la présence d'un atome de zinc possédant une liaison avec la chaîne légère de la toxine.

L'étude de la séquence de cette chaîne légère a mis en évidence une région formée de vingt acides aminés où l'on identifie un motif de liaison au zinc -H E XX H- (H=histidine, E=glutamate, X étant un acide aminé quelconque) retrouvé au niveau du site catalytique des métallopeptidases : la toxine botulique est donc une métalloprotéine à zinc. Seule la chaîne légère possède un atome de zinc, ce dernier étant absent de la chaîne lourde. Cet ion Zn^{2+} comporte quatre ligands : deux histidine (H), un résidu glutamate (E) et une molécule d'eau éliminée lors d'une liaison peptidique. Il faut préciser que cet ion Zn^{2+} est indispensable à l'activité de la toxine. Lors de toute chélation de celui-ci le blocage de la libération de l'acétylcholine ne se fait plus.

Des chercheurs ont essayé d'identifier le site actif situé sur la chaîne légère de cette toxine en ayant recours au génie génétique par utilisation de modèles tronqués de chaînes légères. Ils ont pour cela injecté au niveau de neurones d'aplysies des ARNm codant ces

chaînes légères entières ou partielles et le résultat s'est soldé par le blocage de l'exocytose du neurotransmetteur.

Toutefois, la localisation du site actif n'a pu donner de résultats car l'activité nécessite presque 360 des 430 acides aminés ce qui rend difficile la fragmentation de la chaîne en morceaux.

La sous-unité B constituant la chaîne lourde est formée d'un enchaînement de 800 acides aminés. Elle est aussi appelée unité fixatrice. Son rôle est de se fixer sur la cellule-cible par l'intermédiaire de récepteurs neuronaux spécifiques de celle-ci ou du tissu cible comme les gangliosides GD1 et de réaliser la translocation de la chaîne légère dans le cytoplasme. La liaison à l'accepteur membranaire n'exige pas l'intégrité du pont disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne légère mais cette intégrité est indispensable lors de l'étape d'internalisation.

C'est la moitié N-terminale de la chaîne lourde qui médie l'étape d'internalisation de la chaîne légère. On a déterminé les résidus de cette moitié N-terminale qui participent à cette étape : ce sont les résidus 650 à 681.

C'est d'une part grâce à une protéolyse réalisée sous l'action d'une trypsine, protéase endogène à la bactérie, permettant le clivage des deux sous-unités reliées entre elles par un pont disulfure et d'autre part grâce à la présence d'une molécule de zinc que la toxine botulique acquiert son activité : c'est sous cette structure qu'elle devient active et donc capable de bloquer la transmission neuromusculaire.

En résumé, la toxine est constituée de deux fragments : la sous-unité A responsable de la toxicité de la toxine et la sous-unité B indispensable à la fixation de la toxine (70, 71, 72).

3.3. Mécanisme d'action de la toxine botulique

3.3.1. Rappels sur la jonction neuro-musculaire

La jonction neuromusculaire ou plaque motrice est une structure spécialisée dans la transmission du potentiel d'action nerveux d'un axone moteur à une fibre musculaire, la résultante en étant la contraction musculaire. La plaque motrice comprend trois éléments :

- la terminaison axonale constituant le site de production de l'acétylcholine ; elle est activée par l'influx nerveux en présence d'une concentration optimale d'ions calcium (Ca^{2+});
- l'espace synaptique primaire, avec ses replis secondaires, contenant l'acétylcholinestérase nécessaire à l'inactivation de l'acétylcholine ;
- la membrane musculaire post-jonctionnelle, en forme de cupule, s'emboîtant dans le pseudopode axonal.

L'acétylcholine est le neurotransmetteur excitateur, libéré par les terminaisons axonales des cellules de la corne antérieure de la moelle, au niveau de la jonction neuro-musculaire ou plaque motrice. L'influx nerveux, sous forme d'une onde de dépolarisation, en présence d'une concentration optimale d'ions calcium, entraîne une libération importante d'acétylcholine. Cette dernière induit à son tour une dépolarisation de la plaque motrice par augmentation de la perméabilité au sodium. Ce phénomène est appelé « potentiel de plaque ». Le potentiel d'action créé se transmet alors par le système tubulaire

transverse à la totalité de la fibre musculaire, produisant ainsi la contraction. La réversibilité du phénomène est possible grâce à l'acétylcholinestérase (66).

3.3.2. Site d'action de la toxine botulique

La toxine botulique a un spectre d'action purement nerveux. En effet, dans des conditions physiopathologiques, la toxine botulique ne semble pas franchir la barrière hématoencéphalique qui isole le système nerveux central ; de ce fait, son action reste confinée au système nerveux périphérique (figure 12).

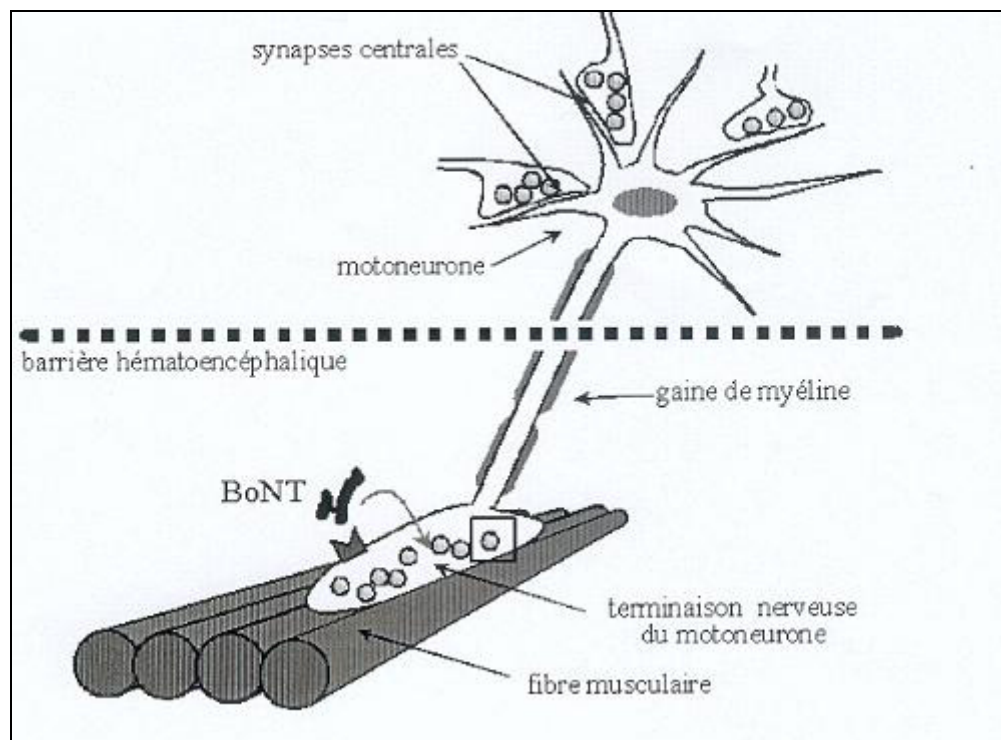


Figure 9 : Site d'action de la toxine botulique (73)

Elle est susceptible d'entraîner une lyse des protéines impliquées dans l'exocytose de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire.

En effet, la toxine botulique est une endopeptidase à zinc, c'est-à-dire une enzyme capable de scinder des protéines (70), (74), (75).

Les cibles intraneuronales de la toxine sont des protéines impliquées dans l'exocytose du contenu des vésicules synaptiques en réponse à une entrée d'ions Ca^{2+} dans le neurone :

- la VAMP ou synaptobrévine, protéine de 20 kDa, insérée dans la membrane des vésicules synaptiques par un segment terminal hydrophobe ;
- la SNAP-25, protéine de 25 kDa localisée dans le cytoplasme. Sa zone active est située du côté C-terminal.

La toxine botulique agit dans la région présynaptique des terminaisons nerveuses cholinergiques périphériques. Cependant, des études utilisant des techniques de radiomarquage ont permis d'établir que la toxine se fixait sur les extrémités non myélinisées des nerfs moteurs. Le rôle de la toxine de type A est d'inhiber la libération de l'acétylcholine, d'où blocage de la transmission neuromusculaire, mais le muscle reste sensible à l'administration d'acétylcholine après injection de toxine, contrairement aux injections de curares.

Le mécanisme d'action est complexe et nécessite le déroulement de trois étapes successives qui conduisent à l'inhibition de la libération de l'acétylcholine (figure 13) :

- la première conduit à une fixation rapide et irréversible de la chaîne lourde de la toxine sur des récepteurs situés à la surface du nerf présynaptique ;
- la seconde consiste en une phase d'internalisation du complexe toxine-récepteur suivie de la libération de la toxine dans le cytosol ;
- la troisième constitue l'étape toxique puisque c'est elle qui bloque la libération de l'acétylcholine ; c'est la chaîne légère qui est responsable de la toxicité et qui n'est pas spécifique aux neurones cholinergiques ; en effet, injectée à des neurones glutaminergiques, cette sous-unité peut bloquer la libération du glutamate ; la spécificité est uniquement due à la chaîne lourde de la toxine qui permet la fixation au récepteur pré-synaptique (66).

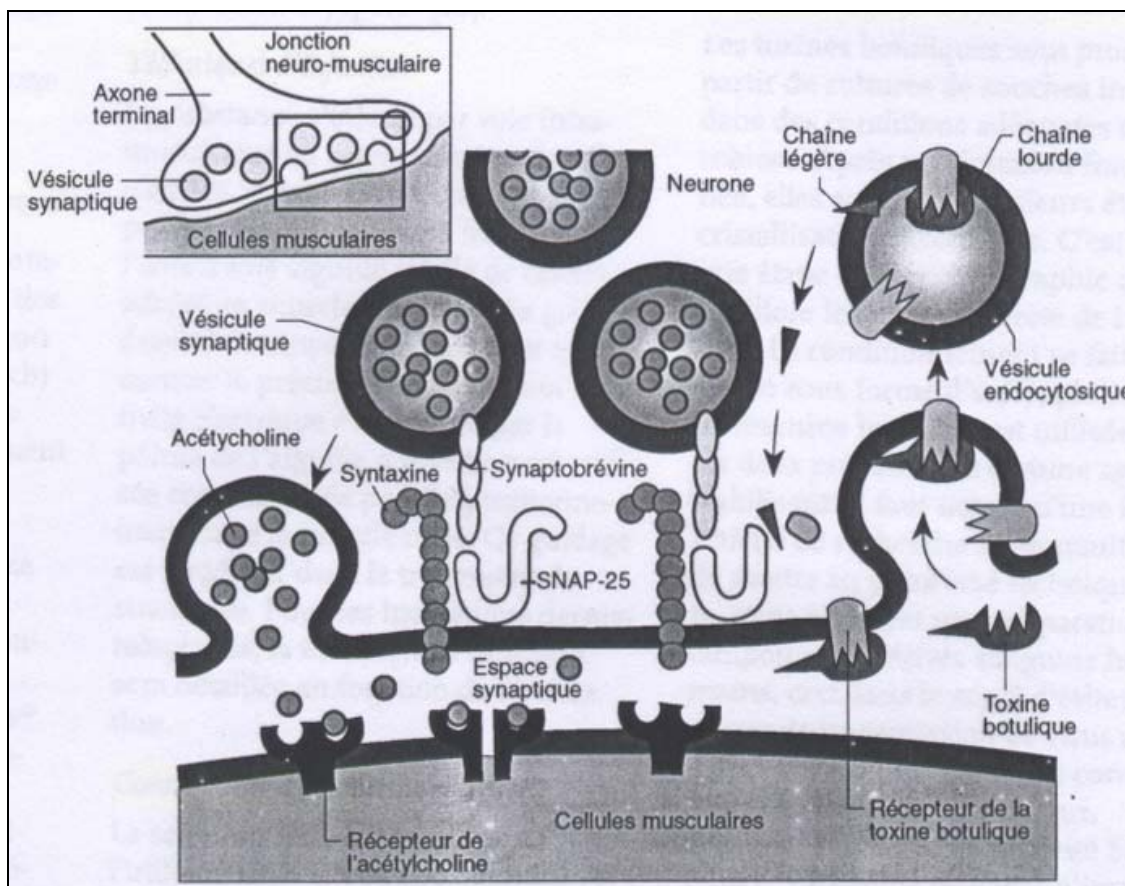


Figure 10 : Mécanisme d'action de la toxine botulique (66)

3.3.3. Les différentes étapes du mécanisme d'action de la toxine botulique

3.3.3.1. Reconnaissance par les tissus cibles

Cette reconnaissance des cellules par la toxine implique l'existence de récepteurs, différents selon les toxinotypes, situés au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques amyéliniques. Toutefois, la structure de ces récepteurs n'a pas encore été élucidée. Montecucco pense que la liaison aux récepteurs serait possible grâce à deux types de molécules : un ganglioside intervenant dans une première étape et une protéine spécifique des neurones participant ensuite dans une deuxième étape (70). La liaison de la toxine à la membrane serait favorisée par la charge négative du ganglioside.

De plus, il semblerait que la chaîne lourde joue un rôle dans la reconnaissance entre la toxine et les tissus-cibles par l'intermédiaire de sa moitié C-terminale.

Cette étape est la seule spécifique de l'action des toxines caractérisée par une très grande affinité et une importante sensibilité (67).

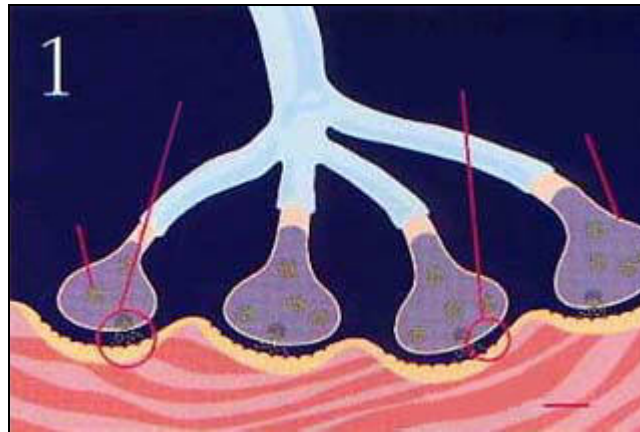


Figure 11 : Transmission synaptique (76)

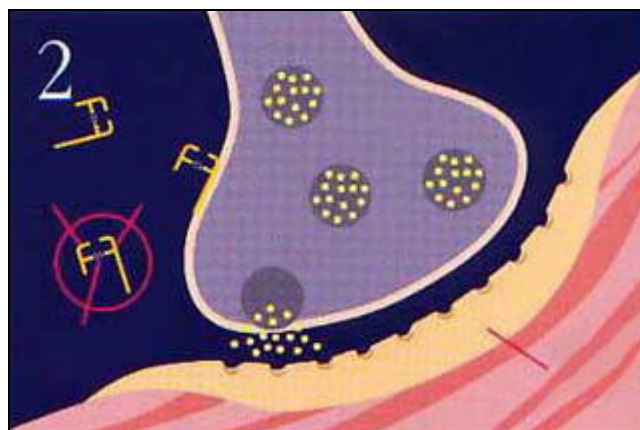


Figure 12 : Liaison de la toxine botulique à son récepteur membranaire (76)

3.3.3.2. Internalisation par l'intermédiaire du récepteur

Après fixation de la toxine sur des récepteurs spécifiques, la chaîne légère est internalisée (figure 16) et est véhiculée au sein d'une vésicule d'endocytose avec son récepteur. En effet, après internalisation de la toxine, le pont disulfure est clivé par un mécanisme inconnu ; la chaîne légère se dissocie de la chaîne lourde et subit une translocation du compartiment de capture (vésicule d'endocytose) vers le milieu intracellulaire. Puis, la toxine quittera la vésicule d'endocytose et sera libérée dans le cytoplasme où elle pourra exercer son activité. Ce processus n'est possible que par l'existence d'un gradient de pH entre l'endosome (acide) et le cytosol, en effet la toxine botulique forme, à bas pH, des « canaux » non sélectifs dans les membranes (77). Comme il y a baisse du pH endosomal lors de l'étape d'internalisation par endocytose, il a été postulé que le canal formé servirait à faire passer la chaîne légère de la lumière de l'endosome vers le cytosol. Cette étape peut être bloquée par la présence de substances comme la chloroquine, la méthylamine qui empêchent l'acidification de l'endosome (77).

A ce stade, on se trouve dans l'impossibilité de neutraliser l'intoxication par des anticorps antitoxines (70).

Ce transfert ne dépendrait ni du calcium, ni de la stimulation nerveuse, mais serait énergie-dépendant.

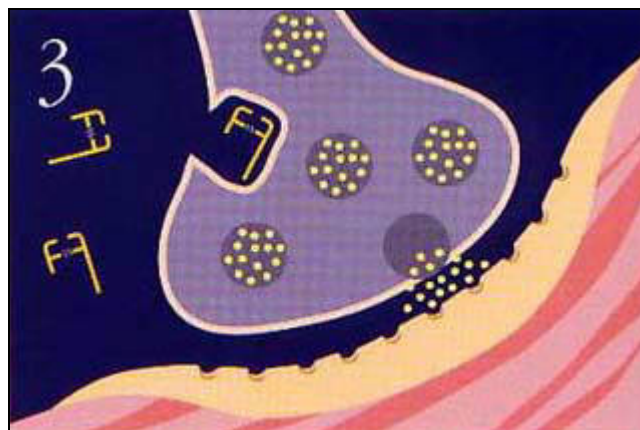


Figure 13 : Internalisation de la toxine botulique (76)

3.3.3.3. Inhibition de la libération de l'acétylcholine

La sécrétion d'acétylcholine par exocytose est déclenchée par l'augmentation de la concentration intracellulaire présynaptique en ions Ca^{2+} . De nombreuses études ont montré que les diverses neurotoxines botuliques n'affectent pas les canaux ioniques présynaptiques impliqués dans les potentiels d'actions.

L'entrée des ions Ca^{2+} dans la terminaison nerveuse n'est pas significativement diminuée et les récepteurs postsynaptiques ne sont pas bloqués.

En fait, le blocage de la transmission synaptique par la toxine botulique est uniquement dû à l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs par exocytose (c'est-à-dire par fusion des vésicules avec la membrane des terminaisons nerveuses).

Cette dernière étape est irréversible. Elle consiste en une réduction du nombre de quanta d'acétylcholine libérés par chaque terminaison nerveuse intoxiquée, d'où la

réduction de l'amplitude des réponses post-synaptiques (figure 17). Le blocage de la terminaison nerveuse est définitif ; la neurotransmission ne pourra reprendre que grâce à la formation d'une nouvelle synapse (70, 78, 79).



Figure 14 : Inhibition de la libération de l'acétylcholine en empêchant l'exocytose des vésicules (76)

Le seuil d'initiation du potentiel d'action musculaire n'étant plus atteint, la fibre musculaire ne peut plus se contracter.

3.4. Rôle des différents domaines de la toxine

La toxine botulique est composée de deux modules fonctionnels appelés chaîne légère et chaîne lourde. Chacune des chaînes comporte plusieurs domaines fonctionnels auxquels on peut attribuer un rôle précis dans le processus d'intoxication. La présence des deux chaînes à l'intérieur du neurone est indispensable à l'activité de la toxine (70, 80, 81).

3.4.1. Rôles de la chaîne lourde

3.4.1.1. Rôle dans la liaison au récepteur protéique

La participation de la chaîne lourde de la toxine à la liaison membranaire a été déduite de l'aptitude de la seule chaîne lourde à antagoniser la liaison de la toxine à la membrane des terminaisons nerveuses et à inhiber la libération de neurotransmetteurs. Cependant, cette chaîne présenterait une moindre affinité pour l'accepteur que la neurotoxine entière où les deux chaînes sont liées par un pont disulfure.

Cette étape de liaison impliquerait deux sous-domaines localisés dans la seconde moitié de la chaîne lourde.

3.4.1.2. Rôle dans l'internalisation de la toxine

L'internalisation de la chaîne légère se réalise grâce à la formation de « canaux ». Cette activité est confinée à la moitié N-terminale de la chaîne lourde et concernerait les résidus 650 à 681.

3.4.1.3. Rôle dans la reconnaissance sélective des neurones

Cette activité de la chaîne lourde a été démontrée grâce à l'utilisation de toxines chimères dans lesquelles une chaîne provenait de la toxine botulique et l'autre de la toxine tétanique (préférentiellement inhibiteur de la libération de certains transmetteurs non-cholinergiques). En effet, les chimères comportant la chaîne lourde de toxine botulique ont une action préférentielle sur les neurones cholinergiques et celles comportant une chaîne lourde de toxine tétanique une action sélective sur les neurones non-cholinergiques.

3.4.2. Rôle de la chaîne légère

L'application intracellulaire de l'une ou l'autre des chaînes (figure 18) dans des neurones a montré que la seule chaîne active à l'intérieur des cellules était la chaîne légère. 360 des 430 acides aminés de la chaîne légère sont nécessaires à l'activité toxique. Elle est donc responsable du blocage de la libération de l'acétylcholine.

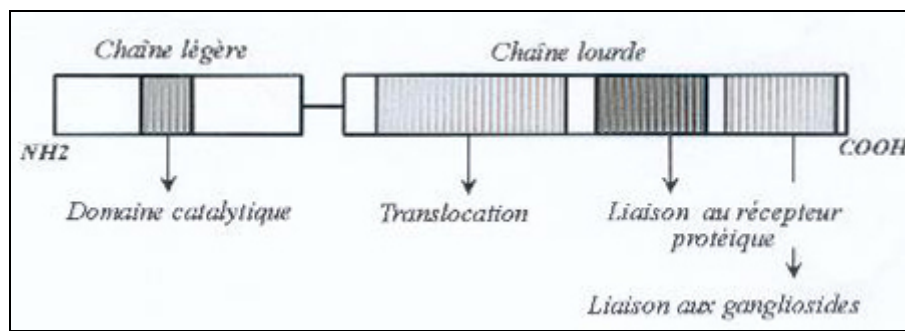


Figure 15 : Rôle des divers domaines protéiques de la toxine botulique (73).

Les cibles intraneurales de la toxine botulique sont des protéines impliquées dans l'exocytose du contenu des vésicules synaptiques en réponse à une entrée de Ca^{2+} dans le neurone.

La syntaxine est une protéine insérée dans la membrane présynaptique par son extrémité C-terminale. Elle est associée aux canaux calciques impliqués dans la libération des neurotransmetteurs.

Lors du processus d'exocytose, les protéines de la membrane vésiculaire ou VAMP (Vesicle Associated Membrane Protein), SNAP-25 (Synaptosome Associated Protein) et syntaxine (protéine de la membrane présynaptique) s'associent en un complexe qui force la membrane vésiculaire à fusionner avec la membrane neuronale. Le contenu en acétylcholine des vésicules synaptiques est alors libéré dans l'espace synaptique qui existe entre le neurone émetteur et la fibre musculaire cible.

L'accrolement de la vésicule synaptique à la membrane présynaptique se fait de la façon suivante :

- la VAMP se lie à un complexe protéique cytoplasmique formé de NSF (N-éthylmaleimide-Sensitive Fusion protein) et de SNAP variées (SNAP-25, alphaSNAP et gamma SNAP) ;
- le complexe NFS-SNAP se lie à la syntaxine ;
- l'ensemble VAMP-NSF-SNAP-syntaxine ancre la vésicule à la membrane plasmique de sorte qu'il suffit d'un accroissement du taux de Ca^{2+} pour produire leur fusion.

La synaptotagmine (autre protéine de la vésicule synaptique) contient deux sites de fixation du calcium dans son domaine cytosolique ; elle serait la protéine sensible à Ca^{2+} qui déclenche l'exocytose de la vésicule.

Dans les cellules au repos (taux de Ca^{2+} cytosolique très bas), la synaptotagmine est accolée au complexe de VAMP et de syntaxine ; elle empêche la protéine alpha SNAP de se fixer et d'amorcer la fusion avec la membrane. La synaptotagmine joue donc le rôle d'une pince qui s'oppose à la fusion en l'absence du signal calcium.

La toxine botulique de type A bloque la transmission synaptique, en inhibant le processus d'exocytose des vésicules synaptiques, par son action catalytique sur la SNAP-25 qui est coupée dans sa partie C-terminale.

La neurotoxine a une très haute spécificité d'action intracellulaire puisqu'elle n'attaque que trois protéines parmi les quelques milliers présentes dans les cellules (70, 80, 81).

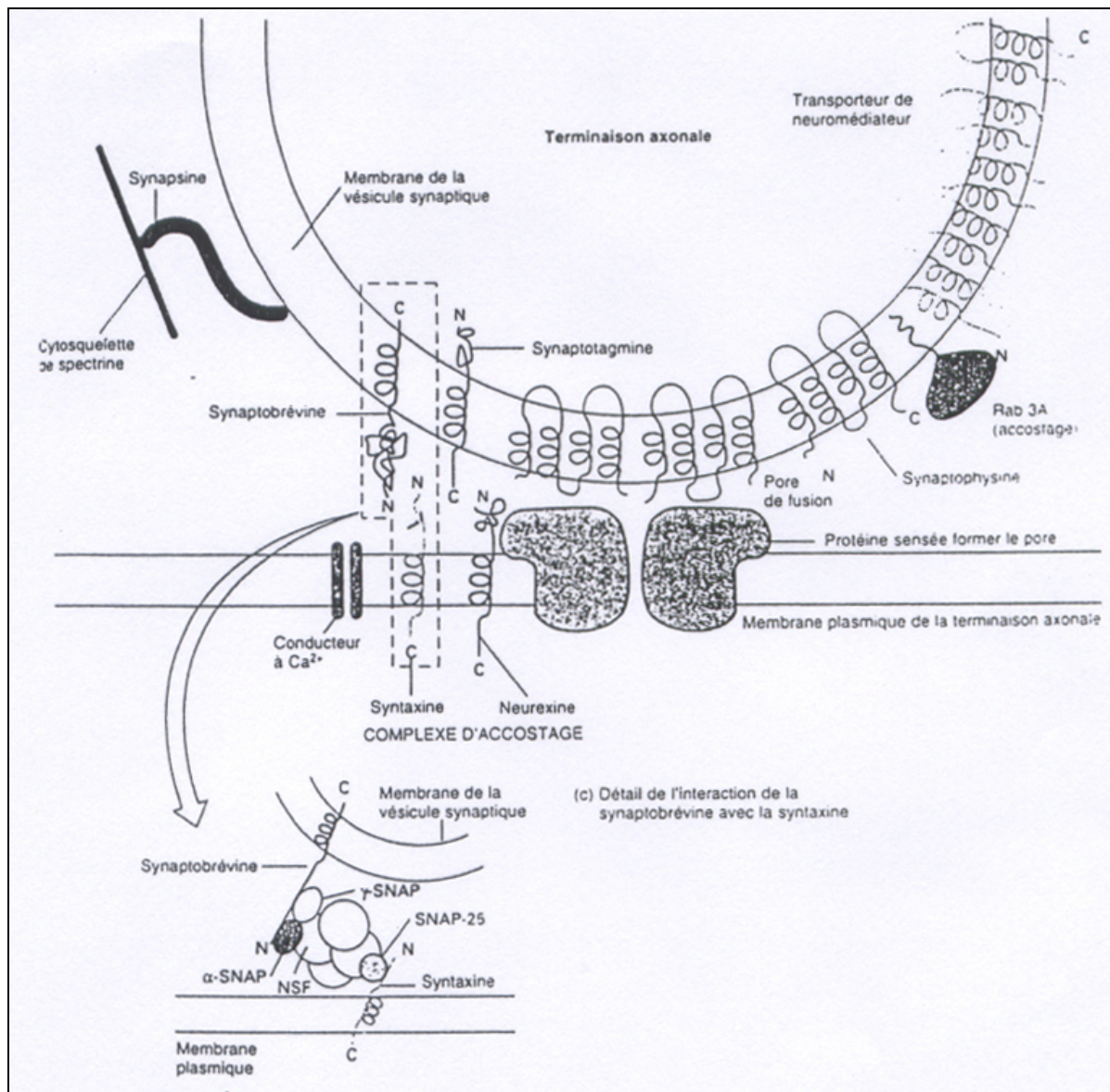


Figure 16 : Structure et fonction des protéines des vésicules synaptiques et leurs interactions avec les protéines de la membrane plasmique des terminaisons axonales (74)

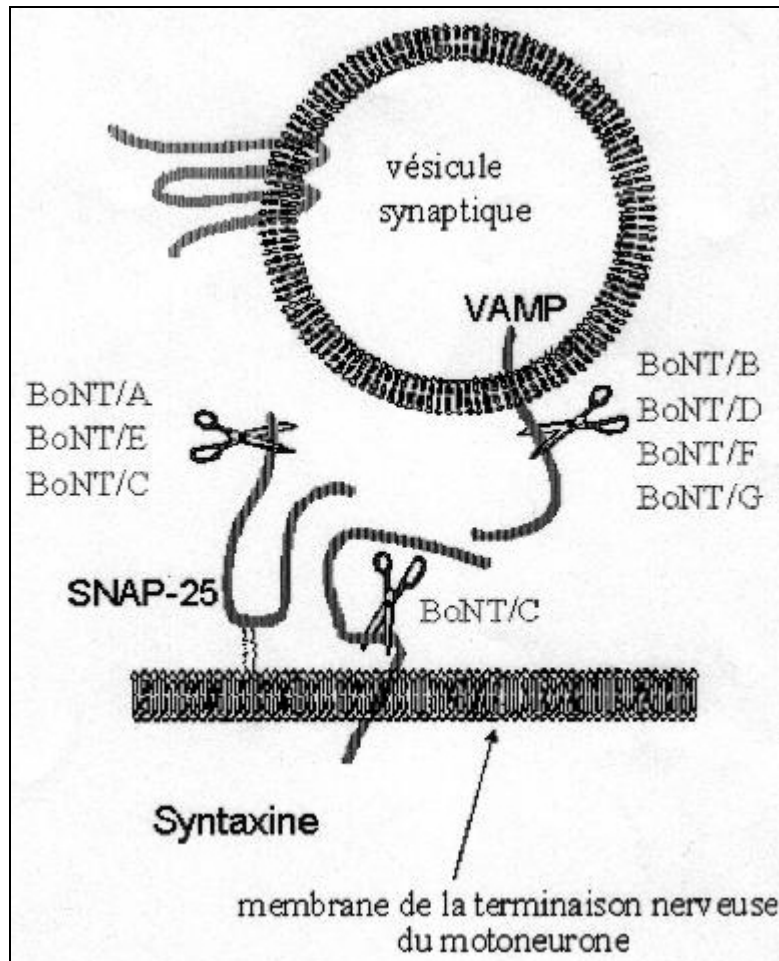


Figure 17 : Action catalytique des diverses neurotoxines botuliques (73)

3.5. Pharmacocinétique de la toxine botulique

3.5.1. Résorption et fixation

La fixation de la toxine botulique au muscle visé se caractérise par sa rapidité et sa solidité. La toxine de type A est rapidement éliminée de la circulation et se fixe sur les fibres nerveuses terminales et sur d'autres sites de fixation tissulaires.

A faibles doses, il n'y aurait pas de passage dans la circulation de la toxine et donc pas d'effets systémiques. On pense que la toxine ne peut pas traverser la barrière hématoencéphalique et qu'elle n'a donc pas d'action au niveau central. Toutefois, il semble que l'injection de doses massives se traduise par la présence de toxine résiduelle dans la circulation, avec passage à travers la barrière hématoencéphalique (82).

3.5.2. Délai, durée de l'effet et conséquences

La toxine botulique est active 24 à 72 heures après son injection au niveau du muscle. Ce délai d'action est corrélé aux étapes successives nécessaires pour bloquer la libération du neuromédiateur. L'effet clinique est objectivable entre le 3^{ème} et le 15^{ème} jour. La durée de l'effet thérapeutique, de 2 à 6 mois (3 mois en moyenne) varie selon la sensibilité individuelle. Les injections doivent être répétées tous les trois mois (79, 83, 84).

La toxine botulique bloque la libération de l'acétylcholine de façon irréversible. Ceci s'accompagne d'une repousse neuronale (figure 21) avec mise en place de nouvelles synapses permettant la récupération fonctionnelle de la neurotransmission. Il y a une activation de facteurs trophiques qui favorisent la régénération axonale. Des bourgeons axonaux se développent une dizaine de jours après l'injection, alors que les fibres musculaires présentent des signes histologiques d'atrophie, tels qu'ils sont observés lors de dénervation (79).

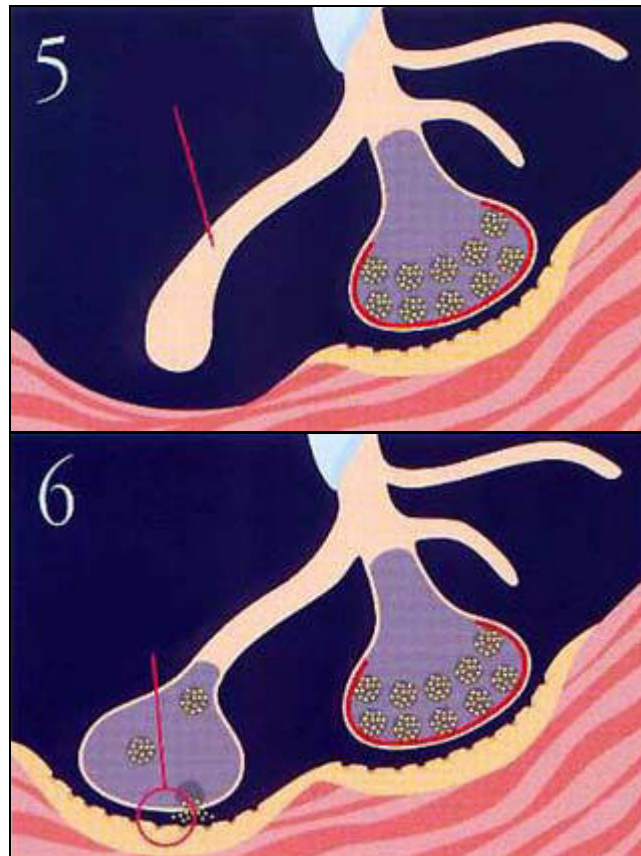


Figure 18 : Repousse axonale (76)

La toxine botulique modifie l'innervation des jonctions neuromusculaires : les récepteurs nicotiniques à acétylcholine regroupés normalement au niveau de la jonction neuro-musculaire, vont, au cours de cette dénervation, se distribuer sur toute la fibre musculaire (phénomène d'hypersensibilité) :

- des bourgeons axonaux apparaissent, issus de la partie préterminale de l'axone et d'axones voisins ;
- certaines fibres musculaires présentent plusieurs jonctions neuro-musculaires (fibres multi-innervées) innervées par des axones distincts (innervation polyneuronal) ;
- la taille de certaines jonctions neuro-musculaires est accrue ;
- le nombre d'unités motrices augmente.

Le phénomène de repousse nerveuse avec bourgeonnement n'est pas la seule cause qui expliquerait la récupération de la contraction musculaire. Il semblerait qu'il existe aussi un turn-over des protéines synaptiques, permettant de remplacer les protéines vésiculaires scindées par la toxine (SNAP-25) par de nouvelles protéines fonctionnelles au niveau de la terminaison nerveuse (79, 84).

3.6. Immunorésistance de la toxine botulique

Des anticorps anti-toxine botulique ont été mis en évidence chez 0 à 12,5% des malades traités, et pourraient représenter un facteur de non-réponse à la toxine. La détection de ces anticorps fait appel à deux méthodes. C'est la technique Mouse Bioassay dotée d'une très grande spécificité qui est considérée comme la méthode de choix pour détecter la présence d'anticorps neutralisants malgré le manque de sensibilité de cette technique. La comparaison du Mouse Bioassay au Western Blot souligne une spécificité plus basse de ce dernier qui entraînerait la détection d'anticorps autres que les anticorps impliqués dans l'immunorésistance et ceci expliquerait la variabilité des résultats obtenus.

Des doses élevées, répétées et rapprochées de toxine botulique injectée dans le muscle strié (300 U en moins de 30 jours, plus de 100 U par injection) favorisent l'apparition d'anticorps par rapport à des doses plus faibles et plus espacées, mais de façon non systématique. La présence d'anticorps peut être observée sans perte d'efficacité thérapeutique, et leur signification n'est donc pas claire. En effet, certains malades ayant des anticorps anti-toxine A continuent à répondre aux injections. En l'absence de rôle clairement établi des anticorps, les recommandations actuelles pour limiter leur apparition sont de limiter la fréquence et la dose des injections.

Lorsqu'une non-réponse à la toxine de type A semble liée à la présence d'anticorps, la toxine botulique de type F pourrait représenter une alternative, ainsi que celle de type B au prix d'une durée d'action plus courte (67, 85, 86, 87).

3.7. Les spécialités à base de toxine botulique

La toxine botulique de type A est commercialisée par deux laboratoires : c'est le Botox* des laboratoires Allergan (toxine d'origine américaine) et le Dysport* des laboratoires Ipsen (représentant français de la toxine d'origine anglaise). Le Botox* et le Dysport* sont présentés sous forme de lyophilisat à usage parentéral (tableau VI).

Spécialité	Botox*	Dysport*
Laboratoire	Allergan SA UA=unité Allergan	Speywood appartenant au groupe Ipsen-Beaufour US=unité Speywood
Présentation	Lyophilisat destiné à un usage parentéral Flacon de 100 unités Allergan	Lyophilisat destiné à un usage parentéral Flacon de 500 unités Porton
Substances auxiliaires	Albumine sérique humaine : 0,5 mg NaCl : 0,9 mg	Lactose: 2,5 mg Solution d'albumine sérique humain: 0,625 µL
Conservation	Congélateur : t° inférieure à -5°C	Entre 2 et 8°C
N°AMM	558106,5	558105,9
Liste	I	I
Agrément aux collectivités	Oui	Oui

Tableau VI : Présentation des deux spécialités

Il est important de souligner l'absence de correspondance entre la toxine commercialisée par chacun des laboratoires. En effet ces deux spécialités semblent posséder des propriétés cliniques et biologiques apparemment distinctes. Les deux préparations font l'objet d'études afin d'obtenir une méthode standardisée et précise pour quantifier leur activité biologique respective.

Il n'y a pas d'équivalence entre un nannogramme de toxine commercialisée par les laboratoires Allergan et un nannogramme commercialisée par les laboratoires Ipsen. C'est pourquoi il faudra être vigilant si l'on passe d'une toxine à l'autre car ceci pourrait entraîner une certaine confusion dans l'interprétation des résultats.

L'origine de la toxine utilisée devra donc être précisée car on a pendant longtemps employé le terme « Botox » pour désigner la toxine botulique à visée thérapeutique en faisant abstraction du laboratoire la commercialisant.

L'unité de mesure de la toxine botulique de type A est la Mouse Unit (U) qui est une unité d'activité. Ainsi, une unité de toxine botulique est équivalente à la quantité létale pour 50% d'un groupe de souris femelles Swiss Webster pesant de 18 à 20 grammes.

Chacune des deux toxines est dosée en unités de dose létale 50 (DL50) : ainsi un flacon de Botox* contient 100 unités Allergan et un flacon de Dysport* renferme lui 500 unités Speywood. Il n'existe pas de standardisation entre ces unités, c'est pourquoi il convient de parler en activité spécifique qui se définit comme le nombre d'unités contenues par nannogramme de protéine (complexe toxine hémagglutinine). La toxine américaine possède alors une activité spécifique de 2,5 U/ng, la toxine anglaise, elle, exprime une activité spécifique de 40 U/ng. Cette différence s'explique par la technique de purification utilisée par Speywood (88).

3.8. Précautions indispensables à prendre en compte avant l'injection

Tout d'abord, il faut éliminer les contre-indications : grossesse, allaitement, pour des raisons médicolégales, les antécédents personnels ou familial de maladies musculaires (myopathies, dermatopoly-myosites, fibromyalgies...). Par ailleurs, il faut tenir compte des interférences médicamenteuses avec les tétracyclines, la spectinomycine, les aminoglycosides, la quinine, la pénicillamine, les inhibiteurs calciques, les benzodiazépines et les myo-relaxants, qui potentialisent l'effet de la toxine botulique, et surtout les anticoagulants et anti-aggrégants plaquettaires, notamment, l'aspirine qui devra être arrêtée impérativement 7 jours avant l'injection, pour éviter les risques d'hématomes et de diffusion.

Il est important de cerner les motivations du patient et les bonnes indications. Il faudra, par exemple, dissuader les sujets âgés atteints de blépharochalasis, qui désirent une correction des rides fronto-glabellaires. Un regard en « coucher de soleil » risque d'en être le résultat. Une blépharoplastie préalable doit, dans ces cas, être suggérée.

Enfin, on fournira les explications quant aux résultats escomptés (intensité, durée) et aux effets secondaires (89).

3.9. Règles primordiales imposées par l'acte technique

Un repérage préalable des sites d'injection avec marquage est essentiel.

Des photos avant et après au repos et lors de la mimique seront systématiques lors de la première séance ; elles constituent un support médico-légal important, car en raison de l'effet retardé de la toxine botulique, le praticien ne peut évaluer ses résultats à la fin de la séance.

Le choix des concentrations est fondamental :

- « très fort » : Botox* (BTX) 100 U/ml ; Dysport* (DSP) 500 U/1,5ml, pour les zones à très haut risque de diffusion comme la paupière inférieure;
- « fortes concentrations » : BTX : 100 U/2,5ml ; DSP 500 U/3ml, pour les zones à haut risque de diffusion : rides de la face, cordes plathysmales;
- « faibles concentrations » : BTX : 100 U/5ml ; DSP : 500 U/6ml, pour les zones où l'on doit jouer sur un effet de diffusion : nappage des rides du cou, rides du décolleté.

Le geste doit être réalisé dans de bonnes conditions, sur un sujet demi assis, placé sous un bon éclairage. L'apparition d'un hématome justifie une compression immédiate par glace.

En raison de l'effet retardé de la toxine botulique, si une technique complémentaire est décidée (comblement), elle sera toujours différée.

Il faut savoir que la toxine botulique A (DSP) présente une équivalence d'un coefficient 4 et donc plus efficace que la toxine A (BTX) ; mais par son pouvoir de diffusion supérieure, elle peut être, en des mains novices, source d'effets secondaires plus importants (89).

3.10. Les points d'injections au niveau du tiers supérieur du visage

Les indications principales de la toxine botulique étaient au départ le traitement des rides de la glabelle, du front et de la patte d'oie, pour lequel une AMM a été donnée depuis le 25 octobre 2002 (pour la toxine américaine).

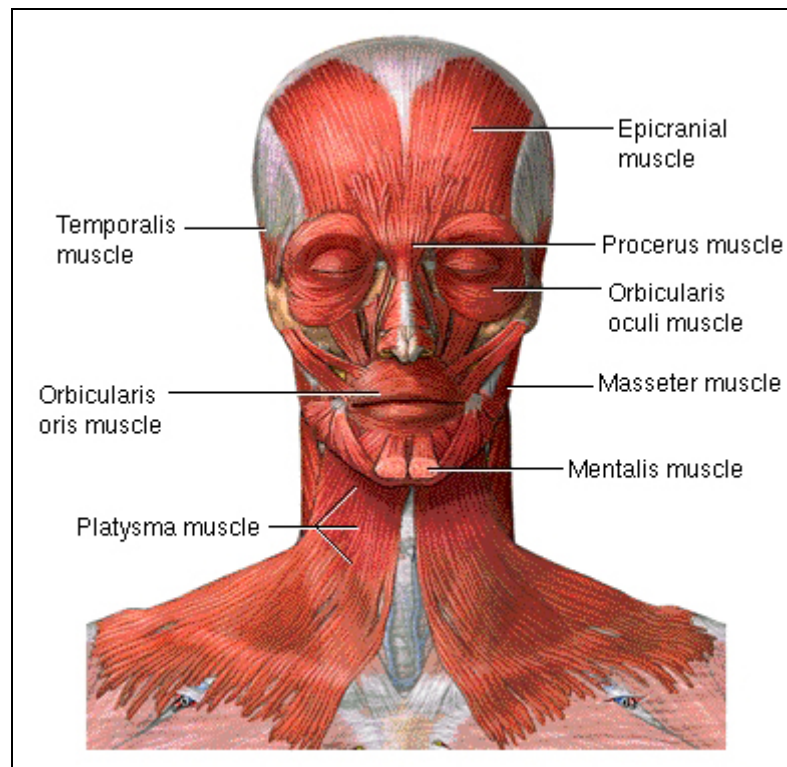


Figure 19 : Muscles du visage (92)

La toxine anglaise, Dysport*, est enregistrée dans le Compendium suisse des médicaments pour les indications médicales depuis 2003, et en cours d'homologation pour l'esthétique.

Les injections sont effectuées à l'aide d'une seringue Omnican* de 0,5 ml avec une aiguille 30G montée, à la dilution quasi exclusive de 2ml/100 U. Botox*, actuellement appelée Vistabel*, et non plus Botox* (90).

Une fois le matériel utilisé, flacon et seringue contaminée par la toxine botulique doivent être inactivés par une solution d'hypochlorite de Na à 0,5% ou autoclavés (91).

3.10.1. Action sur le muscle corrugator (la glabelle)

Le tiers moyen du sourcil remonte légèrement et la ridule inter-sourcilière s'estompe.

La remontée trop importante du tiers moyen du sourcil (aspect Mephisto) n'est pas uniquement due à l'action sur le muscle corrugator mais aussi à l'action sur le muscle orbiculaire des paupières, dans sa partie centrale sous-ciliaire. Ainsi, en cas d'atteinte erronée du muscle releveur de la paupière par diffusion, une élévation très nette du sourcil du côté touché se produit. Cette élévation est due avant tout à la paralysie du segment de muscle orbiculaire situé entre le muscle corrugator et le muscle releveur. Le muscle frontal externe, n'ayant plus d'antagoniste, élève nettement le tiers moyen du sourcil (91).

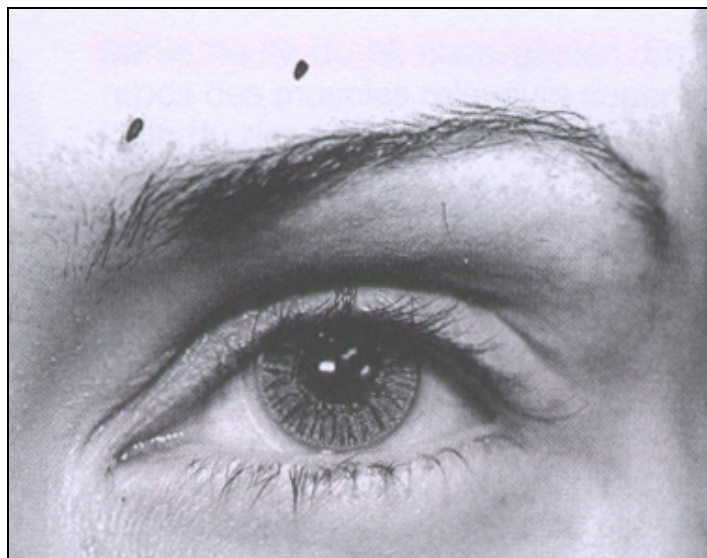


Figure 20 : Les points d'injection dans le corps du muscle corrugator (91)

3.10.2. Action sur la partie externe du muscle orbiculaire

L'injection de la toxine dans la partie sous-sourcilière permet de remonter la queue du sourcil. L'autre injection, dans les plis de la patte d'oie, permet d'estomper les ridules de cette zone.



Figure 21 : Les points d'injection dans la partie externe du muscle orbiculaire (91)

Si ces injections sont associées, la fente palpébrale peut prendre une forme plus en amande, en externe (91).



L'injection de toxine botulique est effectuée dans tous les muscles abaisseurs du sourcil. Les ridules de la patte d'oie sont diminuées lors de la contraction du muscle orbiculaire.

Figure 22 : Injection dans tous les muscles abaisseurs du sourcil (91)

3.10.3. Action sur le muscle depressor supercilii



Figure 23 : Les points d'injection dans le muscle depressor supercilii et dans le muscle procerus (91)

L'association des injections dans la partie externe du muscle corrugator et du muscle procerus permet de détendre le muscle orbiculaire (figure 27) et ainsi de diminuer nettement l'œil creux.



Patiente avec début d'œil creux palpébral supérieur



Aspect après utilisation de la toxine botulique en paupière supérieure et de la chirurgie esthétique de la paupière inférieure, l'œil creux a disparu. Les contours sont adoucis et plus lumineux.

Figure 24 : Intérêt de la toxine botulique pour détendre le muscle orbiculaire (91)

3.10.4. Action sur le muscle procerus

L'injection se fait sous l'horizontale passant par les sourcils. Les ridules horizontales de la racine du nez s'estompent et les ridules frontales basses médianes diminuent (91).



Figure 25 : Action de la toxine botulique sur le muscle procerus (91)

3.10.5. Action de la toxine botulique sur les muscles frontaux

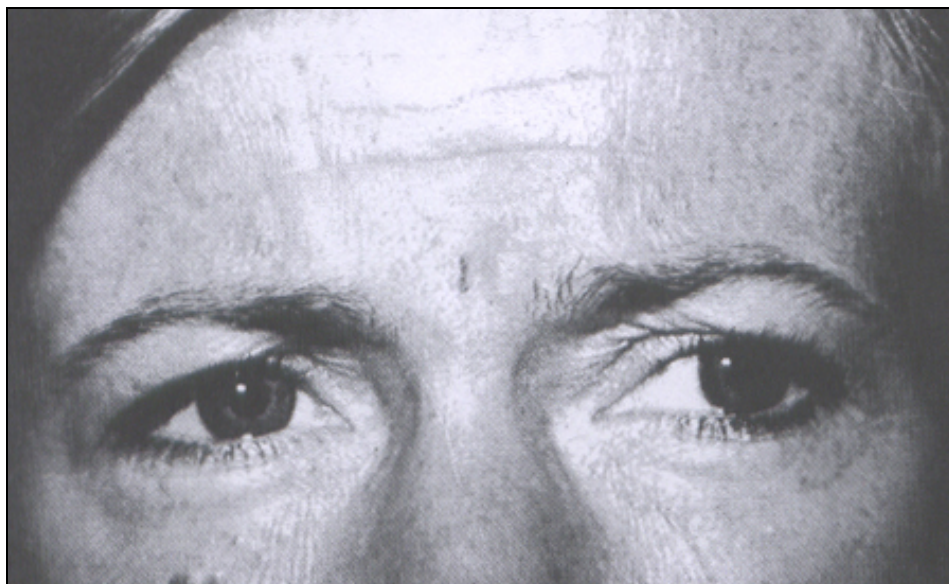
Les muscles frontaux dans leur moitié supérieure abaissent la ligne chevelue (figure 29); ils relèvent les sourcils dans leur moitié inférieure.



Le muscle frontal droit est paralysé, la contraction du muscle frontal gauche entraîne une élévation du sourcil gauche et un abaissement de la ligne chevelu à gauche

Figure 26 : Action de la toxine botulique sur les muscles frontaux (91)

Deux injections frontales précapillaires et paramédianes droites et gauches permettent d'estomper la ride créée par l'ascension du front.



L'injection de toxine botulique permet d'estomper les ridules frontales et de garder une position naturelle des sourcils

Figure 27 : Action de la toxine botulique sur les ridules frontales (91)

3.11. Traitement des deux tiers inférieurs du visage

3.11.1. Les sillons nasogéniens

L'injection de cinq unités Dysport dans le sillon naso-génien (figure 31) diminue nettement la profondeur de la partie haute de ce sillon. En effet, le tonus de repos des muscles releveurs superficiels et profond de l'aile du nez et de la lèvre supérieure décroît. Mais le mouvement d'élévation de l'aile du nez et du quart supérieur du pli naso-génien disparaît au sourire. Peu de patients sont intéressés par cette injection. C'est une bonne indication pour les patients présentant un sourire de type chevalin, laissant trop voir leurs racines dentaires (93) (figure 32).

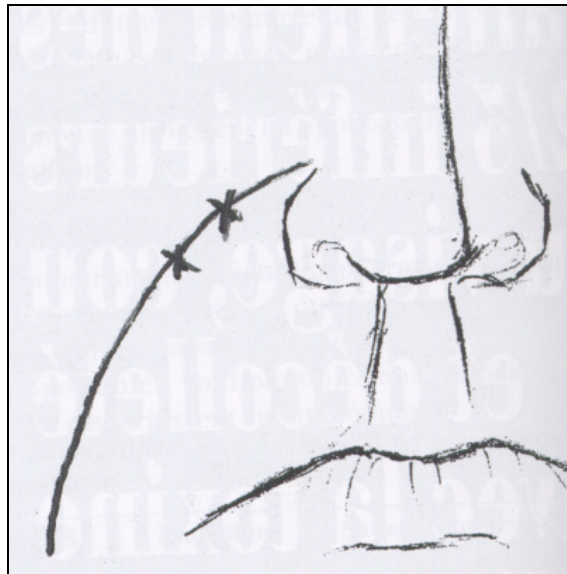


Figure 28 : Points d'injection pour le pli naso-génien (93)

3.11.2. Le plissé soleil ou les rides péribuccales

L'injection dans les ridules de la lèvre supérieure (figure 33) permet de diminuer l'importance de ces ridules par abaissement du tonus de repos du muscle orbiculaire. Mais les rides ne disparaissent pas et le risque de gêne à l'alimentation limite l'utilisation de la toxine botulique dans cette localisation.

Cette injection peut entraîner un problème de prononciation des consonnes P et B, ainsi que, semble-t-il, un problème d'occlusion sur un verre en buvant (93).

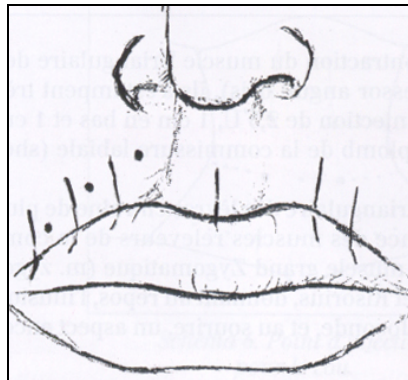


Figure 29 : Points d'injection pour le plissé soleil (93)



Figure 30 : Le plissé soleil (93)

3.11.3. Le pli d'amertume

L'injection dans le muscle triangulaire des lèvres (depressor anguli ori) (figure 35) permet d'élever une commissure buccale un peu basse, d'estomper le pli d'amertume (figure 36) et de diminuer le creux entre le menton et la joue sur l'ovale du visage.

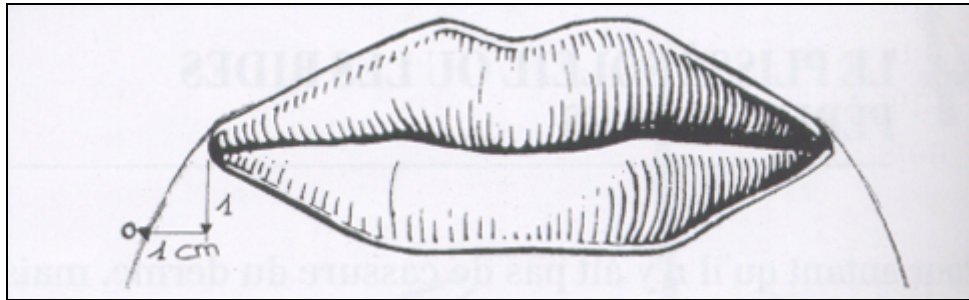


Figure 31 : Point d'injection pour le pli d'amertume (93)



Figure 32 : Diminution du pli d'amertume par injection de toxine botulique (91)

Les mouvements de la commissure buccale sont complexes et obtenus par les contractions plus ou moins importantes des muscles buccinateurs, zygomatiques, releveurs et orbiculaires. La diminution d'efficacité de la contraction du muscle triangulaire des lèvres entraîne une gêne très faible ou nulle (93).

3.11.4. La ride mentonnière

L'injection dans la zone paramédiane du menton dans le muscle de la houppe du menton (figure 37) permet d'estomper les petits plis mentonniers en rapport et d'atténuer le pli entre le menton et la lèvre inférieure. La force de la lèvre inférieure est diminuée. La gêne ressentie est le plus souvent faible (93).

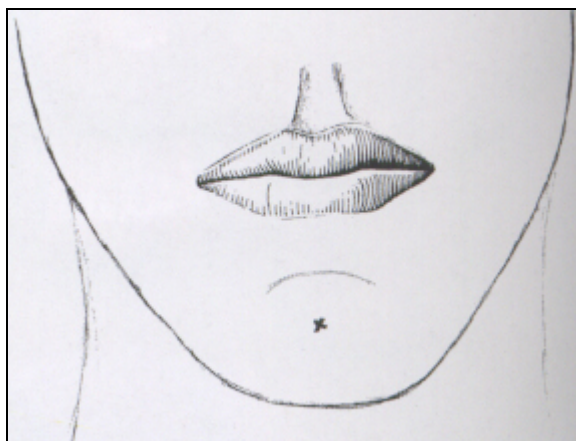


Figure 33 : Point d'injection pour la ride mentonnière (93)

La ride mentonnière est due à l'hypercontraction de la houppe du menton (m. mentalis) et elle répond très bien à l'injection de la toxine botulique (figure 38).



Figure 34 : Injection de toxine botulique et ride mentonnière (93)

3.12. Nouvelles indications en esthétique

3.12.1. Cas des paupières inférieures

Afin de déplisser la paupière (figure 39), 3 points intradermiques seront injectés, en commençant à l'aplomb de la pupille, 1 mm sous le rebord ciliaire, les deux autres étant situés plus bas et en dehors (93).

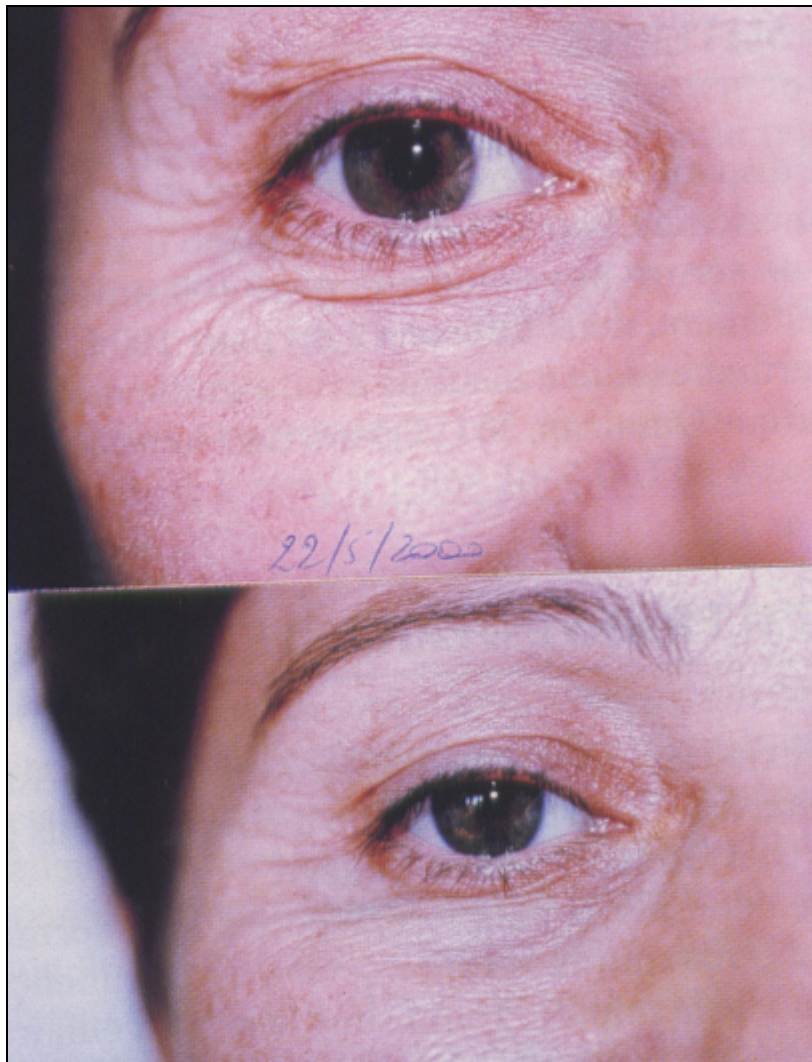


Figure 35 : Toxine botulique pour déplisser la paupière inférieure (93)

3.12.2. Cas du cou

3.12.2.1. Les horizontales du cou ou le collier de vénus

Il faut réaliser un nappage intradermique (figure 40) afin de rester en dehors de l'aponévrose cervicale superficielle, à l'aide de rangées de trois ou quatre points. S'il existe une cassure du derme, une technique de comblement ou de relissage est à envisager (93).

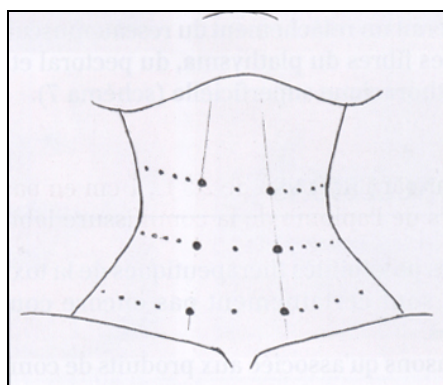


Figure 36 : Points d'injection pour le cou (93)



Figure 37 : Action de la toxine botulique sur les rides du cou (93)

3.12.2.2. Les cordes plathysmales

Il s'agit, en évitant d'injecter trop haut vers la mandibule, pour éviter les troubles de la déglutition, de réaliser trois ou quatre points dans la corde elle-même, grâce au pincement du corps musculaire lors d'un mouvement forcé d'antépulsion de la mandibule (prognatisme) (93).

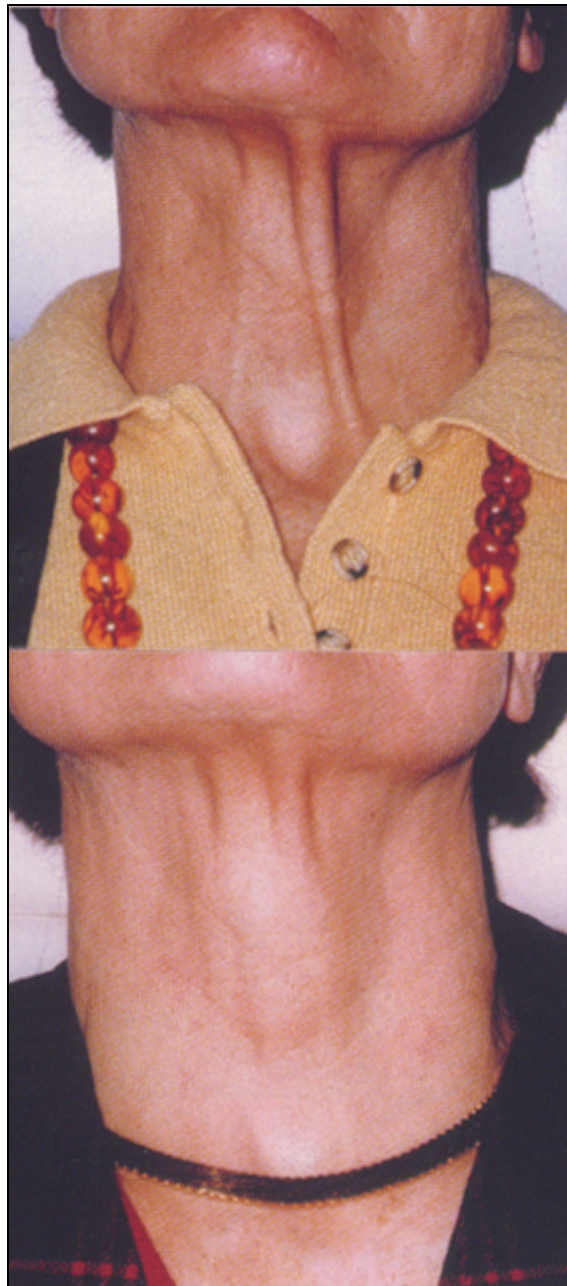


Figure 38 : Intérêt de la toxine botulique au niveau des cordes plathysmales (93)

3.12.3. Le décolleté

Un nappage intradermique en triangle du « bénitier du diable » (figure 43) provoquerait un relâchement du réseau musculaire sous-cutané des fibres du plathysma, du pectoral et de l'aponévrose thoracique superficielle (93).

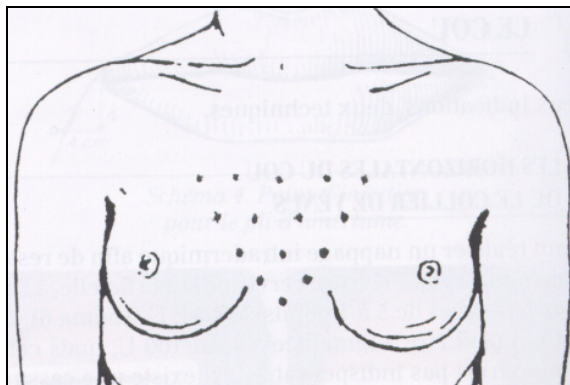


Figure 39 : Points d'injection pour le décolleté (93)

Les fines rides verticales de la région inter-mammaire semblent pouvoir être estompées chez les femmes âgées de 30 à 50 ans (figure 44).



Figure 40 : Effet de la toxine botulique au niveau du décolleté (93)

3.12.4. Les cassures de la joue

S'il est vrai que les cassures dermiques nécessitent, soit des techniques de comblement (collagène, acide hyaluronique, acide polylactique, filling graisseux), soit des techniques de resurfacing (lasers, peelings), on peut obtenir une amélioration de ce stigmate de l'âge par 4 points intradermiques de toxine (figure 45).

Il se produit un discret relâchement de la contracture sénile des grands zygomatiques et risorius, sans modification du sourire, et par là, une diminution de l'aspect « rideau tombant » que prend la joue par l'excès cutané relatif proportionnellement aux muscles raccourcis (90).



Figure 41 : Amélioration des cassures de la joue par la toxine botulique (90)

3.12.5. La paupière supérieure

Les rides verticales de la paupière supérieure, dues entre autre au sommeil, parfois prolongations des cassures du front, peuvent, avec extrême prudence, être estompées grâce à la toxine botulique, injectée de manière répétée (2 à 4 séances espacées de 3 mois) en intradermique très superficiel (90) (figure 46).

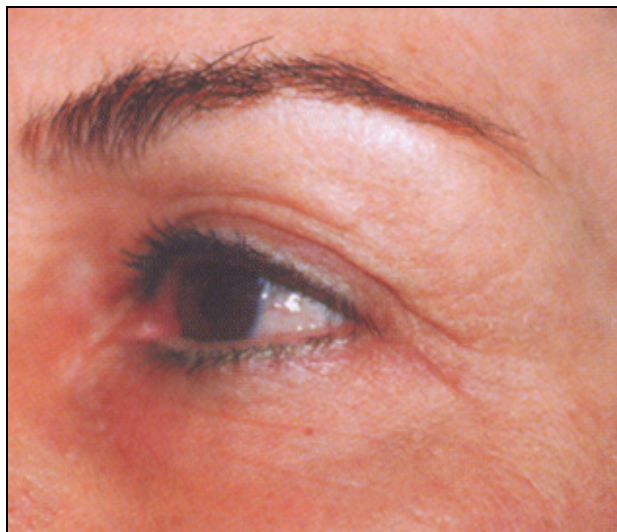


Figure 42 : Rides verticales de la paupière supérieure estompées en un seul traitement (90)

3.12.6. Le nez

3.12.6.1. Les rides de la base du nez

Elles résultent de la contraction excessive du muscle releveur superficiel de l'aile du nez et de la lèvre supérieure. 1 à 1,5 U de Vistabel* à l'insertion proximale du releveur, plus ou moins 2 cm au-dessus de l'orifice narinaire, profondément, en paranasal, associé à la paralysie du procérus vient à bout de ce problème (90).

3.12.6.2. Les narines dilatées

Il est possible d'amincir quelque peu les narines et diminuer la largeur du trou narinaire en injectant 1 U de toxine américaine dans le muscle dilatateur de la narine, en intradermique (90).

3.13. Les incidents possibles liés à l'usage de la toxine botulique

La douleur est en fait une « sensation désagréable » pour la majorité des patients, qui est liée à la pénétration de l'aiguille à travers le derme, l'hypoderme et la cible qui est le muscle, richement innervé. Les crèmes anesthésiques (Emla*, Anestop*) ne sont ici d'aucune utilité, car limitées à un effet de surface : le derme, ni plus ni moins. L'adjonction concomitante de lidocaïne n'a aucun intérêt, car la douleur est liée au passage de l'aiguille et non à la diffusion du produit, s'il est injecté sans une trop grande pression ; certains proposent une cryo-anesthésie par application préalable de glace.

Des céphalées sont rares, résolutives dans les 5 à 7 jours suivant l'injection ; elles sont fréquentes chez les sujets anxieux.

Les hématomes ne doivent pas être négligés, car ils peuvent avoir de lourdes conséquences. Leur migration liée à la gravité, peut en effet déplacer la toxine botulique vers d'autres cibles, et être à l'origine d'effets secondaires sévères (89).

En fonction des zones traitées, des effets secondaires spécifiques peuvent apparaître.

3.13.1. Dans la région frontale

L'œdème palpébral secondaire à l'immobilisation trop forte du frontal, diminuant le drainage lymphatique, résolutif en trois semaines, impose une réduction des doses lors des séances ultérieures.

Le sourcil « Méphisto » (figure 47) reste un effet désagréable, qui est lié à la non-injection dans la région frontale externe inférieure lors du traitement des rides frontales. Cet effet disgracieux peut être corrigé par l'injection de 2 unités de BTX ou de 4 unités de DSP, concentrations « fortes », 2 cm au-dessus du tiers externe du sourcil (89).

La persistance de rides frontales supérieures est un incident classique chez l'homme alopécique ou la femme à front « haut », et sera prévenue par la réalisation d'une rangée supplémentaire supérieure.

3.13.2. Dans la région palpébrale inférieure

L'œdème palpébral peut survenir par immobilisation trop forte de l'orbiculaire. Il sera prévenu, lors du traitement des pattes d'oie, en évitant de placer le point inférieur en-dedans de la verticale passant par le canthus externe. Il peut être amélioré par des séances de drainage lymphatique (89).

3.14. Les accidents liés à l'utilisation de la toxine botulique

Ils sont rares, anecdotiques, opérateurs-dépendants et toujours réversibles.

3.14.1. Lors de la correction des rides frontoglabellaires

Le ptôsis (figure 48) reste la complication majeure. Le plus souvent modéré de (1 à 2 mm), par diffusion au releveur de la paupière supérieure, et totalement résolutif en 4 à 8 semaines, il impose une prudence particulière chez les patients âgés au septum orbiculaire réduit. Il peut être plus important; son traitement relève alors d'agents mydriatiques stimulant le muscle de Muller, à médiation adrénérgique, situé au-dessous du releveur de la paupière supérieure : apraclonidine (Iopidine*, Alcon); (Néosynéphrine*, Sanofi), 2,5 à 10% à raison de 1 à 2 gouttes 2 à 3 fois par jour jusqu'à résolution complète, après avoir éliminé l'hypothèse d'un glaucome à angle fermé, lors d'une consultation ophtalmologique. Mais l'effet de ces agents est incomplet, et surtout très inconfortable par la mydriase qu'ils induisent (89).

3.14.2. Lors du traitement des rides sous-orbitaires

L'œil sec est lié à l'atteinte du sac lacrymal, à médiation cholinergique également ; il sera prévenu en évitant de piquer en-dedans de l'axe pupillaire.

L'œil rond impose de vérifier par pincement « snapping » la tonicité de la paupière inférieure, et d'être très prudent chez les sujets âgés ou ayant un début d'ectropion (89).

3.14.3. Lors du traitement des pattes d'oie

Une diplopie témoigne d'une atteinte du droit externe par diffusion intra-orbitaire, et souligne la règle d'or d'effectuer ses points d'injection en restant toujours à 1 cm, en dehors du rebord orbitaire repéré par un doigt.

Une ptôse de la commissure labiale, ou une asymétrie lors du sourire (figure 49) est secondaire à une atteinte des muscles petit et grand zygomatique, liée à un point

d'injection inférieur réalisé trop bas ; ce qui implique de toujours injecter au-dessus de l'horizontale passant par le bord inférieur de l'os zygomatique, repéré par un doigt (89).



(A)

Diffusion de la toxine botulique, lors de la correction des rides de la patte d'oie aux muscles zygomatiques : au repos, pas d'anomalie



(B)

Asymétrie lors du sourire témoignant une atteinte du petit zygomatique

Figure 43 : Asymétrie survenant lors du traitement de la patte d'oie (89)

3.14.4. Accidents au décours d'indications moins classiques de la toxine botulique

Lors de la correction des plis de l'amertume, la cible est le muscle abaisseur de l'angle de la bouche, repérable par un point situé sur une verticale à 1 cm en-dessous d'un autre point situé également à 1cm d'une autre horizontale tendue à partir de la commissure labiale. Trop en dehors, on risque de toucher le risorius avec pour conséquence une asymétrie lors du sourire ; trop en-dedans, on atteint l'orbiculaire de la lèvre avec pour résultats asymétrie labiale et difficultés d'élocution.

Il en est de même au cours de la correction des sillons du menton : où le/les point(s) d'injection doivent rester assez bas pour ne pas diffuser à l'orbiculaire des lèvres, en pratique, il faut piquer juste au-dessus du rebord mandibulaire.

La diffusion de la toxine sous l'aponévrose cervicale superficielle peut créer une dysphagie et une dysphonie d'où l'impératif de traiter les cordes plathysmales par injections tangentiellles, et lors d'un traitement en nappe des rides cervicales horizontales, se méfier de la région médicocervicale où l'aponévrose est très mince (89).

Conclusion

Le vieillissement cutané reste bien sûr inévitable mais nous sommes à présent en mesure de traiter les dégradations qui l'accompagnent trop souvent.

Par contre, il reste particulièrement difficile de choisir « le meilleur traitement esthétique ». De très nombreuses méthodes sont proposées pour le traitement des rides mais aucune de ces techniques n'est applicable systématiquement à l'ensemble des patients demandeurs. A chaque type de peau correspond un traitement particulier.

En ce qui concerne la toxine botulique, bien qu'étant le poison le plus violent, voilà plus de vingt ans que celle-ci est utilisée médicalement en neurologie, en ophtalmologie, en ORL et prouve ainsi son efficacité et son innocuité.

En effet, c'est probablement le produit le plus sûr sur le marché esthétique. Ses effets secondaires sont tous passagers et disparaissent en maximum 4 à 8 mois. Les complications des injections restent rares et opérateurs-dépendants. L'effet transitoire de la toxine botulique constitue une garantie totale quant à la réversibilité des effets secondaires, nous autorisant à affirmer que ce produit, en de bonnes mains, est aujourd'hui incontestablement une des meilleures armes dans la correction des rides de l'étage supérieure.

Depuis Carruthers, les marques de vieillissement du visage et du cou ont donc fait un bond en arrière. Mais jusqu'à il y a peu, la sanction en était un visage figé, sans expression, au désespoir, semble-t-il, des producteurs d'Hollywood, en mal d'acteurs expressifs. La paralysie totale d'un visage par la toxine botulique n'est pas franchement un gain en beauté. Le visage perd ainsi toutes ses expressions qui sont le reflet personnel de l'individu, d'où l'émergence d'une nouvelle technique, le « mésobotox ».

En effet le « mésobotox » cherche à pérenniser la beauté naturelle. C'est la beauté mais sans que l'on puisse y discerner les artifices de la toxine. L'idée du mésobotox dans la pratique est véritablement un « botox » à la carte : « à chacun son botox ! ».

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la peau (2).....	6
Figure 2 : Les différentes couches de kératinocytes (4).....	7
Figure 3 : Modifications des structures de la peau avec l'âge (6).....	22
Figure 4 : Le réseau microdépressionnaire (6).....	34
Figure 5 : L'acide rétinoïque et ses dérivés (38).....	38
Figure 6 : Effets observés après peeling profond (61)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 7 : Effet de l'association liposuccion et lipolifting (61)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 8 : Aspect des joues 5 ans après l'injection de Zyderm* par-dessus des injections d'Artécoll* (65).....	46
Figure 9 : Granulome à corps étranger sur Dermalive* (65)	48
Figure 10 : Effet de lifting (58)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 11: Structure de la toxine botulique (70)	52
Figure 12 : Site d'action de la toxine botulique (73).....	54
Figure 13 : Mécanisme d'action de la toxine botulique (66)	55
Figure 14 : Transmission synaptique (76).....	56
Figure 15 : Liaison de la toxine botulique à son récepteur membranaire (76).....	56
Figure 16 : Internalisation de la toxine botulique (76).....	57
Figure 17 : Inhibition de la libération de l'acétylcholine	58
Figure 18 : Rôle des divers domaines protéiques de la toxine botulique (73).	59
Figure 19 : Structure et fonction des protéines des vésicules synaptiques et leurs interactions avec les protéines de la membrane plasmique des terminaisons axonales (74).....	61
Figure 20 : Action catalytique des diverses neurotoxines botuliques (73)	62
Figure 21 : Repousse axonale (76).....	63
Figure 22 : Muscles du visage (92)	67
Figure 23 : Les points d'injection dans le corps du muscle corrugator (91).....	68
Figure 24 : Les points d'injection dans la partie externe du muscle orbiculaire (91).....	68
Figure 25 : Injection dans tous les muscles abaisseurs du sourcil (91).....	69
Figure 26 : Les points d'injection dans le muscle depressor supercilii et dans le muscle procerus (91)	70
Figure 27 : Intérêt de la toxine botulique pour détendre le muscle orbiculaire (91).....	70
Figure 28 : Action de la toxine botulique sur le muscle procerus (91)	71
Figure 29 : Action de la toxine botulique sur les muscles frontaux (91)	71

Figure 30 : Action de la toxine botulique sur les ridules frontales (91).....	72
Figure 31 : Points d'injection pour le pli naso-génien (93).....	73
Figure 32 : Effets de la toxine botulique suite à injection dans les sillons naso-géniens (93)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 33 : Points d'injection pour le plissé soleil (93)	74
Figure 34 : Le plissé soleil (93).....	74
Figure 35 : Point d'injection pour le pli d'amertume (93)	75
Figure 36 : Diminution du pli d'amertume par injection de toxine botulique (91).....	75
Figure 37 : Point d'injection pour la ride mentonnière (93)	77
Figure 38 : Injection de toxine botulique et ride mentonnière (93)	77
Figure 39 : Toxine botulique pour déplisser la paupière inférieure (93)	78
Figure 40 : Points d'injection pour le cou (93)	79
Figure 41 : Action de la toxine botulique sur les rides du cou (93)	79
Figure 42 : Intérêt de la toxine botulique au niveau des cordes plathysmales (93)	80
Figure 43 : Points d'injection pour le décolleté (93).....	81
Figure 44 : Effet de la toxine botulique au niveau du décolleté (93).....	81
Figure 45 : Amélioration des cassures de la joue par la toxine botulique (90).....	82
Figure 46 : Rides verticales de la paupière supérieure estompées en un seul traitement (90) .	83
Figure 47 : Sourcil « Méphisto » après injection (89).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 48 : Ptosis par diffusion d'un hématome au releveur de la paupière supérieure lors du traitement de rides glabellaires (89)	85
Figure 49 : Asymétrie survenant lors du traitement de la patte d'oie (89).....	86

Liste des tableaux

Tableau I : Synthèse sur la différenciation des cellules de l'épiderme (5)	10
Tableau II : Eléments du vieillissement cutané (6)	23
Tableau III : Altérations de la peau au cours du vieillissement (3).....	25
Tableau IV : Signes cliniques du vieillissement cutané (8)	33
Tableau V : Différents modes de traitement en fonction de l'âge (8).....	50
Tableau VI : Présentation des deux spécialités	65

Bibliographie

- 1- **Peyrefitte G.**
Biologie de la peau.
Cahiers d'esthétique-cosmétique 2^{ème} édition: Simep, 1995: 5-27
- 2- **Www.galopin-fr.net/peau/peau1.jpg**
- 3- **Mélessopoulos A., Levacher C.**
La peau: structure et physiologie, édition: technique et documentation, 1998: 3-38, 139-146
- 4- **Www.galopin-fr.net/peau/epiderme.jpg**
- 5- **Peyrefitte G.**
Biologie de la peau.
Cahiers d'esthétique-cosmétique 2^{ème} édition: Simep, 1995: 16
- 6- **Brun P, Parienti JJ, Serres P.**
Les rides et le vieillissement physiologique du visage.
Les cahiers de médecine esthétique n°2, 2^{ème} édition : Solal, 1989: 26-27
- 7- **Roussignol B, Tanguy A, Doclos R, Bourgeois B, Arnaud P, Coiffard L.**
Mise au point : étude photographique du relief cutané au cours du processus de vieillissement.
Nouv. Dermatol. 2001; 20: 613-616
- 8- **Jellouli Elloumi Amel, Souissi Rafika, Ben Ammar, Selma, Kourda Monica.**
Le vieillissement cutané.
La Tunisie médicale : 2001; 79(1): 2-9
- 9- **Failla G.**
The aging process and carcinogenesis.
Ann. NY Acad. Sci. 1958; 71: 1124-1137
- 10- **Hayflick L.**
Theoris of biological aging.
Exp. Gerontol. 1985; 20: 145-159
- 11- **Yaar M.**
Skin aging.
Israel J. Med. Sci. 1996; 32: 1053-1058
- 12- **Macieira-Coelho A.**
Markers of cell senescence.
Mech. Ageing Dev. 1998; 103: 105-109

- 13- **Clavel JP, Emerit J, Thuillier A.**
Lipoperoxydation et radicaux libres. Rôle en biologie cellulaire et en pathologie.
Pathol. Biol. 1985; 33: 61-69
- 14- **Deby C, Pincemail J.**
Toxicité de l'oxygène, radicaux libres et moyens de défense.
Presse Méd. 1986; 15: 1468-1474
- 15- **Emerit J, Fechner J, Gallia A, Clavel JP, Congy F.**
Les radicaux libres dérivés de l'oxygène et la peroxydation lipidique.
Presse Méd. 1986; 15: 751-754
- 16- **Brinkmann Frye, Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW.**
Role of the Maillard reaction in aging of tissue proteins.
J. Biol. Chem. 1998; 273: 18714-18719
- 17- **Berbis PH, Mestre-Deharo C.**
Peau et contraception; peau et ménopause.
Encycl. Méd. Chir. (éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS), Gynécologie,
738-A-25 : 1995; 1-4
- 18- **Kurban R, Bhawan J.**
Histological changes in skin associated with aging.
J. Dermatol. Surg. Oncol. 1990; 16: 908-914
- 19- **Compton C, Tong Y, Trookman N, Zhao H, Roy D.**
TGF-1 gene expression in cultured human keratinocytes does not decrease with
biologic age.
J. Invest. Dermatol. 1994; 103: 127-133
- 20- **Gilchrest BA, Blog FB, Szabo G.**
Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin.
J. Invest. Dermatol. 1979; 73: 141-143
- 21- **Gilchrest BA, Murphy GF, Soter NA.**
Effects of chronologic aging and ultraviolet irradiation on Langerhans cells in human
epidermis.
J. Invest. Dermatol. 1982; 79: 85-88
- 22- **Branchet MC, Boisnic S, Frances C, Robert AM.**
Skin thickness changes in normal aging skin.
Gerontology 1990; 36: 28-35
- 23- **West MD.**
The cellular and molecular biology of skin aging.
Arch. Dermatol. 1994; 130: 87-95
- 24- **Schroeder F, Goetz I, Roberts E.**
Age-related alterations in cultured human fibroblast membrane structure and function.
Mech. Ageing Dev. 1984; 25: 365-389

- 25- **Branchet MC, Boisnic S, Frances C, Lesty C, Robert L.**
Morphometric analysis of dermal collagen fibers in normal human skin as a function of age.
Arch. Gerontol. Geriatr.1991; 13: 1-14
- 26- **Sephel GC, Davidson JM.**
Elastin production in human skin fibroblasts cultures and its decline with age.
J. Invest. Dermatol.1986; 86: 279-285
- 27- **Yaar M, Gilchrest BA.**
Cellular and molecular mechanisms of cutaneous aging.
J. Dermatol. Surg. Oncol. 1990; 16: 915-922
- 28- **Ghersetich I, Lotti T, Campanile G, Grappone C, Dini G.**
Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging .
Int. J. Dermatol.1994; 33: 119-122
- 29- **Kelly RI, Pearse R, Bull RH, Leveque JL, De Rigal J, Mortimer PS.**
The effects of aging on the cutaneous microvasculature.
J. Am. Acad. Dermatol.1995; 33: 749-756
- 30- **Sunderkotter C, Kalden H, Luger TA.**
Aging and the skin immune system.
Arch. Dermatol. 1997; 133: 1256-1262
- 31- **Daly CH, Odland GF.**
Age-related changes in the mechanical properties of human skin.
J. Invest. Dermatol.1979; 73: 84-87
- 32- **Fenske N, Lober C.**
Structural and functional changes of normal aging skin.
J. Am. Acad. Dermatol.1986; 15: 571-585
- 33- **Amblard P, Béani J-C, Bonnetblanc J-M, Crickx B, Roujeau J-C.**
Risques sanitaires liés aux radiations. Radioprotection.
Ann. Dermatol. Venereol. 2002; 129 :2S19-2S22
- 34- **Davis BE, Koh HK.**
Faces going up in smoke. A dermatologic opportunity for cancer prevention.
Arch. Dermatol. 1992; 128:1106-1107
- 35- **Beylot C.**
Menopause, skin and cosmetology. In: R Baran, HI eds Maibach (Ed.).
Cosmetic dermatology. London: Martin Dunitz: 1994; 333-339
- 36- **Laruche G, Cesarini JP.**
Protective effect of oral selenium plus copper associated with vitamin complex on sunburn cell formation in human skin.
Photodermatol photoimmunol photomed 1991; 8: 232-235

- 37- **Berbis P, Hesse S, Privat Y.**
Rétinoïdes.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Dermatologie : 12-902-A10, 1993; 1-11
- 38- **Dewandre L.**
Peelings chimiques: chimie des peelings et hypothèses des mécanismes d'action
J. Med. Esth. Chir. Derm. 2004; 31: 87-94
- 39- **Ignotz R, Massagne J.**
Transforming growth factor beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the ECM.
J. Am. Acad. Dermatol. 1996; 34: 638-644
- 40- **Schwartz E, Croickshank F, Mezick J, Kligman L.**
Topical all-trans-retinoic acid stimulates collagen synthesis in vivo.
J. Invest. Dermatol. 1991; 96: 975-978
- 41- **Fisher G, Wang Z, Datta S, Vanari J, Kang S., Voorhees J.**
Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light.
N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1419-1428
- 42- **Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ.**
Topical tretinoin for photoaged skin.
J. Am. Acad. Dermatol. 1986; 15: 836-859
- 43- **Weiss J, Ellis C, Headington J, Tincoff T, Hamilton T, Voorhees J.**
Topical tretinoin improves photoaged skin: a double-blind vehicle-controlled study.
JAMA 1988; 259: 527-532
- 44- **Grove GL, Grove MJ, Leyden JJ.**
Optical profilometry : an objective method for quantification of facial wrinkles.
J. Am. Acad. Dermatol. 1989; 21: 531-537
- 45- **Caputo R, Monti M, Rigoni C, Pinelli S, Motta S, Barbareschi M.**
Experience with tretinoin therapy in temperate regions.
Br. J. Dermatol. 1992; 127: 51-53
- 46- **Bhawan J, Olsen E, Lufan L, Thorne E, Schwab B, Gilchrist B.**
Histologic evaluation of the long-term effects of tretinoin on photodamaged skin.
J. Dermatol. Sci. 1996; 11: 177-182
- 47- **Griffiths C, Russman A, Majmudar G, Singer R, Hamilton TA, Voorhees JJ.**
Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid).
N. Engl. J. Med. 1993; 329: 530-535
- 48- **Gilchrist B.**
Treatment of photodamaged skin with topical tretinoin : an overview.
J. Am. Acad. Dermatol. 1997; 36: 527-536

- 49- **Sendagorta E, Lesiewicz J, Armstrong R.**
Topical isotretinoin for damaged skin.
J. Am. Acad. Dermatol.1992; 27: 515-518
- 50- **Ditre C, Griffin T, Murphy G, Sreki H, Telegan B, Johnson WC, et al.**
Effects of alpha hydroxyacids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic and ultrastructural study.
J. Am. Acad. Dermatol.1996; 34: 187-195
- 51- **Smith WP.**
Epidermal and dermal effects topical lactic acid.
J. Am. Acad. Dermatol.1996; 35: 388-391
- 52- **Anti-aging Word Conference 2004: compte-rendu.**
Journal de médecine esthétique 2004; 31:173-191
- 53- **Ritter EF, Axelrod M, Minn KW, Eades E, Rudner AM, Serafin D.**
Modulation of ultraviolet light-induced epidermal damage: beneficial effects of tocopherol.
Plast. Reconstr. Surg.1997; 100: 937-980
- 54- **Cadi R, Beani JC, Richard MJ, Bonnot D, Favier A, Amblard P.**
Effet protecteur du flavophérol vis-à-vis de la peroxydation lipidique et de la carcinogénèse expérimentale induite par les UVB chez la souris hairless.
Nouv. Dermatol.1993; 12: 82-87
- 55- **Frances C, Boisnic C, Mary I, Bonne MC.**
Etude morphométrique du collagène et du tissu élastique dermique de lapin après ingestion d'un inhibiteur de catalase. Effets des applications cutanées d'un cosmétique contenant du flavophérol.
Nouv. Dermatol.1998; 7: 94-96
- 56- **Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S.**
Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage.
Br. J. Dermatol.1992; 127: 247-253
- 57- **Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y.**
Decreased skin superoxyde dismutase activity by single exposure of ultraviolet radiation is reduced by liposomal superoxide dismutase pretreatment.
J. Invest. Dermatol.1987; 89 : 111-112
- 58- **Gadreau Ch. Paris.**
100 numéros, 25 années de traitements esthétiques des rides du visage.
J. Med. Esth. Chir. Derm.1998; 25(100): 247-251
- 59- **Giese S, McKinney P, Roth SI, Zukowski M.**
The effect of chemosurgical peels and dermabrasion on dermal elastic tissue.
Plast. Reconstr. Surg.1997; 100: 489-498

- 60- **Moy L.**
Chemical peels. In: GP Lask, L eds Moy (Ed.).
Principles and techniques of cutaneous surgery. New York: Mc Graw Hill: 1996; 505-517
- 61- **B. Peyronnet, Paris.**
Le décollement sous-cutané en boucle.
J. Med. Esth. Chir. Derm. 2002; 29: 263
- 62- **Hroza G, Dover J.**
Laser skin resurfacing.
Arch. Dermatol. 1996; 132: 451-455
- 63- **Waldorf H, Kanvar A, Geronemus R.**
Skin resurfacing of fine to deep rhytides using a char-free carbon dioxide laser in 47 patients.
Dermatol. Surg. 1995; 21: 940-946
- 64- **Benedetto A, Griffin T, Benedetto E, Humeniuk H.**
Dermabrasion: therapy and prophylaxis of the photodamaged face.
J. Am. Acad. Dermatol. 1992; 27: 439-447
- 65- **Micheels P.**
Résorbables, non résorbables en médecine esthétique: quoi de neuf?
J. Med. Esth. Chir. Derm. 2002; 29(114): 111-116
- 66- **Degouy A, Aubin A, Aubin F, Monnier G, Humbert PH.**
La toxine botulique en dermatologie.
Ann. Dermatol. Venereol. 2000; 127(6-7): 638-642
- 67- **Tapiero B, Riss I.**
Les différents types de toxine et leur comparaison.
J. Fr. Ophtalmol. 1997; 20(10) : 758-799
- 68- **Tse K, Dolly J.O., Hambleton P.**
Preparation and characterisation of homogeous neurotoxin type A from clostridium botulinum
Eur. J. Biochem. 1982; 122: 493-500
- 69- **Schantz Ej, Johnson Ea.**
Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease.
Perspect. Biol. Med. 1997; 40 :317-327
- 70- **Poulain B.**
Mécanisme d'action moléculaire de la toxine tétanique et des neurotoxines botuliques.
Path Biol. 1994; 42 (2) : 173-182

- 71- **Montecucco C, Schiavo G.**
Tetanus and botulism neurotoxins: a new group of zinc proteases.
TIBS 1993; 18: 324-327
- 72- **Fève A, Debrix I.**
La toxine botulique: fondements biologiques d'une thérapeutique nouvelle.
La lettre du Pharmacologue 1997; 11(2) : 30-32
- 73- **<http://perso.wanadoo.fr/jeanpierre.gadbois/>**
- 74- **Lodish H, Baltimore D.**
Biologie moléculaire de la cellule.
De Boeck université, Bruxelles, 1997; p960-962
- 75- **Rossetto O, Delevoye F, Poulain B.**
The metallo-proteinase activity of tetanus and botulism neurotoxins
J. Physiol. 1995; 89(1), 43-50
- 76- **[Http://www.genophc.co.za](http://www.genophc.co.za)**
- 77- **Deloye F, Schiavo G, Doussau F, Rossetto O, Montecucco C, Poulain B.**
Modes d'action moléculaire des neurotoxines botuliques et tétanique.
Médecine/Sciences 1996; 12(2): 175-182
- 78- **Le Minor L, Veron M.**
Bactériologie médicale
Flammarion Médecine-Sciences, Nancy, 2ème édition, 1982; p887-902
- 79- **Perie S, Lacau J, St-Guily**
Mode d'action et effets de la neurotoxine botulique A
Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac., 1996; 113, 73-78
- 80- **Poulain B, Mochida S, Wadsworth JD, Weller U.**
Inhibition of neurotransmitter release by botulinum neurotoxins and tetanus toxin at
aplysia synapses: role of the constituent chains.
J. Physiol. 1990; 84(4), 247-261
- 81- **Lalli G, Herreros J.**
Functionnal characterisation of tetanus and botulinum neurotoxins binding domains.
J. Cell. Sci. 1999; 112(Pt 16), 2715-24
- 82- Botox* 100 unités ALLERGAN, lyophilisat pour usage parentéral en flacon.
Brochure technique destinée aux pharmaciens hospitaliers, 1994
- 83- **Simpson L.L.**
The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin
Pharmacol. Rev. 1981; 33, 155-183

- 84- **Borodic Ge, Ferrante Rj, Pearce Lb, Alderson K.**
Pharmacology and histology of the therapeutic application of botulinum toxin.
Therapy with botulinum toxin, Dekker Inc, N.Y., 1994; p119-57
- 85- **Jankovic J, Brin MF.**
Therapeutic uses of botulinum toxin.
New Engl. J. Med. 1991; 324: 1186-94
- 86- **Borodic Ge, Pearce Lb, Johnson E.**
Antibodies to botulinum toxin.
Ophthalmology. 1994; 101: 1158-9
- 87- **Borodic Ge, Pearce LB.**
New concepts in botulinum therapy.
Drug. Saf., 1994; 11: 145-52
- 88- **Gury Ch.**
Utilisation et critères de choix de la toxine botulique de type A.
Therapeutique et pratique hospitalières 1995; 6(37-5)
- 89- **Vochelle D.**
La gestion des éventuelles complications en médecine esthétique, après injection de toxine botulique.
J. Med. Esth. Chir. Derm. 2003; 30(126): 221-225
- 90- **Micheels P.**
Comment faire encore mieux et plus naturel avec la toxine botulique?
J. Med. Esth. Chir. Derm. 2004; 31: 97-102
- 91- **Le Louarn C.**
Toxine botulique et rides faciales: une nouvelle procédure d'injection.
Ann. Chir. Plast. Esthet. 1998; 43(5): 527-533
- 92- **Thailabonline.com/muscle/face.htm**
- 93- **Micheels P.**
Traitement des 2/3 inférieurs du visage, cou et décolleté avec la toxine botulique-3 ans d'expérience.
J. Med. Esth. Chir. Derm. 2002; 29(116): 247-252

DOSSE Aurélie Anne-Claire

Titre de la Thèse :

Vieillessement cutané : traitement des rides et intérêt de la toxine botulique

Résumé de la Thèse :

Le vieillissement cutané demeure inévitable mais la médecine esthétique est à présent en mesure de traiter les dégradations qui l'accompagnent.

La physiologie de la peau sera traitée tout d'abord avec ses structures : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme, ainsi que les modifications liées au vieillissement cutané et les facteurs intervenant sur celui-ci.

D'autre part, les différents traitements existants pour pallier les modifications inhérentes au vieillissement cutané seront envisagés : les produits topiques, les traitements de régénération, de stimulation, de lissage, de remplissage et de remodelage. Enfin, l'étude de la toxine botulique et des résultats esthétiques obtenus après injection permettra de démontrer son intérêt dans la correction des rides.

MOTS CLES :

- **PHYSIOLOGIE**
- **PEAU**
- **VIEILLISSEMENT**
- **TOXINE BOTULIQUE**
- **TRAITEMENT**
- **RIDES**

JURY :

- PRESIDENT :** M. Christos ROUSSAKIS, Maître de conférences de Pharmacognosie
Faculté de Pharmacie de Nantes
- ASSESSEURS :** Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
(Directeur de thèse)
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mlle Pietrini Albane, Pharmacien
8 bis, rue Scribe 44000 Nantes

ADRESSE DE L'AUTEUR :

36, rue des Guivettes
44115 BASSE-GOULAIN