

Le vieillissement cutané : prévention et réparation

Philippe Piccerelle est chef de service du Laboratoire de pharmacie galénique, bio-pharmacie et cosmétologie de l'Université Aix Marseille¹.

Nous examinerons dans ce chapitre les molécules chimiques et les mécanismes d'action permettant d'expliquer : comment prévenir ou comment éventuellement réparer les dégâts dus au vieillissement cutané.

1 Le vieillissement cutané

Pour traiter le vieillissement cutané, il faut préalablement en comprendre les mécanismes. Le vieillissement n'est pas une maladie, c'est une évolution normale (**Figure 1**), inscrite dans les gènes, qui nous concerne tous et toutes, mais nous ne sommes pas tous égaux devant le vieillissement cutané.

Cependant, d'autres facteurs que génétiques interviennent

dans l'aggravation ou l'accélération de ce phénomène, et nous allons voir comment essayer de les freiner. Le mot « anti-âge », très à la mode, ne veut rien dire ; en revanche, freiner les conséquences du vieillissement, vivre et vieillir dans de bonnes conditions, est un défi possible.

Pour comprendre les effets du vieillissement cutané, il faut comprendre ce qui se passe au niveau cellulaire et au niveau moléculaire.



Figure 1

Le temps altère de façon visible notre corps : teinte, éclat, texture de la peau et des cheveux.

1. <http://pharmacie.univ-amu.fr>

1.1. Vieillessement intrinsèque et extrinsèque

On pourra distinguer deux types de vieillissement : intrinsèque et extrinsèque (Figure 2). Le vieillissement intrinsèque est celui qui est inscrit dans nos gènes, le vieillissement extrinsèque résulte de tous les facteurs extérieurs qui interviennent pour accélérer ses conséquences, et c'est sur ces facteurs que nous allons nous concentrer.

1.2. Les facteurs du vieillissement cutané extrinsèque

L'alimentation : une mauvaise alimentation favorise le stress oxydant au niveau cellulaire et le vieillissement cutané.

Le stress : le stress au travail, le stress dans la vie quotidienne, interviennent également au niveau de la peau.

La cigarette intervient sur le jaunissement de la peau, et plus particulièrement sur ce qu'on appelle la glycation², c'est-à-

dire la réaction aux sucres des structures cutanées.

Mais les principaux acteurs du vieillissement sont **le soleil et la pollution**. Le soleil est certes bon pour la peau, et ce n'est pas un ennemi, mais selon les conditions d'exposition, il peut quelques fois devenir un ennemi (Figure 3).

2 Les traductions du vieillissement cutané

2.1. Le vieillissement cellulaire et moléculaire

Le vieillissement cutané se traduit par une diminution de la prolifération cellulaire, une perte des télomères³ et une mort cellulaire programmée, mais surtout un ralentissement de ce qu'on pourrait appeler de façon simple la « machinerie cellulaire », la communication entre les cellules devenant moins bonne.

2. Glycation : phénomène de fixation complexe d'un sucre avec une protéine. La glycation est l'un des processus biochimiques responsables du vieillissement prématuré de la peau et de l'apparition des rides. Également connue sous le nom de réaction de Maillard, la glycation impacte directement le derme humain en réduisant, petit à petit, l'efficacité du collagène et de l'élastine.

3. Télomères : extrémités des chromosomes ne contenant aucune information génétique. Lors de la réplication de l'ADN, ils ne sont pas recopiés à l'identique : une partie des télomères n'est pas répliquée. Ainsi avec le temps, les télomères se font de plus en plus courts. Leur longueur s'associe donc à notre âge.

Figure 2

Comment l'étude du vieillissement intrinsèque, mais surtout extrinsèque, permet-elle de mieux appréhender le vieillissement cutané ?





Figure 3

Les facteurs d'accélération du vieillissement cutané.

Dans la peau, les kératino-
cytes⁴, les fibroblastes⁵, les
mélanocytes communiquent,

4. Kératinocytes : cellules constitu-
tives de la couche superficielle de
la peau (épiderme) et des phanères
(ongles, cheveux, poils, plumes,
écailles).

5. Fibroblastes : souvent surnom-
més « cellules de soutien », les
fibroblastes sont présents dans
les nombreux tissus conjonctifs
de l'organisme : dans la peau, les
tendons, le cartilage, etc. Les fibro-
blastes jouent des rôles importants
dans l'organisme : chargés de syn-
thétiser les autres cellules formant
les tissus conjonctifs, ils sécrètent
aussi des substances luttant contre
certains virus et bactéries.

et cette communication s'altère
avec le vieillissement. D'autres
facteurs interviennent : les
radicaux libres oxygénés (qui
sont des molécules très agres-
sives et très réactives), et les
phénomènes de glycation, et
donc les processus d'oxydation
en général.

2.2. Le vieillissement visible au niveau macroscopique

Toutes sortes de défauts de
la peau peuvent être obser-
vés (*Encart : « Le vieillisse-
ment de la peau : ce que l'on
peut voir »*), dont les plus fré-
quents sont des taches (hypo

LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ : CE QUE L'ON VOIT

Rides
 Modification du relief de la peau
 Atrophie cutanée (épiderme et derme)
 Perte de souplesse et fermeté de la peau (protéines de la peau)
 Perte de l'hydratation
 Raréfaction de la microcirculation et angiomes
 Pigmentations (verrues séborrhéiques, taches pigmentées, achromie)

ou hyperpigmentation) ou des problèmes au niveau de la microcirculation cutanée.

La peau est en fait un organe complexe. Elle est constituée de vaisseaux sanguins mais également des neurones, et cette structure est importante car en résultent tous les problèmes concernant les propriétés mécaniques de la peau dus au vieillissement : la peau devient plus lâche, moins performante aux chocs, etc.

Tous ces problèmes résultent de ce qui se passe au niveau cellulaire, et les cibles du vieillissement cellulaire sont résumées dans l'*Encart* : « **Les cibles du vieillissement cellulaire cutané** ».

3 La prévention du vieillissement cutané

Il faut se protéger des rayonnements UV, mais il est également essentiel de bien hydrater la peau, car l'hydratation intervient non seulement dans la mécanique de la peau, mais également dans tous les phénomènes inflammatoires et d'hyperpigmentation.

Il est aussi nécessaire d'utiliser des facteurs qui puissent protéger les cellules non seulement sur le plan structural mais aussi la circulation sanguine autour des tissus et dans les tissus.

Enfin, il ne faut pas négliger l'aspect neurologique,

LES CIBLES DU VIEILLISSEMENT CELLULAIRE CUTANÉ

Protéger la peau des rayonnements UV
 Maintenir la peau hydratée
 Limiter action des radicaux libres
 Limiter les phénomènes inflammatoires
 Limiter une action trop importante des enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire*
 Réduire l'hyperpigmentation
 Protéger les tissus des phénomènes de glycation
 Stimuler la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire
 Utiliser des facteurs de protection cellulaire, vasculaire, des structures neurologiques
 Utiliser des tenseurs de la peau (botox-like)

* Matrice extracellulaire : aussi appelée ciment intercellulaire, il s'agit de l'ensemble des macromolécules extracellulaires qui remplissent l'espace entre les cellules et assurent de nombreuses fonctions : consolidation, cohésion, interaction, adaptation aux besoins. Elle est majoritairement constituée de glycoprotéines et de protéines.

c'est-à-dire l'aspect sensoriel. En effet, nous avons tous entendu parler de l'effet « botox-like »⁶, qui agit niveau neuronal pour obtenir une amélioration de l'apparence de la peau et notamment des rides.

Ce paragraphe sera centré sur la « prévention », mais il existe des produits (actifs) qui servent à la fois à la prévention et à la réparation.

3.1. L'hydratation : premier geste de prévention

Il est très important de rappeler que le premier principe fondamental pour bien s'hydrater est avant tout de boire. Il faut ensuite connaître les acteurs de l'hydratation, résumés dans la **Figure 4**.

La peau est naturellement recouverte d'une émulsion composée de lipides et de substances hydrophiles. Il s'agit des lipides du stratum

corneum⁷, c'est-à-dire de la couche la plus superficielle de la peau. Dans ces lipides, les céramides⁸ sont importants puisqu'ils constituent le ciment cellulaire. Il existe d'autres acteurs dont les squalènes⁹, que l'on retrouve notamment dans les sécrétions sébacées, et enfin, le film hydrolipidique recouvrant notre peau (**Figure 4**).

Un autre facteur de l'hydratation est le facteur d'hydratation cutanée naturelle. Il existe, au niveau de l'épiderme, une fabrication continue d'un « ensemble » permettant de

6. Effet botox-like : effet provoqué par certaines gammes de produits dits « botox-like », inventées par les laboratoires en s'inspirant des dernières techniques d'injection d'acide botulique (le botox) en chirurgie esthétique.

7. Stratum corneum : couche la plus externe de la peau et de l'épiderme. Elle se compose des cellules mortes et sans noyau (appelées cornéocytes) reliées entre elles par une matrice riche en lipides permettant leur cohésion.

8. Céramide : molécule de lipide résultant de la combinaison d'un acide gras avec la sphingosine via une liaison amide, présente dans les membranes cellulaires.

9. Squalènes : hydrocarbures insaturés, liquides contenus dans de nombreux tissus animaux (foie des requins et squales majoritairement). Le squalène est utilisé dans les cosmétiques et plus récemment comme adjuvant immunologique dans les vaccins.

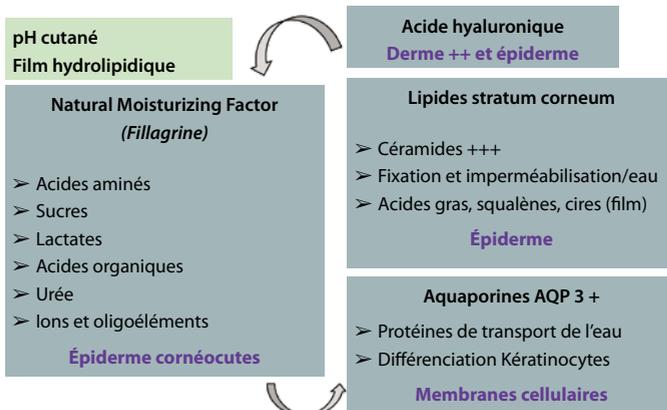


Figure 4

Les acteurs de l'hydratation cutanée.

garder l'eau qui est constitué d'acides aminés, de sucres, d'acides organiques, de toute une série d'ions et d'urée. Il est connu que l'urée est considérée comme le produit de référence de l'hydratation cutanée.

Enfin, depuis quelques années, il a été découvert que le flux de l'eau était dû, pour une certaine partie, à des pores dans les membranes, et qu'il s'effectuait *via* des protéines particulières transportant cette eau et appelées aquaporines¹⁰. L'aquaporine 3 est la plus étudiée, mais il existe d'autres types d'aquaporines qui sont importantes, dont le rôle ne se limite pas à celui d'acteurs de l'hydratation cutanée.

La **Figure 5** résume les différentes familles de produits qui permettent d'hydrater la peau. Les huiles ou les céramides aident à reconstituer la

barrière cutanée et à lui redonner des substances lipophiles. L'application de composants très connus de facteurs cutanés comme l'acide hyaluronique¹¹ et le collagène¹² permettent de stocker l'eau à l'intérieur de la peau, ce qui est essentiel même si ces composants ne reconstituent pas la matrice extracellulaire.

L'expression des gènes joue également un rôle dans l'hydratation cutanée. Des molécules récemment découvertes peuvent moduler l'expression des gènes pour booster les aquaporines par exemple.

10. Aquaporines : classe de protéines membranaires formant des « pores » perméables aux molécules d'eau dans les membranes biologiques. Les aquaporines jouent un rôle majeur dans le passage de l'eau de part et d'autres de la membrane de la cellule, tout en empêchant les ions d'y pénétrer.

11. Acide hyaluronique : constituant naturel du derme qui agit comme éponge en captant et maintenant l'eau. Sa qualité et sa quantité diminuent avec l'âge, c'est pourquoi de nombreux produits cosmétiques contiennent de l'acide hyaluronique, ainsi que les produits de comblement des rides.

12. Collagène : protéine essentielle à la constitution des tissus conjonctifs (tissus de soutien) se présentant sous la forme de fibres permettant une certaine résistance des tissus à l'élasticité lorsque ceux-ci sont étirés. C'est également une substance employée dans le traitement des rides.

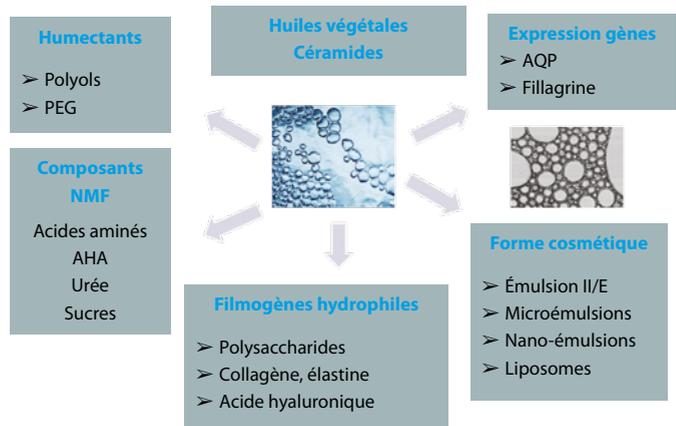


Figure 5

Les familles de produits (actifs) utilisées pour hydrater la peau.

La formulation des cosmétique est importante : l'eau, seule, n'est pas intéressante, l'huile seule non plus : ce sont surtout les émulsions qui sont intéressantes.

3.2. La protection solaire

Le deuxième point très important dans la prévention est la protection solaire. Les UVB/UVA sont les rayonnements les plus dangereux. Il s'agit des rayonnements situés entre 280 et 400 nanomètres car les autres rayonnements UV ne pénètrent pas au travers de l'atmosphère (Figure 6).

De plus, ce sont surtout les UVA et les UVB qui entraînent des dégâts cutanés : les UVB au niveau de l'épiderme, les UVA au niveau du derme (Figure 7). Ils vont occasionner, pour les uns ou pour les autres, soit des érythèmes (le coup de soleil classique), soit des problèmes d'héliodermie¹³ (voir les *Chapitres de L. Marrot et J. Leclaire* dans *Chimie, dermo-cosmétique*

13. Héliodermie : vieillissement cutané souvent prématuré dû à des expositions solaires chroniques et/ou prolongées.

et beauté). C'est le cas pour les agriculteurs, les chauffeurs de taxi, les pêcheurs, etc., qui ont une peau vieillie particulière à cause de la surproduction d'élastine¹⁴. Il faut donc arrêter ces rayonnements grâce à des molécules appliquées sur la peau : les filtres solaires, qui vont soit absorber soit disperser ou réfléchir ces rayonnements.

La Figure 8 résume les conditions d'une bonne photoprotection. Il est important de notifier qu'il ne suffit pas d'utiliser les bonnes molécules sur notre peau : il faut que ces dernières soient stables, et notamment qu'elles soient stables à la lumière.

14. Élastine : protéine sécrétée par les fibroblastes, qui compose la plus grande partie des fibres tissulaires jaunes présentes dans différentes parties du corps comme dans l'oreille externe, le canal auditif ou la gorge. Sa synthèse diminue avec l'âge et l'élastine se trouve remplacée par du collagène inextensible. Les vergetures sont un exemple visible de ce processus, qui est lié à des contraintes mécaniques. Le vieillissement cutané en est un deuxième exemple.

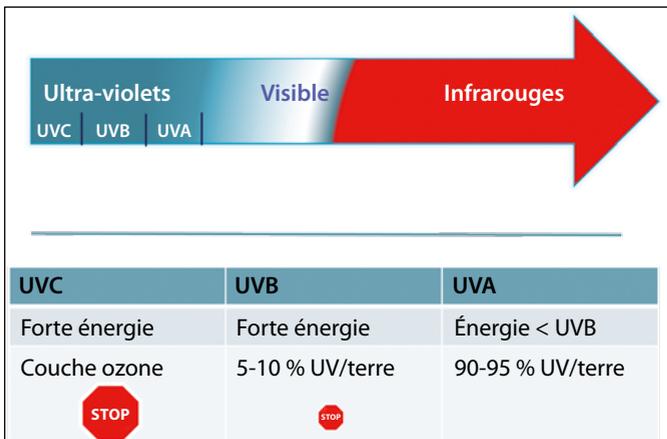


Figure 6

Sur le spectre du rayonnement solaire les rayonnements UVB et A sont situés entre 280 et 400 nm et donc invisibles. Alors que les UVC sont fortement stoppés par l'atmosphère, les UVA et B la franchissent et interagissent avec nos cellules.

Figure 7

Les filtres solaires protègent la peau des UV en les réfléchissant et/ou dispersant une partie, ou en les absorbant.

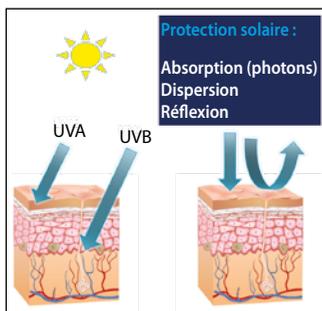
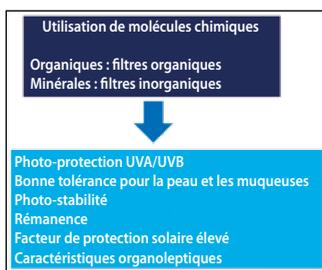


Figure 8

Les molécules composant les filtres solaires permettent de protéger des UVA/UVB tout en étant, entre autres, photo-stables et tolérées par la peau et les muqueuses.



Il existe des molécules organiques spécifique de la protection UVB, d'autres de la protection UVA, et d'autres encore, comme les benzophénones,

qui ont un spectre plus large et qui peuvent permettre de lutter contre les rayonnements solaires du spectre entre UVA et UVB (**Tableau 1**).

Les écrans minéraux à base de dioxyde de titane ou/et d'oxyde de zinc (**Tableau 2**) sont des filtres solaires bien connus du public car ils ont un large spectre, sont très stables et efficaces. Leur problème est qu'appliqués sur la peau, ils donnent une apparence un peu blanche, et donc souvent, les consommateurs sont peu enclins à utiliser ce type de produit.

Pour une efficacité optimale, il est nécessaire d'associer les filtres. La formulation est une autre méthode d'optimisation du facteur de protection solaire : en fonction de l'huile utilisée, en fonction de l'ajout d'autres ingrédients, mais également en fonction de

Spectre absorption	Classe chimique	Exemples
UVB	Aminobenzoate	Octyl diméthyl PABA
	Cinnamates	Octyl méthoxycinnamate 2-Éthoxyéthyl p-méthoxycinnamate
	Salicylates	Octyl Salicylate, Homosalate
	Autres familles	Octocrylène Acide Sulphonique Phénylbenzimidazole
UVA	Dérivés dibenzoylmetnane	Avobenzone ou Butyl Méthoxydibenzoylméthane
	Camphre	Térephtalydène Dicamphor Sulfonic
	Anthranylates	Menthyl Anthranylate
UVA/UVB (large)	Benzophénones	Oxybenzone Sulisobenzone
	Dérivés triazine	Bisotrizole ou Trétabutylméthylphénol méthylène-bis Benzotriazolyl Bémotrizinol ou Bis-éthoxyphénol Méthoxyphéyl triazine Éthythexyltriazone

Tableau 1

Propriétés des filtres solaires organiques.

Tableau 2

Propriétés des filtres solaires minéraux.

Écrans minéraux	Avantages	Inconvénients
Dioxyde titane Oxyde de zinc	Large spectre Photo-stables Peu allergisants Non toxiques Efficaces Absorption systémique nulle	Indice réfraction élevé Aspect peu esthétique Sensation granuleuse Texture

la forme pharmaceutique, de la formule cosmétique ou des problèmes rhéologiques, les facteurs de protection solaire peuvent être complètement différents. La formulation des produits solaires n'est pas simple, et pour obtenir de bons résultats, il est nécessaire de jouer sur plusieurs paramètres (Figure 9).

3.3. Les antioxydants

On sait depuis quelques années qu'il est intéressant d'ajouter des antioxydants puisque les radicaux libres participent à la synergie d'action, soit des rayonnements, soit du produit engendré par les rayonnements (voir le **Chapitre de L. Marrot** dans *Chimie, dermo-cosmétique et beauté*). Les radicaux libres sont des molécules très réactives, possédant un électron



Figure 9

Les paramètres de formulation pour avoir des filtres solaires efficaces.

« célibataire » qui, pour s'associer à un autre électron, va essayer de réagir avec tout, et très rapidement. La **Figure 10** présente quelques exemples de ces radicaux libres, notamment les peroxydes ROO° , le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , les radicaux hydroxyles OH° , les ions oxygène $O^{\circ 2-}$, les superoxydes O_2° ... Ces espèces sont nécessaires puisqu'elles participent par ailleurs à la protection du corps contre les bactéries ou les cellules cancéreuses, mais quand elles sont en surproduction, elles entraînent

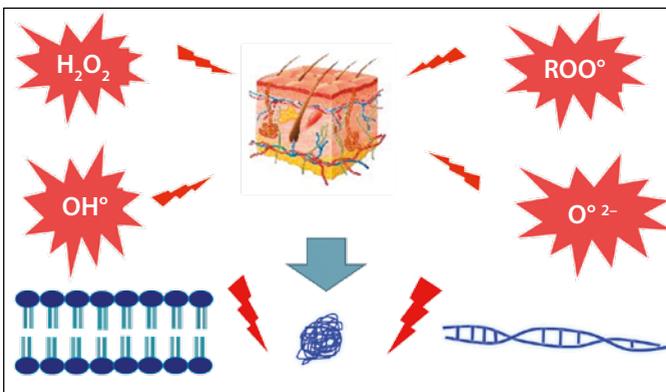


Figure 10

Les radicaux libres (H_2O_2 , OH° , ROO° , O_2°), quand ils sont trop nombreux, sont à l'origine de dégâts au niveau cellulaire et génétique.

des dégâts au niveau de la peroxydation des cellules, au niveau de l'oxydation des protéines cellulaires, et également au niveau du matériel génétique, et plus particulièrement au niveau de l'ADN, où elles provoquent des cassures dont les produits sont également toxiques, et il peut aussi y avoir des phénomènes de mutations.

L'action des antioxydants anti-radicaux consiste soit à piéger de façon directe ces radicaux libres (*Figure 11A*), soit à piéger de façon indirecte les produits d'oxydation (*Figure 11B*). Dans ce dernier cas, avec une protéine et un sucre, il se produit la glycation. Les chimistes connaissent cette réaction sous le nom de réaction de Maillard : elle implique une protéine, un sucre et de la température.

L'antioxydant agit également sur des facteurs qu'on appelle des « facteurs de transcription » (*Figure 11C*). Ces derniers agissent sur les enzymes de dégradation de la matrice. Lorsqu'il y a une surproduction d'antioxydant, ces enzymes vont détruire un petit peu plus la matrice. Les

épicatechines sont des flavonoïdes contenus notamment dans le thé vert qui peuvent être intéressants pour limiter l'action inflammatoire au niveau des dommages du collagène.

Il existe de nombreuses sortes d'antioxydants (*Encart : « Quelques antioxydants connus »*) : des enzymes, des vitamines, des polyphénols¹⁵, des peptides... Les antioxydants peuvent avoir des actions communes ou très différentes en fonction des produits.

4 Réparation du vieillissement cutané

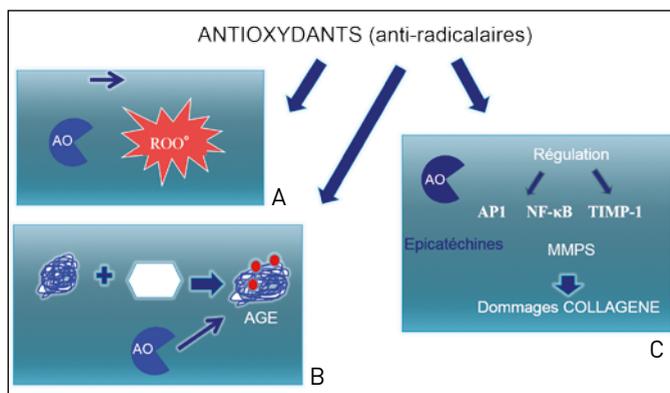
4.1. Les rétinoïdes

Les rétinoïdes dérivent de la vitamine A (le rétinol). Il existe une multitude de produits plus ou moins complexes de la même famille (*Tableau 3*). Le rétinol et le rétinaldéhyde peuvent être employés en cosmétologie (voir le *Chapitre*

15. Polyphénol : catégorie de molécules principalement produites par les végétaux (thé vert par exemple), constituées d'un assemblage de phénols.

Figure 11

Schéma des mécanismes d'action des antioxydants (AO) : A) piégeage des espèces radicalaires ; B) piégeage des produits d'oxydation de la réaction de glycation ; C) action sur les enzymes de dégradation du collagène.



QUELQUES ANTIOXYDANTS CONNUS

Vitamines E,C,A,B, lycopène, Niacinamide
 Zn, Se
 Cystéine, peptides
 SOD
 Acide férulique
 Co Q-10
 Acide lipoïque
 Polyphénols (thé vert, Resvératrol)
 Acétyl-L-carnitine, isoflavones de soja
 Mélatonine
 Ginkgo biloba, Silibinin, pycnogénol



Figure 12

Exemples d'antioxydants, dont certains ont une origine végétale.

Rétinoïdes naturels	Rétinoïdes de synthèse
Rétinol (vitamine A)	Étrétinate
Rétinaldéhyde	Acitrétine
Acide trans rétinoïque (isotrétinoïne)	Tazarotène
Acide 9-cis-rétinoïque (isotrétinoïne)	Adapalène
Palmitate de rétinyle	

Tableau 3

Les rétinoïdes sont des dérivés naturels ou synthétiques de la vitamine A.

de **C. Bouix Peter** dans *Chimie, dermo-cosmétique et beauté*, les autres (les acides rétinoïques) sont des médicaments avec des effets adverses importants, puisqu'ils peuvent entraîner des effets tératogènes¹⁶.

Le schéma de la **Figure 13**, quelque peu complexe, montre que lorsque le rétinol ou l'acide rétinoïque arrive dans la cellule, il est transporté par un transporteur et forme une molécule (RA), qui pénètre à l'intérieur du noyau de la cellule (en bleu foncé). Dans certaines conditions, cette molécule va s'apparier avec des récepteurs que l'on

appelle les RAR (« *retinoic acid receptor* » en vert) ou RXR (« *retinoic X receptor* » en jaune), afin de se fixer sur une partie de l'ADN (**Figure 14**). À chaque fixation, il y a la transcription d'une protéine, et ce schéma illustre cette modulation de l'expression des protéines.

Les rétinoïdes, en se fixant sur les récepteurs RAR ou RXR des cellules, impactent directement l'ADN (**Figure 14**), et les exemples suivants illustrent l'application dans le vieillissement des cellules cutanées. Dans le cas du psoriasis (voir le **Chapitre d'I. Pélisson** dans *Chimie, dermo-cosmétique et beauté*), ils ont un effet kératolytique¹⁷, c'est-à-dire qu'ils

16. Tératogène : pouvant provoquer un développement anormal de l'embryon et conduisant par là-même à des malformations.

17. Kératolytique : ayant la capacité à dissoudre la kératine de la peau.

Figure 13

Schéma du mécanisme d'action des rétinoïdes sur l'ADN. Les rétinoïdes migrent grâce à des transporteurs vers le noyau cellulaire, se fixent sur des récepteurs spécifiques et modulent alors l'expression de certaines enzymes.

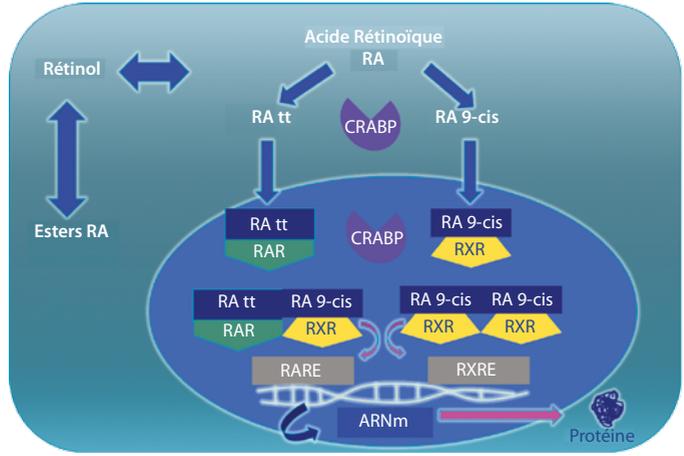


Figure 14

Les rétinoïdes, en se fixant sur les récepteurs RAR ou RXR des cellules, impactent directement l'ADN.

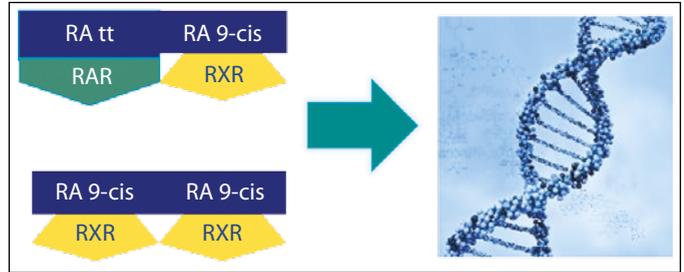


Figure 15

La progérine modifie la forme des noyaux cellulaires, qui deviennent multifformes : cet état conduit, entre autres, à un vieillissement accéléré.



permettent d'enlever des cellules superficielles en excès. L'acide rétinoïque intervient dans la synthèse du collagène, dans la stimulation de l'acide hyaluronique, et également dans l'inhibition de ces fameuses enzymes dégradant la matrice. Ces molécules sont complexes car elles ont de multiples effets, complémentaires ou non.

4.2. Traitement de la progeria

La progeria est bien connue du grand public, il s'agit du vieillissement accéléré de certains enfants qui ne vivent pas très vieux et qui, dès huit-dix

ans, ont l'apparence de personnes de 70 ans ou 80 ans. Ce syndrome (dit de Hutchinson-Gilford) résulte d'un problème de mutation au niveau de protéines du noyau cellulaire qui s'appellent les Lamines A et C. Il y a formation d'une protéine particulière qu'on appelle progérine. Nous intéressent plus particulièrement à la peau, nous sommes en mesure de nous demander ce qui se passe dans ce cas dans les fibroblastes ? Les noyaux cellulaires des fibroblastes, qui sont normalement ronds ou ovales (Figure 15), deviennent multifformes, et cette multiformité entraîne non seulement des dégâts cardiovasculaires importants, mais surtout un vieillissement accéléré au niveau de la peau.

À partir de ce constat, une équipe de généticiens de Marseille a mis au point un traitement, au départ médicamenteux, associant deux produits : la pravastatine sodium et l'alendronate sodium. La pravastatine est employée en cas de surplus de graisse dans l'organisme et l'alendronate dans les cas des problèmes osseux, notamment à la ménopause. L'association de ces deux produits intervient sur ce qu'on appelle la farnésylation¹⁸ de la protéine.

En émulsion et en application cutanée, le mélange des deux médicaments utilisé à des doses infra-thérapeutiques (c'est-à-dire à des doses infiniment faibles) a donné des résultats qui égalent ceux de certains actifs dermo-cosmétiques actuellement utilisés.

18. Farnésylation : phénomène durant lequel l'action d'une protéine est inhibée ou amplifiée par l'ajout d'un alcool appelé farnésol au niveau de ses acides aminés.

4.3. Les alpha hydroxy acides AHA

Les alphas hydroxy acides¹⁹ sont bien connus et appelés communément acides de fruits, bien qu'ils ne soient plus tirés des fruits mais désormais synthétisés. Ces acides permettent de réduire la cohésion des cornéocytes²⁰ ainsi que l'épaisseur cutanée, en augmentant les synthèses, notamment du collagène et de l'acide hyaluronique (Figure 16).

Prenons l'exemple de l'acide glycolique²¹. En cosmétolo-

19. Alpha hydroxy acides : acides naturellement présents dans de nombreux fruits et plantes mais également dans des produits lactés. Leur grand intérêt en cosmétique est de stimuler le renouvellement cellulaire en provoquant l'élimination des peaux mortes de l'épiderme (agents exfoliants).
20. Cornéocytes : cellules sans noyau constituant le stratum corneum.

21. Acide glycolique : acide formé à partir des sucres présents dans les betteraves, la canne à sucre ou le raisin. En agissant sur les liaisons maintenant les cellules entre elles, il améliore l'élasticité de la peau, permet d'éliminer les couches de cellules mortes. Il aide également à limiter les effets de l'acné.

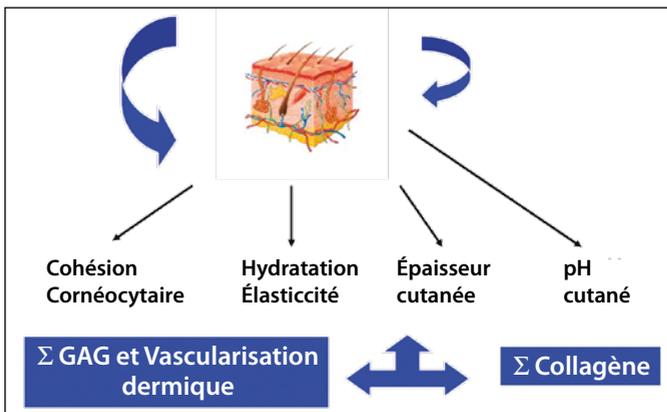


Figure 16

Les actions cutanées des alpha hydroxy acides.

gie, il est employé à des doses très faibles (3 %, 4 %, 5 %, 6 %). Par contre, au niveau médical, on l'emploie à des doses beaucoup plus fortes (**Tableau 4**), utilisées pour traiter l'hyperpigmentation et l'héliodermie, c'est-à-dire tout ce qui concerne le photo-vieillessement. Concrètement, la peau est exfoliée, ce qui permet aux cellules basales²² de remonter et conduit ainsi à un aspect amélioré par rapport à l'aspect initial.

4.4. Les vitamines

Les vitamines C et E sont des antioxydants et captent les radicaux libres ; elles jouent également un rôle dans la synthèse du collagène. Le

bêta-carotène²³, qui est métabolisé en vitamine A par le foie, limite aussi l'action des peroxydes. Ces vitamines sont toujours intéressantes à associer ; leurs propriétés cosmétiques sont résumées dans le **Tableau 5**.

La vitamine B3 (niacinamide) (**Tableau 6**) est particulièrement intéressante parce qu'elle est multifonctionnelle. Elle possède une activité anti-glycane, une activité de synthèse du collagène mais également une activité sur la pigmentation. Elle est bien connue des dermatologues, de nombreuses publications y sont consacrées, et elle est donc souvent utilisée dans des produits anti-âge.

22. Cellules basales : petites cellules situées au niveau de la couche extérieure de la peau.

23. Bêta-carotène : forme la plus répandue de carotène, c'est-à-dire un pigment de couleur orange présent dans certains végétaux (carottes notamment).

Tableau 4

Les applications de l'acide glycolique.

AG 25 % + Acide lactique 15 %	Ride péri-orbitaire Hyper-pigmentation
AG 50 % + Acide citrique 30 %	Héliodermie, acné, hyper-pigmentation
AG + Acide mandélique + acide lactique + acide phytique	Acné photo-vieillessement

Vitamine C Acide ascorbique	Vitamine E Alpha tocophérol	Pro-Vitamine A β carotène
Antioxydant : piège des radicaux libres oxygénés ($O_2^{\circ-}$, 1O_2 , ROO° , HO° , H_2O_2)	Antioxydant : piège radicaux peroxydes (lipides)	Antioxydant : piège oxygène singulet
Influence synthèse collagène (régulation gènes transcription collagène I et III)	Stimulation synthèse GSH ? Transcription/collagénases (MMP1)	Limite peroxydation lipidique Protection/ADN
Baisse expression enzymes dégradation collagène (I-MMPs)	Intéressante dans photo-protection	Intéressante dans photo-protection

Tableau 5

Les propriétés des vitamines A, C et du bêta-carotène en dermo cosmétique.

Propriétés	Cibles
Activité anti-glycante Précurseur NADPH	Teint jaunâtre Rigidification collagène
Réduction TWL Stimulation synthèse céramides	Barrière cutanée
Réduction hyperpigmentation (transfert mélanosomes)	Tâches cutanées
Accélération différenciation kératinocytes	Vieillessement
Réduction GAGs en excès	Photo-vieillessement
Augmentation synthèse collagène (fibroblastes culture)	Rides

Tableau 6

Propriétés dermo-cosmétique de la vitamine B3.

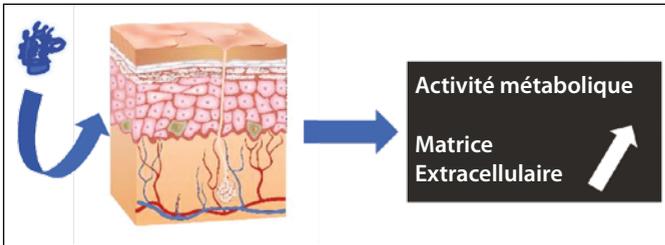


Figure 17

Actions des peptides de signalisation.

4.5. Les peptides

Les peptides sont composés de l'assemblage de quelques acides aminés. Ces peptides peuvent soit transporter des oligoéléments (tels que le cuivre, le zinc, qui vont permettre de stimuler des réactions), soit permettre de synthétiser du collagène. Il existe également ce qu'on appelle les peptides de signalisation, qui stimulent des voies de signalisation, et des peptides affectant la neurotransmission, qu'on appelle des peptides botox-like.

Les peptides de signalisation vont activer les synthèses du collagène, de l'acide hyaluronique, etc., et permettent de renouveler un peu mieux la matrice extracellulaire (Figure 17).

Par exemple les lipopeptides, constitués de trois

acides aminés et d'une chaîne grasse, stimulent la synthèse du collagène et de la laminine 5, qui est une protéine très intéressante car située à la jonction entre le derme et l'épiderme (Figure 18).

Les protéines qui affectent la neurotransmission cholinergique sont les peptides botox-like. Elles jouent un rôle essentiel dans la

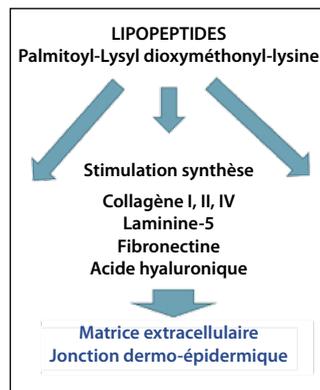


Figure 18

Les actions des lipopeptides en cosmétique.

dépolarisation²⁴ et la contraction des muscles (Figure 19). Cette propriété a été trouvée au départ dans les venins

des serpents mais également chez des araignées, des scorpions, etc. On a isolé les acides aminés et déterminé les séquences qui interviennent sur cette neurotransmission (Figure 20).

Ces molécules ont été synthétisées et elles sont désormais utilisées dans les produits cosmétiques (Tableau 7). Le

24. Dépolarisation (de cellules musculaires ici) : la dépolarisation d'une cellule désigne le passage transitoire du potentiel de membrane d'une valeur négative, dite de repos, vers une valeur positive.

Figure 19

La libération de molécules d'acétylcholine entre deux neurones permet de transmettre le message nerveux. Notre visage est composé de nombreux muscles, et les neurotransmetteurs jouent un rôle essentiel dans la dépolarisation et la contraction de ces muscles.

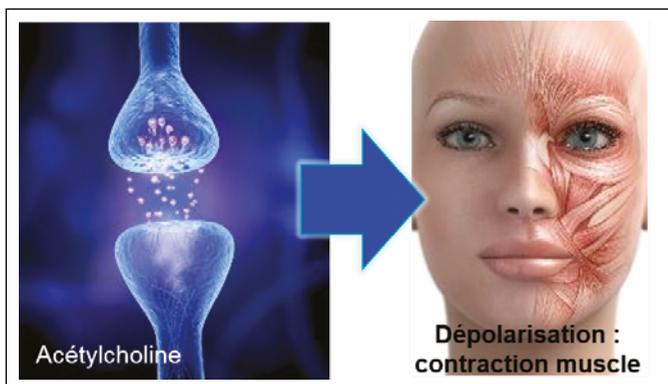
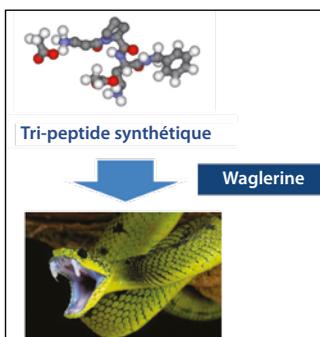


Figure 20

Un exemple de peptide « botox-like » : la waglerine, un polypeptide présent dans le venin de certains serpents et utilisé dans des crèmes cosmétiques.



PEPTIDES	Acétyl hexapeptide-3	Pentapeptide-18	Pentapeptide-3	Tri-peptide-3
CIBLES	Inhibition formation complexe III SNARE	Mimétisme enképhalines	Antagoniste compétitif des récepteurs cholinergiques	Mimétisme Waglerine 1
ACTIONS	Vésicules exocytose Baisse contractions musculaires	Inhibition/neurone Libération catécholamines Baisse contractions musculaires	Baisse contractions musculaires	Baisse contractions musculaires

Tableau 7

Tous les peptides ont la même finalité : diminuer les contractions musculaires pour réduire les rides.

mécanisme d'action est schématisé sur la **Figure 21**. Alors que lors de la transmission entre les neurones la fixation du neurotransmetteur sur le récepteur s'accompagne d'une dépolarisation entraînant la contraction musculaire (**Figure 21 à gauche**), la fixation d'un peptide sur le récepteur inhibe la dépolarisation (**Figure 21 à droite**) et entraîne une relaxation musculaire, et donc, *in fine*, une apparence ridée beaucoup moins importante. Il faut cependant noter que plusieurs semaines sont nécessaires pour avoir des résultats qui soient objectifs.

4.6. Les actifs dépigmentants

La mélanine (le pigment de la peau) est synthétisée dans le mélanosome, une structure intracellulaire située à l'intérieur du mélanocyte (voir le **Chapitre de S. Del Bino** dans *Chimie, dermo-cosmétique et beauté*), sous l'intervention de l'enzyme tyrosinase²⁵, mais

25. Tyrosinase : enzyme présente dans la peau, activant la transformation de la tyrosine (acide aminé) en mélanine, pigment de couleur foncée.

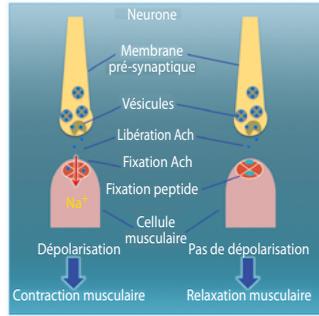


Figure 21

À gauche : mécanisme de contraction musculaire classique ; à droite : en se fixant sur les récepteurs de l'acétylcholine, les peptides botox-like empêchent la dépolarisation et donc la contraction musculaire.

l'action de cette enzyme peut être inhibée.

D'autres moyens de dépigmentation consistent à inhiber d'autres hormones intervenant dans la mélanogenèse ou encore à intervenir sur la migration des mélanosomes vers les kératinocytes pour éviter que la peau ne se tache de plus en plus (**Figure 22**).

La **Figure 23** résume les différents traitements de dépigmentation. L'inhibition de la synthèse de la mélanine peut être réalisée par des hydroquinones, qui ne sont cependant pas admises en cosmétologie (on citera notamment l'arbutine ou l'acide azélaïque). La vitamine

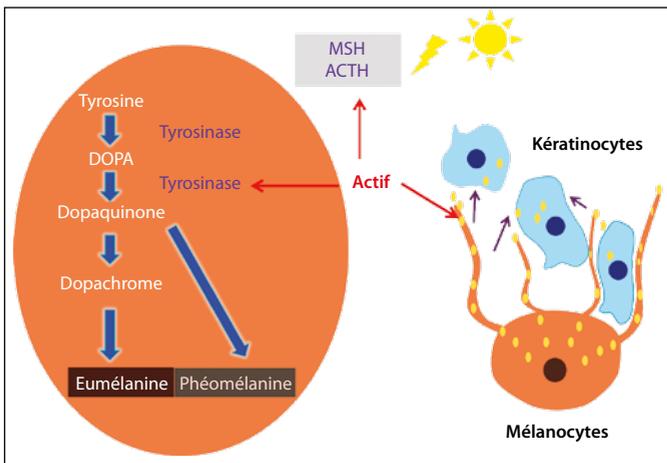


Figure 22

Les actifs dépigmentant inhibent la tyrosinase et donc limitent la synthèse la mélanine ou bien empêchent les mélanosomes de migrer vers les kératinocytes.

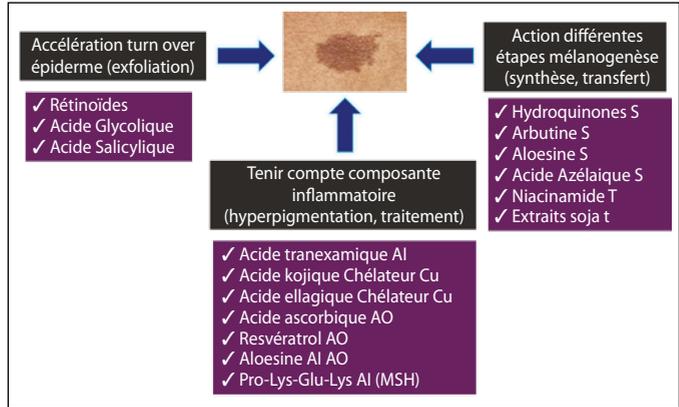


Figure 23

Les voies principales pour limiter l'hyperpigmentation.

niacinamide est intéressante car elle inhibe la migration des mélanosomes transportant la mélanine.

La peau peut aussi être réparée par exfoliation, c'est-à-dire en augmentant le *turn over* de l'épiderme.

4.7. Les précautions d'usage des actifs cosmétiques

Dans tous ces traitements cosmétiques, il faut absolument tenir compte du phénomène inflammatoire (voir la **Figure 23**), et notamment en mettant des produits qui vont agir soit comme des

anti-inflammatoires-like²⁶, soit en inhibant par exemple le cuivre, qui intervient largement dans le phénomène de l'inflammation.

Quand on utilise des produits agissant sur l'oestrogène (les composés œstrogène-like), il faut savoir s'ils sont ou ne sont pas des perturbateurs endocriniens²⁷. Il est en effet

26. Anti-inflammatoires-like : molécule qui a le même effet, de par sa ressemblance structurelle, à un anti-inflammatoire.

27. Perturbateur endocrinien : molécule qui mime, bloque ou modifie l'action d'une hormone et perturbe le fonctionnement normal d'un organisme.

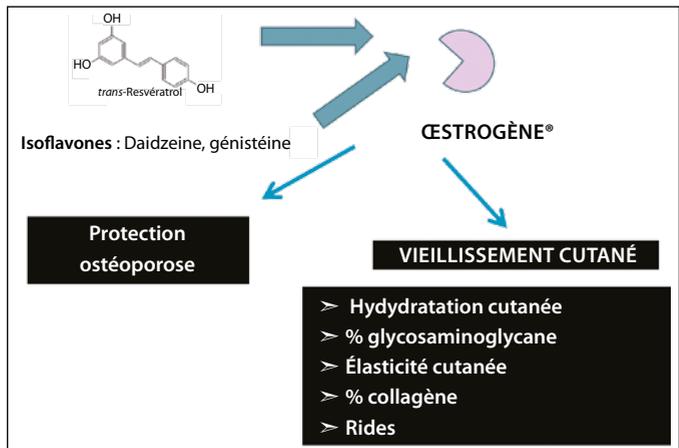


Figure 24

Propriétés des produits œstrogène-like tels que les isoflavones et le trans resvératrol sur le vieillissement cutané.

connu que les isoflavones²⁸, le resvératrol²⁹ (*Figure 24*) ou certains polyphénols peuvent se fixer sur les récepteurs à l'œstrogène et entraîner une amélioration de la qualité de la peau. Les femmes ménopausées ont souvent des problèmes d'ostéoporose et, au niveau cutané, dessèchement, amincissement de la peau. Ces produits ont une action sur ces phénomènes dus au vieillissement, leur action est certes plus ou moins importante en fonction de la concentration et de la formulation, mais elle reste bénéfique pour la peau.

5 L'optimisation de l'efficacité des actifs cosmétiques

Un des derniers points à aborder concerne les problèmes d'efficacité (*Figure 25*), même avec la meilleure molécule du monde. Tout d'abord, cette molécule peut être oxydable ou hydrolysable. Il peut également y avoir des problèmes de stabilité physico-chimique (cas très fréquent). On peut

28. Isoflavones : substances chimiques naturelles provenant de plantes.

29. Resvératrol : polyphénol présent dans certains fruits comme les raisins, les mûres ou les cacahuètes. On le retrouve en quantité notable dans le vin.

observer une demi-vie de la molécule très courte entraînant un temps d'action très bref. Enfin, la pénétration transcutanée ou le ciblage cellulaire peuvent être mauvais. Il faut remédier à tous ces problèmes.

Pour cela, il faut agir sur : la formulation (voir le *Chapitre J.-M. Aubry* dans *Chimie, dermo-cosmétique et beauté*), la composition chimique des actifs et surtout sur la notion d'encapsulation pour stabiliser, cibler, amener la molécule à l'endroit où elle doit être active et pouvoir augmenter la pénétration.

Le choix est large entre les formes d'encapsulation qu'on appelle nanométriques, qui mesurent entre 50 et 200 nanomètres. Ces formes regroupent les liposomes³⁰ mais aussi les nanoémulsions et les dendrimères³¹ (*Figure 26*).

30. Liposome : vésicule constitué d'une double couche de lipides et d'un compartiment aqueux. Les liposomes sont utilisés en nanomédecine pour enrober un médicament.

31. Dendrimères : molécule dont la forme reprend celle des branches d'un arbre.

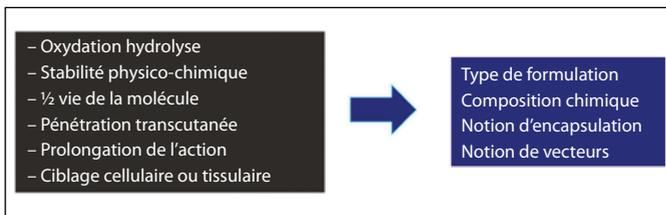


Figure 25

Les problèmes de l'efficacité réelle des actifs : les méthodes d'optimisation.

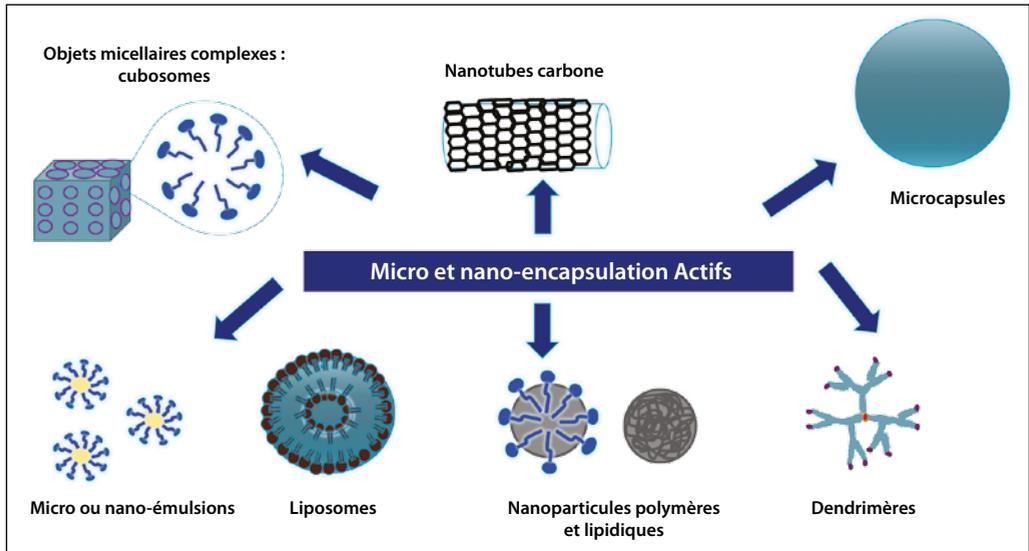


Figure 26

Les différentes techniques de micro-encapsulation des actifs.

Les nanotubes de carbone³² ont été envisagés mais posent

actuellement des problèmes de toxicité mal connus.

32. Nanotubes de carbone : forme allotropique du carbone. Ils sont composés d'un ou plusieurs feuillets d'atomes de carbone enroulés sur eux-mêmes formant un tube. Les nanotubes sont des structures creuses, que l'on peut remplir avec d'autres composés chimiques, ce qui en fait des récipients clos à l'échelle nanométrique.

Des micro-encapsulations, c'est-à-dire des encapsulations dans du matériel de l'ordre de plusieurs dizaines, voire centaines de microns, permettent également de protéger les produits pour les garder actifs.

Allier les méthodes de prévention et de réparation du vieillissement cutané

Il est essentiel de tenir compte de plusieurs cibles. En effet, pour lutter contre une maladie, le recours à la poly-chimiothérapie est souvent intéressant ; de même, pour lutter contre le vieillissement, il est intéressant de recourir à une poly-chimiothérapie d'action sur différents points pour pouvoir vieillir le mieux possible dans de bonnes conditions.