

Lutter efficacement contre les rides

La recherche sur la cicatrisation profite à la médecine anti-aging

RALPH M. TRÜEB, ZÜRICH

Il existe de nombreux principes actifs anti-aging, par exemple les vitamines, les flavonoïdes, les oligoéléments, les hormones et phytohormones, les céramides et l'acide hyaluronique. Or, dans la pratique, tous ne se sont pas révélés aussi efficaces que les études cellulaires ne l'avaient laissé espérer. Cependant, les peptides biomimétiques découverts lors de la recherche sur la cicatrisation des plaies font naître un nouvel espoir.

Les actifs dermatologiques anti-vieillesse sont censés protéger la peau contre les effets nocifs du rayonnement UV, des radicaux libres et des polluants atmosphériques et préserver ou rétablir l'état d'hydratation et le film hydrolipidique. Ils sont en outre censés améliorer le trophisme et l'irrigation sanguine de la peau.

Préservation du collagène

La thérapie topique par des **dérivés de la vitamine A** (rétinoïdes) sert aussi bien à la prévention du vieillissement de la peau qu'au traitement des altérations cutanées photo-induites. Les dérivés de la vitamine A induisent d'une part la biosynthèse du collagène et inhibent d'autre part l'expression d'enzymes dégradant le collagène comme la métalloprotéinase matricielle 1 (MMP-1). Le groupe de principes actifs se compose de vitamine A liposoluble (rétinol), d'acide rétinoïque (trétinoïne) et d'un aldéhyde (rétinaldéhyde).

L'efficacité clinique des dérivés de la vitamine A contre les signes typiques de l'altération cutanée photo-induite – rides, perte d'élasticité, déplacements pigmentaires et kératoses – est solidement documentée par des études scientifiques. Le plus utilisé est le rétinol, qui est considéré comme mieux toléré que les autres rétinoïdes en application topique. Etant donné que le rétinol est très sensible à la lumière et à

l'oxygène, il est judicieux de le stabiliser dans un complexe de gamma-cyclodextrine. Cela permet d'assurer d'une part une bonne protection contre le rayonnement UV et l'oxygène et d'autre part un effet retard avantageux ainsi qu'une meilleure tolérance cutanée

Protection contre l'oxydation

La vitamine E (alpha-tocophérol) protège les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires (et également le tissu conjonctif) contre l'oxydation par les radicaux libres. L'antioxydant est transporté en grandes quantités dans le

sébum jusqu'à la surface de la peau; cependant, sa teneur dans les lipides épidermiques diminue sous l'effet du rayonnement UV.

La vitamine E lisse le relief cutané [1], augmente la capacité de rétention de l'humidité du stratum corneum, accélère l'épithélisation de la peau, stimule l'activité enzymatique et exerce une action photoprotectrice. Elle est présente dans de nombreux produits de soin de la peau, mais parfois en si faible concentration qu'elle ne fait que protéger le produit lui-même de l'oxydation et n'a donc aucun effet clinique sur la peau. La vitamine E est très bien tolérée; utilisée en application topique à des concentrations inférieures à 20 %, elle n'irrite pas la peau et ne provoque pas de réactions allergiques [2].

La vitamine C (acide ascorbique) est également un puissant antioxydant. L'organisme est incapable de la synthétiser et doit donc la puiser dans l'alimentation. La vitamine C stimule la synthèse du



Les premières rides du visage – "sympathiques" disent les uns, "disgracieuses" disent les autres.

collagène et de l'élastine ainsi que la différenciation épidermique.

Il est prouvé que l'application topique de vitamine C est particulièrement indiquée, notamment chez les femmes postménopausées avec supplémentation insuffisante en vitamine C [3]. Etant donné que l'association synergique de vitamine C hydrophile et de vitamine E lipophile a un effet antioxydant, cette association de principes actifs est judicieuse dans les préparations anti-aging.

Coenzyme Q10: Le coenzyme Q10 (CoQ10, ubiquinone), substance de type vitaminique, est un antioxydant dont la teneur dans l'épiderme diminue avec l'âge. Utilisé en application topique, le coenzyme Q10 protège la peau du vieillissement photo-induit et réduit en outre la profondeur des rides [4]. Comme la vitamine C, le coenzyme Q10 peut aussi régénérer la vitamine E par réduction.

Hormones et phytohormones

Substitution œstrogénique. La baisse des concentrations d'œstrogènes observée au cours de la postménopause entraîne une diminution de l'épaisseur de l'épiderme et contribue par conséquent au vieillissement accéléré de la peau. L'effet favorable de la substitution œstrogénique sur l'épaisseur de la peau (en particulier sur le tissu conjonctif dermique) est documenté par des études. Cependant, l'atrophie épidermique et la chute des cheveux restent dans une large mesure inchangées. Malgré l'utilité de la substitution œstrogénique, les femmes sont de plus en plus nombreuses à refuser la thérapie hormonale systémique, avant tout par peur des risques cardiovasculaires et du risque de cancer.

Les phyto-œstrogènes représentent une alternative. Il s'agit de substances végétales ayant un effet de type œstrogénique. Leur puissance biologique est nettement plus faible que celle des œstrogènes de synthèse. Il est donc fort peu probable que les phyto-œstrogènes topiques aient des effets secondaires systémiques. Après application sur la peau de femmes postménopausées, ils stimulent la prolifération de l'épiderme et la synthèse du collagène. En plus, ils protègent le collagène contre la dégradation enzymatique et ont un effet antioxydant, anti-inflammatoire et hydratant sur la peau. Les isoflavones de soja génistéine et daidzéi ne sont aujourd'hui

utilisées dans les soins de peau anti-aging [5].

Hydratation du stratum corneum et du derme

Les céramides sont formés à partir des kératinocytes dans les kératinosomes (ou corps d'Odland) et constituent le ciment intercellulaire riche en lipides du stratum corneum. Organisés en bicouches lamellaires, les céramides jouent un rôle essentiel dans l'hydratation du stratum corneum et réduisent la perte d'eau transépidermique.

Jusqu'à présent, huit céramides différents ont été isolés de l'épiderme humain. Le céramide 1 a une forte teneur en acide linoléique et semble être responsable de l'intégrité de la barrière épidermique. C'est le céramide le plus lipophile, alors que les céramides 6–8 font partie des céramides les plus hydrophiles du stratum corneum. Dans les dermatoses s'accompagnant d'un affaiblissement de la barrière cutanée et d'une augmentation de la perte d'eau transépidermique (notamment les eczémas), la peau présente une faible teneur en céramides. C'est pourquoi il est judicieux d'utiliser des agents topiques contenant des céramides [6].

L'acide hyaluronique, mucopolysaccharide constitué d'acétylglucosamine et d'acides glucuroniques, est une brique naturelle de la matrice extracellulaire du derme. L'acide hyaluronique stabilise l'espace intercellulaire et fixe l'eau. De par sa forte capacité à fixer l'eau, l'acide hyaluronique peut également augmenter la capacité de rétention hydrique du stratum corneum.

Outre sa capacité à fixer l'eau, l'acide hyaluronique joue aussi un rôle important dans la croissance cellulaire, la fonction des récepteurs membranaires et l'adhésion des cellules. A partir d'un certain âge, on note une diminution physiologique de la concentration d'acide hyaluronique dans la peau [7]. Les fragments d'acide hyaluronique (HAF) d'un poids moléculaire de 50'000–400'000 Dalton pénètrent l'épiderme et induisent une prolifération de kératinocytes. L'application topique de fragments d'acide hyaluronique a permis de constater un épaissement de la peau chez les personnes présentant une atrophie cutanée liée à l'âge [8].

Nouvelle approche: les peptides biomimétiques

S'inspirant de la recherche sur la cicatrisation, les chercheurs se sont penchés ces dernières années sur un nouveau groupe de substances ayant une influence directe sur le métabolisme du collagène: les peptides. Ils ont constaté que certains peptides, produits de la dégradation des protéines constitués de courtes séquences d'acides aminés, possèdent une activité biologique et sont dans les tissus des messagers qui donnent le signal du remodelage de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, fibronectine, protéoglycanes et acide hyaluronique) [9-11]. Les résultats de la recherche sur la cicatrisation ont été extrapolés au domaine anti-aging dans l'espoir de trouver le moyen de prévenir le déclin involutif de la synthèse du collagène et de l'élastine. On distingue actuellement trois groupes de peptides: peptides signaux, peptides vecteurs et peptides inhibiteurs.

Il a été montré que les **peptides signaux** – comme le pentapeptide lysine-thréonine-thréonine-lysine-sérine (KTTKS), qui contient une séquence partielle de procollagène – induisent une néosynthèse accélérée du collagène [12]. Le KTTKS entraîne en outre une production accrue de protéines de la matrice extracellulaire [13].

Pour améliorer la stabilité et pénétration cutanée, le pentapeptide a été attaché à une chaîne lipophile d'acides gras (acide palmitique) (palmitoyl-pentapeptide-4, pal-KTTKS). Des études cliniques ont montré que l'application d'un topique à base de pal-KTTKS entraîne une amélioration significative des symptômes du vieillissement cutané ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur et de la densité de la peau [10,14].

Dans une étude clinique comparative avec 3 ppm de pal-KTTKS versus 700 ppm de rétinol dans la même base de crème, les deux principes actifs ont entraîné une augmentation de l'épaisseur de peau de 9% [26]. Ce chiffre est important, sachant que la peau sénile s'amincit d'environ 6% par décennie [15].

Les peptides vecteurs ont pour fonction de stabiliser les oligoéléments essentiels tels que le cuivre dans la peau. Le cuivre est un oligoélément essentiel pour de nombreuses fonctions cellulaires. L'oligopeptide glycyl-L-histidyl-L-lysine (GHK) forme spontanément un complexe avec



Foto: Stock

Des facteurs extrinsèques abîment la peau

La peau est le premier rempart de l'organisme contre les agressions extérieures. Les rayons UVA et UVB, le tabagisme, les polluants atmosphériques, l'ozone, les produits chimiques et les irritants exercent leurs effets nocifs en stimulant la formation de radicaux libres [21], qui détruisent les structures macromoléculaires intracellulaires (ADN, protéines, lipides) [22-24].

Avec l'âge, la concentration de radicaux libres augmente, alors que la quantité d'antioxydants protecteurs diminue [25]. Le stress oxydatif s'installe [26]. Le tissu conjonctif dermique est particulièrement affecté par le vieillissement extrinsèque [27]. La peau perd de son élasticité (élastose) et s'atrophie. Elle devient plus vulnérable, la guérison des plaies

se fait plus lentement, la fonction de barrière est réduite et la perte hydrique transépidermique augmente.

Il existe de grandes variations interindividuelles dans l'ampleur du vieillissement extrinsèque. Celui-ci n'est pas uniquement imputable aux différentes habitudes d'exposition au soleil, mais aussi à une grande variabilité de la capacité à prévenir et/ou réparer les dommages cutanés dus aux rayons UV.

Outre la détérioration des structures cellulaires, les radicaux libres entraînent une dégénérescence et une désorganisation des fibres dermiques et extracellulaires en provoquant une augmentation des concentrations de collagénases, gélatinases et stromélysines.

les ions cuivre (II). Après avoir prouvé son efficacité dans le traitement des plaies [16], ce peptide fut aussitôt utilisé sous sa forme lipophile (palmitoyl oligopeptide, pal-GHK) dans le domaine anti-aging. Son effet positif sur la peau prématurément vieillie a pu être démontré [17].

On distingue deux types de **peptides inhibiteurs**: les inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles (MMP) et les inhibiteurs des neurotransmetteurs.

Le "tissue inhibitor of metalloproteinase-2" (TIMP-2) obtenu par recombinaison génétique et identique à son homologue humain appartient au premier groupe. Les MMP dégradent la

matrice extracellulaire du derme. C'est pourquoi l'activité sensiblement accrue des MMP en cas de peau sénile entraîne une déperdition de collagène. TIMP-2 inhibe toutes les MMP importantes et prévient ainsi la dégradation du collagène et de la matrice dans la peau.

Les peptides inhibiteurs des neurotransmetteurs agissent de la même manière que la toxine botulique. La base rationnelle de leur utilisation en dermatologie réside dans le fait que la formation des rides faciales liée au vieillissement n'est pas seulement due à la dégradation du collagène, mais aussi à une hyperkinésie des muscles de la mimique.

La waglérine, une toxine du venin de serpent, et son peptide biomimétique "dipeptide diamino-butyl benzylamide diacetate", qui bloque les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, sont des exemples de ce groupe de substances [18,19]. L'hexapeptide argiréline possède un mécanisme d'action analogue [20].

Conclusions pour la pratique

Les bases physiologiques et les mécanismes d'action biologiques de principes actifs dermatologiques anti-aging font actuellement l'objet de recherches intensives, ce qui a donné lieu à la découverte de nouvelles substances bioactives telles que les peptides biomimétiques, qui font partie d'une nouvelle génération de produits dermatologiques anti-aging.

Les limites des produits dermatologiques résident souvent dans le fait que quantité de substances actives se révèlent instables dans l'excipient, sont présentes en trop faible concentration ou ne parviennent que difficilement, voire pas du tout, à pénétrer dans le stratum corneum en raison de la taille ou nature de leurs molécules.

Les nouveaux produits se distinguent par une combinaison judicieuse et synergique de leurs principes actifs et par des excipients susceptibles d'améliorer la stabilité et la biodisponibilité des principes actifs (p.ex. microencapsulation par la cyclodextrine). En outre, des systèmes modulaires permettent de tenir compte des particularités physiologiques de la peau (formulations pour le jour, la nuit ou la protection anti-UV).

Bibliographie disponible chez l'éditeur

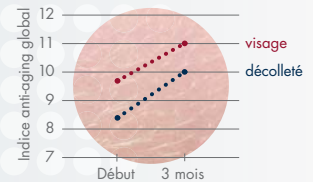
Prof. Dr. med. Ralph M. Trüeb
Dermatologische Klinik,
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich
ralph.trueeb@usz.ch



Formule dermatologique synergique contre le vieillissement de la peau

Les principes actifs dermatologiques brevetés, tels que les peptides, les hyaluronates, le rétinol micro-encapsulé et d'autres vitamines, stimulent la biosynthèse du collagène, réactivent en profondeur le renouvellement de la peau, réparent les altérations cutanées dues aux UV, exercent une action antioxydante contre les radicaux libres et hydratent l'épiderme en permanence.

Ils renforcent le tissu cutané, lissent les ridules et les lignes de la peau et réduisent les taches pigmentaires. La peau devient visiblement plus ferme et prend un teint rayonnant. Une étude clinique* a prouvé l'efficacité des produits. Après trois mois de traitement, l'indice anti-aging global a permis de constater une nette amélioration de l'état de la peau au niveau du visage et du décolleté.



Permamed soutient la Ligue suisse contre le cancer dans son programme de prévention du cancer du sein en lui versant un franc par emballage de Lubex anti-age vendu.

Disponible en pharmacie et droguerie.
www.lubexantiage.ch

Sans conservateurs, sans colorants
* Clinique dermatologique de l'Hôpital Saint Jacques de Besançon, Pr Philippe Humbert, 2008



«Mon petit secret!»

Maria Mettral

Maria Mettral, ambassadrice de Lubex anti-age