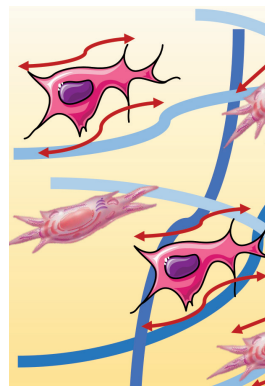


## **Viellissement cutané**

### **Physiopathologie et thérapies innovantes**

**Françoise Boismal<sup>1</sup>, Kevin Serror<sup>2</sup>, Gabor Dobos<sup>1,3</sup>, Elina Zuelgaray<sup>1,3</sup>, Armand Bensussan<sup>1</sup>, Laurence Michel<sup>1,3</sup>**

► Un des enjeux majeurs de ce <sup>xxi</sup><sup>e</sup> siècle est la lutte contre le vieillissement, défini comme un ensemble de mécanismes physiologiques altérant les capacités physiques et intellectuelles de l'organisme. Le vieillissement de la peau n'est qu'un trait visible de ce processus. Il est associé à des défauts de cicatrisation majeurs liés à l'altération des propriétés biomécaniques des cellules cutanées, essentiellement des fibroblastes dermiques. Le système immunitaire, autre composante clé du maintien de l'homéostasie cutanée et du bon déroulement de la cicatrisation des plaies, subit aussi les effets du temps : l'immunosénescence cutanée consécutive limiterait la réponse anti-infectieuse et vaccinale, tout en favorisant un environnement pro-tumoral. Les principales atteintes cutanées dues au vieillissement, que celui-ci soit intrinsèque ou extrinsèque, seront détaillées avant d'énumérer les stratégies anti-âges efficaces pour lutter contre les stigmates dermiques et épidermiques liées à l'âge. ◀



<sup>1</sup>Inserm U976 ; Centre de recherche sur la peau ; hôpital Saint-Louis, Paris, France.  
<sup>2</sup>Service de chirurgie plastique et reconstructrice, hôpital Saint-Louis, Paris, France.  
<sup>3</sup>Service de dermatologie, hôpital Saint Louis, Paris, France.  
[laurence.michel@inserm.fr](mailto:laurence.michel@inserm.fr)

de la peau et des tissus de support. L'épiderme est affiné, le renouvellement cellulaire est diminué : la prolifération kératinocytaire est ralentie. Les jonctions dermo-épidermiques sont fragilisées. Le derme s'atrophie, avec une diminution de la cellularité, de la vascularisation et de la matrice extracellulaire (MEC) (désorganisation, fragmentation et réduction des fibres de collagène). Le tissu adipeux sous-cutané s'atrophie également (par des mécanismes de sénescence, de lipolyse, et de redistribution viscérale), tout comme les masses musculaires qui s'amyotrophient<sup>1</sup>. Ces phénomènes induisent un amincissement global de la peau et un affaiblissement de son support adipo-musculaire, conduisant au relâchement cutané.

La perte de tissu cutané, notamment aux niveaux dermique et hypodermique, favorise l'apparition de signes visibles, tels que les rides. Le vieillissement est aussi associé à des défauts de cicatrisation, responsables de l'apparition de plaies chroniques, d'ulcères, voire d'escarres, et peut également favoriser l'apparition de pathologies cutanées plus sévères.

Nous nous focaliserons dans cette revue sur les propriétés mécaniques des fibroblastes dermiques. Les caractéristiques biologiques des kératinocytes au cours du vieillissement sont abordées par ailleurs dans ce numéro [57] (→).

(→) Voir la Synthèse de J. Rorteau et al., page 1155 de ce numéro

Nous détaillerons également les caractéristiques du système immunitaire, une autre composante clé du maintien de l'homéostasie cutanée et du bon déroulement de la cicatrisation des plaies. Son atteinte au cours du processus de vieillissement, qualifiée d'immu-

Un des enjeux majeurs de ce <sup>xxi</sup><sup>e</sup> siècle est la lutte contre le vieillissement de l'organisme, tout particulièrement celui de la peau, plus visible. L'apparition de rides d'expression, comme celle des cheveux blancs ou des taches brunes, constitue un des premiers signes apparents du vieillissement de l'être humain. Mieux connaître les mécanismes mis en jeu dans ces processus est dès lors nécessaire pour développer des produits efficaces afin d'atténuer les signes visibles de l'âge, un enjeu commercial majeur des laboratoires cosmétiques au vu de l'ampleur du marché.

Le vieillissement cutané est un processus complexe qui n'est pas complètement élucidé à ce jour. Il résulte de nombreuses interactions biologiques, biochimiques et physiques [1] qui induisent des dommages qui vont altérer les fonctions cutanées. Ce processus physiologique multifactoriel atteint les différentes couches

<sup>1</sup> L'amyotrophie est une diminution du volume du muscle.

**Figure 1. Fibroblastes et cicatrisation. A. Les fibroblastes dans la cicatrisation de la peau jeune.** Le processus de cicatrisation physiologique se déroule en trois phases : *inflammation* avec production de cytokines qui activent la différenciation de fibroblastes en myofibroblastes ; *prolifération* fibroblastique avec migration vers le site lésé ; et *remodelage* de la matrice extracellulaire (MEC). Durant la phase de prolifération, un tissu de granulation se forme, avec production de MEC, engendrant un début de *contraction*. La contraction est une partie importante de cette phase de cicatrisation car elle permet la fermeture de la plaie par la traction des bords de la lésion : elle fait alors intervenir des *forces biomécaniques efficaces*. Pour assurer cette dynamique de réparation cutanée, la morphologie en forme de fuseau des fibroblastes peu contractiles, qui n'expriment pas l'actine musculaire  $\alpha$ -lisse ( $\alpha$ -SMA), est conjuguée aux caractéristiques des myofibroblastes, notamment par une adhérence intercellulaire et cellules-matrice très élevée, la présence de jonctions lacunaires, l'expression d' $\alpha$ -SMA et la génération de fibres de stress associées à des protéines contractiles telles que la myosine non musculaire. La polymérisation de l'actine à l'avant de la cellule permet aussi de générer des forces contractiles et d'assurer la migration des fibroblastes. Toutes ces forces générées permettent une traction/contraction et une migration et sont étroitement régulées par le différentiel entre fibroblastes et myofibroblastes de l'expression de l' $\alpha$ -SMA ainsi que des protéines actino-myosiniques régulatrices liées à l'actine. **B. Les fibroblastes dans la cicatrisation de la peau âgée.** Comparée à la peau jeune, la peau âgée présente moins de myofibroblastes activés, moins de prolifération et de migration fibroblastique sur le site lésé. Le remodelage de la MEC en est diminué, les capacités biomécaniques des cellules se trouvant également diminuées par rapport à celles des peaux jeunes.

nosénescence, favorise en effet l'avènement de nombreuses pathologies cutanées associées à l'âge. Nous établissons une liste des principales atteintes cutanées liées à l'âge, en détaillant les stratégies « anti-âge » les plus efficaces pour lutter contre les stigmates dermiques et épidermiques du vieillissement cutané, et des traitements actuellement accessibles en dermatologie/chirurgie afin de limiter le vieillissement cutané.

### Les altérations des propriétés mécaniques des fibroblastes au cours du vieillissement : implication du cytosquelette et conséquences sur la cicatrisation

Les altérations les plus connues dans le derme au cours du vieillissement concernent la diminution des fibres de collagène et d'élastine. Elles sont à l'origine d'une perte globale de formation/production de la matrice extra-cellulaire (MEC) liée à une diminution du nombre de fibroblastes dermiques et à leur perte d'efficacité [2]. En condition physiologique, les fibroblastes assurent le renouvellement de la MEC. En cas de blessure, ils assurent la fermeture de la plaie en migrant vers le site traumatisé et en synthétisant une nouvelle MEC, la contractant et la remodelant progressivement (Figure 1A). Avec l'âge, les fonctions cellulaires de ces fibroblastes sont altérées. Cela conduit progressivement à une diminution du renouvellement de la MEC et, en conséquence, de la fermeture des plaies [3, 4]. Ces cellules peuvent également devenir sénescents [5], ce qui s'accompagne d'une diminution de leurs forces mécaniques.

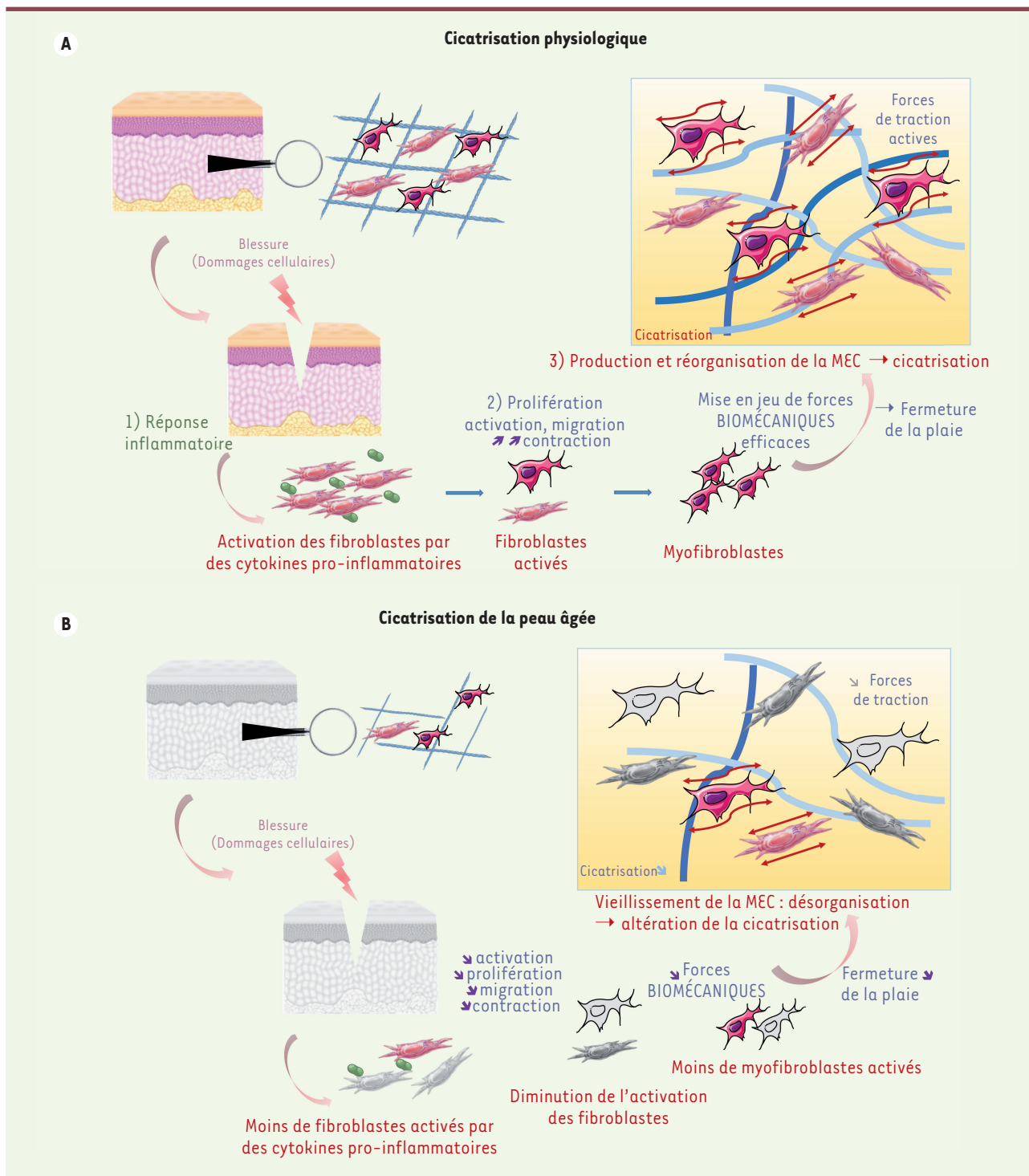
Si de nombreuses études se sont intéressées aux mécanismes biologiques mis en jeu au cours du vieillissement, très peu d'entre elles ont décrit un lien entre vieillissement cutané et altération des propriétés mécaniques, tant au niveau du tissu qu'au niveau cellulaire [6]. Or, les propriétés biomécaniques jouent un rôle clé dans toutes les fonctions cellulaires : c'est en effet l'une des caractéristiques communes des organismes vivants [7], l'exercice de forces mécaniques étant nécessaire pour de nombreux processus impliqués dans la survie des cellules (prolifération, division), pour la contraction ou encore pour le trafic intracellulaire [8]. La réponse du fibroblaste aux modifications de son environnement est décrite sous le nom de mécanosensation [9] et la capacité de la cellule à transmettre cette information, par des

signaux biochimiques, est appelée mécanotransduction [10, 11]. Ce processus de transmission de l'information mécanique est rendu possible grâce à la dynamique du cytosquelette d'actine des cellules [12].

Au cours du vieillissement cutané, la modification de la MEC induit une altération des caractéristiques biomécaniques des tissus conjonctifs [6, 13]. En effet, la MEC, qui joue un rôle clé dans la structure de la peau, participe aussi à sa fonction mécanique, et sa désorganisation favorise une mécanosensation des fibroblastes moins efficace [14-16]. Un « vieillissement moléculaire, cumulatif et souvent irréversible, des protéines de structure » existe [17] (→).

Tout au long de la vie, les protéines de la matrice sont en effet exposées à des réactions délétères qui contribuent, progressivement, à l'altération de leurs propriétés structurales et fonctionnelles, affectant leurs interactions moléculaires et cellulaires. Les protéines de la MEC cutanée jouent un rôle important dans l'architecture tissulaire. Leur vieillissement moléculaire est responsable d'une perte progressive des propriétés mécaniques de la peau. Le collagène devient ainsi plus rigide, sous l'effet de la réaction de glycation, un processus qui réduit également les propriétés élastiques de l'élastine. L'analyse du collagène de type I glyqué, par microscopie électronique, a en effet montré un épaississement et un diamètre irrégulier des fibres de collagène, conduisant à une désorganisation du réseau fibrillaire. La glycation est également responsable d'une diminution des interactions entre collagène et protéoglycanes, autres constituants de la MEC, qui perturbe l'adhérence et la migration des cellules environnantes. Suite à une blessure de la peau âgée, l'altération biomécanique de la MEC va ainsi participer à des anomalies de migration des fibroblastes vers le site de la lésion [18, 19]. Cela

(→) Voir la Synthèse de S. Jaisson et al., m/s n° 2, février 2017, page 176



s'ajoute à la diminution de leur propre capacité migratoire, due à leur vieillissement, limitant ainsi fortement la cicatrisation chez les personnes âgées [13, 20].

Rappelons que pendant le processus de cicatrisation, les fibroblastes interviennent par leurs propriétés de motilité/migration et de traction (Figure 1A). En condition physiologique, ces cellules assurent le renouvellement de la MEC. Leur profil contractile est faible, juste suffisant

pour maintenir l'homéostasie tissulaire, sans contraction majeure [4]. S'il y a blessure, les fibroblastes localisés autour de la lésion se différencient en myofibroblastes, des cellules très contractiles qui expriment l'actine musculaire  $\alpha$ -lisse ( $\alpha$ -SMA). Elles vont produire des quantités abondantes de protéines matricielles [21]. Les fibroblastes plus éloignés de la plaie ne sont pas très

**Figure 2. Immunosénescence et ses conséquences. A. Épuisement des défenses immunitaires avec l'âge.** Comparé au système immunitaire jeune, le système immunitaire âgé est moins efficace : cette immunosénescence diminue les capacités du patient âgé à se défendre contre les agents agresseurs étrangers ou potentiellement dangereux du non-soi, tels que les micro-organismes (bactéries, virus, champignons), les parasites, ou encore les cellules cancéreuses. Cela conduit à une incidence accrue d'infections bactériennes et virales ou encore de cancers et de maladies auto-immunes (adapté de [58]). **B. Vieillesse cutanée.** Des facteurs intrinsèques ou extrinsèques favorisent le vieillissement cutané, caractérisé par une altération de la matrice extracellulaire et une diminution de la réparation des plaies. L'immunosénescence cutanée plus ou moins sévère qui est associée conduit à une diminution de la réponse anti-infectieuse et de la réponse vaccinale ainsi qu'à une altération de la défense anti-tumorale. L'ensemble de ces anomalies favorise l'apparition de plaies chroniques (ulcères, etc.), d'infections sévères, de maladies auto-immunes ou encore de cancers cutanés tels que les carcinomes.

contractiles : ils migrent sur le site, grâce à leurs lamellipodes, pour renouveler le contingent fibroblastique [22]. Les forces de migration et de traction des fibroblastes, plus éloignés de la plaie, et la contraction coordonnée des myofibroblastes, permettent ainsi d'assurer le rapprochement des berges de la plaie et *in fine* sa fermeture efficace [26]. Les forces générées par l'adhérence des fibroblastes à la MEC favorisent leur migration au travers de cette matrice [23, 24]. Ils la déforment, ce qui engendre un stress et des contraintes dans le réseau matriciel [25]. Ils modulent, par mécanosensation, les fonctions cellulaires des cellules adjacentes : les fibroblastes et les cellules immunitaires présentes. Les forces impliquées dans cette déformation matricielle sont nettement supérieures à celles nécessaires pour la migration cellulaire. Elles permettent un réarrangement des fibres de collagènes durant la phase de remodelage du processus cicatriciel.

Avec le vieillissement cutané et les altérations de la MEC qui en résultent, les forces générées par les fibroblastes et les myofibroblastes sont réduites, en partie à cause de la diminution de la mécanotransduction (Figure 1B) [6]. Les fibroblastes génèrent moins de forces et les berges de la plaie ne sont pas refermées efficacement. Les myofibroblastes expriment moins d' $\alpha$ -SMA, mais aussi des fibres de stress altérées, et un cytosquelette plus rigide qui ne leur permet plus d'être actifs [26-28]. La cicatrisation des plaies est ainsi diminuée chez les personnes âgées. Récemment, une analyse transcriptomique, après séquençage d'ARN de cellule unique, a défini quatre sous-populations principales de fibroblastes, avec des localisations spatiales et des caractérisations fonctionnelles différentes, dont la capacité de réparation tissulaire. On distingue ainsi les fibroblastes *sécrétoires-réticulaires*, les fibroblastes *sécrétoires-papillaires*, les fibroblastes *pro-inflammatoires* et les fibroblastes *mésenchymateux* [29]. Cette spatialisation/spécialisation semble diminuer avec l'âge, tout comme la capacité d'interactions de ces cellules avec d'autres cellules cutanées, dont les kératinocytes basaux. Ces travaux ont apporté la preuve d'une spécialisation fonctionnelle des fibroblastes dermiques humains. Ils ont également révélé la perte partielle d'identité cellulaire comme étant une modification importante liée à l'âge. Ces différentes observations peuvent avoir des implications importantes pour mieux traiter le vieillissement du derme, notamment l'altération de la cicatrisation en ciblant les phénotypes fibroblastiques qui y sont associés.

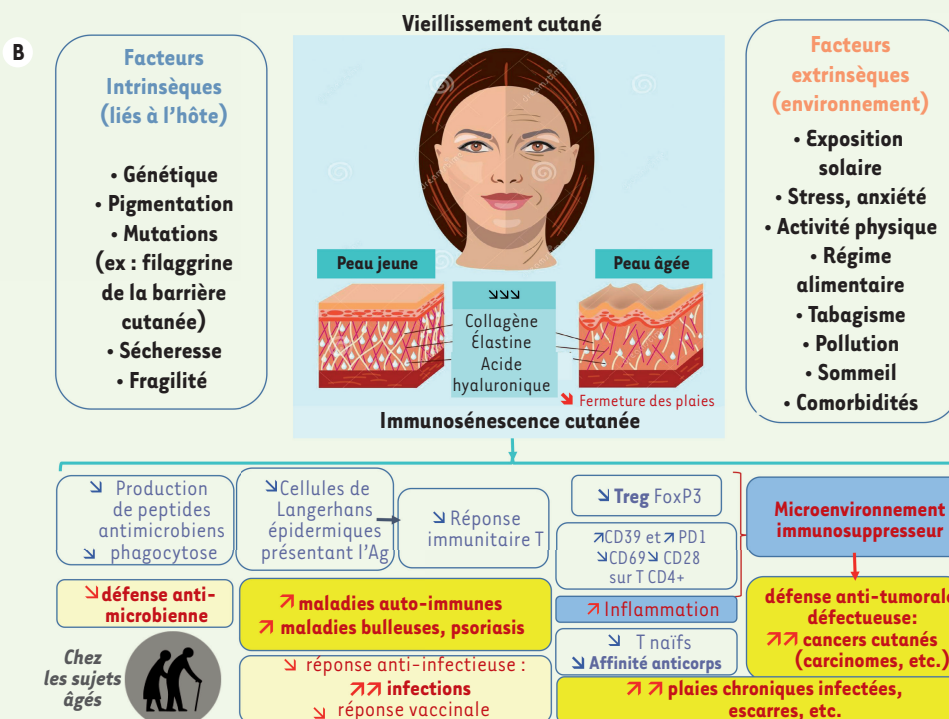
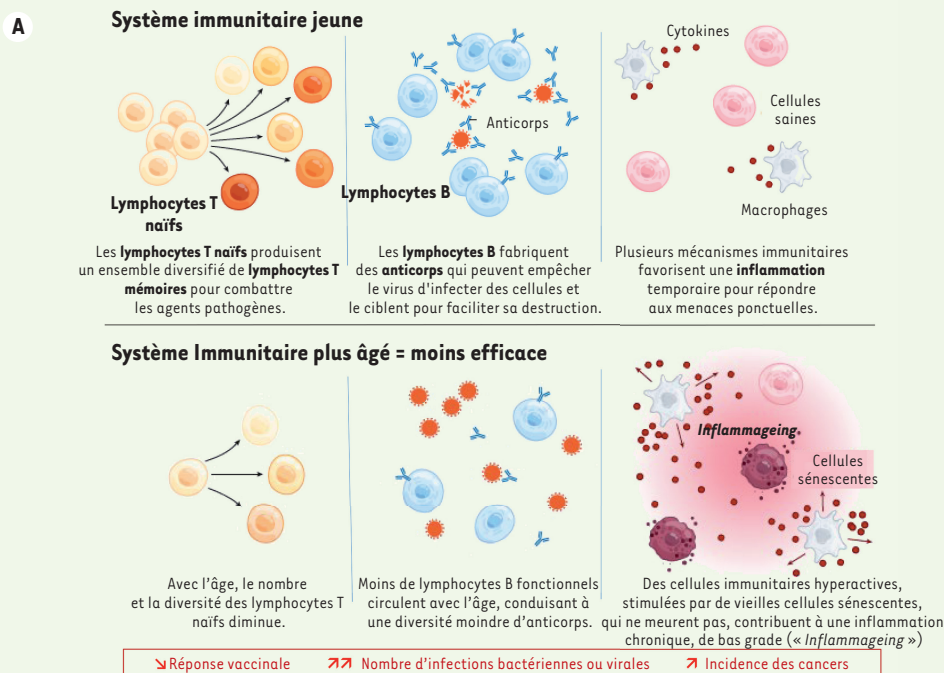
### L'immunosénescence cutanée

Le vieillissement de l'organisme est caractérisé par un déclin des compétences du système immunitaire [30]. Cette altération progressive,

appelée immunosénescence, est associée à une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, décrite sous le nom d'*inflammaging*<sup>2</sup>. Elle survient dans des conditions de multi-morbidité et de facteurs environnementaux potentiellement délétères (événements stressants, infections, etc.), et augmente ainsi le risque de fragilité des personnes âgées. Certaines infections chroniques ou des déficits nutritionnels contribuent au déclin de la réponse immunitaire des personnes âgées. Chez ces sujets, l'immunosénescence est caractérisée par une altération de la réponse immunitaire innée, tout particulièrement de la capacité de défense, notamment vis-à-vis des bactéries, par diminution de l'activité phagocytaire des macrophages. Elle favorise ainsi une augmentation de l'incidence des infections bactériennes ou virales chez ces personnes, mais également un accroissement de certaines pathologies auto-immunes ou de cancers (Figure 2A) [31, 32]. L'immunité adaptative est également altérée chez les personnes âgées, avec une réponse immunitaire qui se révèle moins efficace [31-33].

La peau, aux côtés de la cornée et des différentes muqueuses (respiratoires, gastro-intestinales et génito-urinaires), participe à la première ligne de défense de l'organisme. Elle assure à la fois une barrière physique et une fonction immunitaire efficace. Elle apporte une défense antimicrobienne active par la sécrétion de peptides antimicrobiens (ou défensines) par les kératinocytes de l'épiderme et de substances antimicrobiennes (comme l'acide lactique, ou des acides gras) par les glandes sébacées et sudorales. Différentes cellules immunitaires localisées dans l'épiderme (lymphocytes intra-épithéliaux, cellules de Langerhans présentatrices de l'antigène) et dans le derme (mastocytes, cellules dendritiques myéloïdes/plasmacytoïdes, cellules lymphoïdes innées [*innate lymphoid*

<sup>2</sup> Pour évaluer l'*inflammaging*, la mesure de quinze cytokines pro- (IL[interleukine]-1, -2, -6, -12, -15, -18, -22, -23, TNF- $\alpha$  [tumor necrosis factor- $\alpha$ ], IFN- $\gamma$  [interféron- $\gamma$ ]) et anti-inflammatoires (IL-1Ra, -4, -10, TGF[transforming growth factor]- $\beta$ 1), et la lipoxine A4, dans le sérum des individus, peut permettre de caractériser aisément la réponse inflammatoire du système immunitaire sur une longue période dans la population générale, tout particulièrement chez les personnes âgées.



cells, ou ILC]) assurent en cas d'agression ou de rupture de la barrière cutanée une réponse immunitaire efficace, innée et/ou acquise selon l'agent agresseur.

Avec l'âge, l'immunosénescence cutanée se traduit donc par une réduction de l'efficacité de ces capacités de réponses antimicrobiennes et immunitaires (Figure 2B) [32, 34], avec notamment une

diminution du nombre de cellules de Langerhans<sup>3</sup>, entraînant une présentation antigénique aux lymphocytes T altérée et ainsi une réponse insuffisante. Une

<sup>3</sup> Des cellules spécialisées dans la reconnaissance des antigènes qui sont responsables de la présentation antigénique aux lymphocytes.

augmentation du nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> régulateurs, exprimant FOXP3<sup>+</sup> et une surexpression du marqueur inhibiteur PD-1 (*programmed cell death-1*) à la surface des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ont par ailleurs été rapportées dans la peau des personnes âgées, par rapport aux sujets jeunes, contribuant ainsi à un microenvironnement immunosuppresseur dans la peau mature [32].

Nos travaux ont révélé une augmentation significative de la proportion de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> cutanés avec l'âge, ainsi qu'une diminution du nombre de lymphocytes T naïfs et une augmentation de l'expression de CD39 (*ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1 [ENTPD-1]*) et de PD-1 à la surface des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> cutanés [35]. La surexpression de CD39 par les lymphocytes T résidents cutanés et la diminution du taux de lymphocytes naïfs dans la peau des sujets âgés pourraient contribuer à la déficience des réponses anti-infectieuse et vaccinale chez ces sujets. Quant à la surexpression du signal inhibiteur PD-1 par les lymphocytes T cutanés sénescents, elle pourrait entretenir un microenvironnement immunosuppresseur favorable à une susceptibilité accrue aux infections et à la progression tumorale. Si nous n'observons pas de variation significative du nombre de lymphocytes T $\gamma\delta$  avec l'âge, le nombre d'ILC2 (*innate lymphoid cells type 2*) diminue dans la peau âgée, ce qui pourrait contribuer à une fréquence réduite des réactions allergiques chez les personnes âgées.

### Caractéristiques cliniques du vieillissement intrinsèque et extrinsèque : les principales maladies associées à l'âge

Le vieillissement de la population est un élément majeur de la démographie actuelle, avec une proportion de sujets âgés de plus de 65 ans en constante augmentation dans les pays occidentaux. Actuellement, plus de 15 % de la population générale en France est vieillissante [36]. Les modifications et la détérioration des fonctionnalités de la peau commencent très tôt, dès l'âge adulte. Elles dépendent de facteurs intrinsèques, dont des facteurs génétiques [37], parmi lesquels le taux d'expression des pigments cutanés, les mutations qui favorisent certaines maladies ou certains processus néoplasiques, les instabilités ou les polymorphismes génomiques, mais aussi des différences hormonales liées au sexe (Tableau 1). En tant qu'organe barrière exposé aux facteurs environnementaux, la peau subit un vieillissement dit « extrinsèque » qui est lié à de multiples facteurs environnementaux, que l'on identifie désormais sous le terme d'« exposome » [38, 59] (→). Ces facteurs, qui dépendent du comportement individuel, pourraient être des cibles pour la prévention du vieillissement. L'un de ces facteurs environnementaux concerne les rayonnements électromagnétiques, et tout particulièrement les rayons ultra-violet (UV). Ceux-ci peuvent en effet induire des mutations de l'ADN et modifier l'expression de gènes, mais ils stimulent également l'expression des métalloprotéinases (MMP), les enzymes qui dégradent la MEC, et la dégradation du collagène. La lumière visible et les infrarouges, ainsi que la chaleur peuvent également accélérer le vieillissement cutané. S'ajoutent également les effets de la pollution environnementale et du tabagisme. À l'inverse, la nutrition peut jouer un rôle protecteur

dans le vieillissement, si celle-ci est équilibrée, riche en vitamines et en antioxydants. En revanche, une alimentation riche en sucres, ou une hydratation insuffisante, favorise la glycation et la perte de collagène [39, 40]. Les facteurs psychologiques, le stress et le manque de sommeil accélèrent également le vieillissement cutané. À l'inverse, diminuer ses apports énergétiques sur la journée, par exemple en sautant un repas (jeûne intermittent) ou en mangeant moins à chaque repas (avec une diminution de 20 % de calories), semble contribuer à augmenter l'espérance de vie et maintient l'apparence cutanée. Cet effet de la restriction calorique sur la longévité pourrait être dû notamment à la diminution du stress oxydant, au maintien de l'intégrité des membranes cellulaires, à l'activation du gène *SIRT1* (codant la sirtuine 1), et l'activation de l'autophagie. Complexe, le vieillissement cutané présente une multitude de signes cliniques [41]. Les rides et les cheveux blancs ont été longtemps considérés comme des signes majeurs, mais les modifications du relief cutané sont désormais prises en compte, tout comme les changements de pigmentation, notamment la dépigmentation observée avec l'âge dans la peau des personnes asiatiques, ou l'apparition de taches sur les peaux claires, dans les zones protégées des rayons UV ou celles qui sont exposées [42]. Ces changements, visibles dans l'épiderme, sont accompagnés d'altérations qui touchent des couches plus profondes de la peau, notamment le réseau de collagène, et d'une atrophie musculaire et de la perte de matière grasse sous-cutanée [43], l'ensemble concourant à son affaissement. Le fonctionnement de la barrière cutanée se détériore également, sans influence des rayons UV [44]. Dans les zones photo-protégées, l'analyse des signes cliniques du vieillissement cutané montre que le temps en est le principal responsable. Néanmoins, les facteurs environnementaux se révèlent avoir une influence cruciale dans l'apparition et l'aspect des rides, l'affaissement du tissu cutané et les troubles pigmentaires, de même que l'apparition de kératoses actiniques<sup>4</sup> et de carcinomes cutanés plus ou moins invasifs, ou encore de lentigines solaires<sup>5</sup> [44]. Récemment, deux formes cliniques différentes de vieillissement cutané ont été décrites : la forme hypertrophique, avec des rides importantes, une couleur plutôt grisâtre et une perte d'élasticité et moins de risque d'apparition des cancers cutanés et la forme atrophique caractérisée par moins de rides, plus

<sup>4</sup> Marqueurs de surexposition solaire, les kératoses actiniques sont dues à l'exposition solaire intense et prolongée. Elles forment de petites lésions en relief souvent multiples. Dans un certain nombre de cas (5 à 15 %), ces lésions peuvent évoluer avec le temps en carcinome épidermoïde.

<sup>5</sup> Ou taches de vieillesse.

(→) Voir l'Éditorial de B. Jégou, m/s n° 11, novembre 2020, page 959



Intrinsèque	Mixte	Extrinsèque
Rides fines	Perte d'élasticité, affaissement	Rides profondes
Couleur pâle	Hétérogénéité pigmentaire	Couleur jaunâtre
Augmentation du pH	Xérose, prurit	
Hémangiomes	Kératoses séborrhéiques	<i>Elastosis rhomboidalis nuchae</i>
	Rosacée	Télangiectasies, érythème
Alopécie androgénique		
	Hypopigmentation en gouttes	Lentignes solaires
		Maladie de Favre-Racouchot
		Pseudo-cicatrices stellaires
Cicatrisation ralentie		
Ulcères vasculaires		
Décubitus		
Maladies bulleuses		
Mélanome		Kératoses actiniques, carcinomes spinocellulaires, carcinomes basocellulaires
	Infections fongiques, infections bactériennes, autres infections	

**Tableau 1. Signes et symptômes cliniques selon l'origine du vieillissement cutané.**

de télangiectasies<sup>6</sup>, un érythème plus important et une probabilité plus élevée de cancers cutanés [45].

Les effets des facteurs intrinsèques et extrinsèques s'accumulent avec le temps et chacun augmente la probabilité d'apparition de maladies cutanées, certaines étant surtout causées par des facteurs extrinsèques, notamment quand ils s'accumulent, comme les carcinomes cutanés, d'autres étant plus liées aux facteurs intrinsèques et à l'immunosénescence cutanée [46]. Chez les hommes âgés, les carcinomes épithéliaux peuvent ainsi être expliqués par l'alopecie androgénique qui expose le cuir chevelu aux rayons UV, la dépigmentation de la peau à ce niveau la rendant plus sensible à ces rayonnements à l'origine de cancers. La transformation des kératoses actiniques en carcinomes invasifs est aussi favorisée par la détérioration du système immunitaire chez les personnes âgées [47]. La fréquence des ulcères artériels et veineux, augmentée chez ces personnes, peut également être associée à l'accumulation de facteurs de comorbidité, tels que des risques cardiovasculaires (dus au tabagisme, à une artériosclérose ou à une hypercholestérolémie), des insuffisances artérielles ou veineuses (voire mixtes), mais aussi à la diminution de l'activité physique et à l'altération de la réponse immunitaire [48], sans oublier le vieillisse-

ment de la MEC et le ralentissement du processus de cicatrisation. Les plaies chroniques, dues aux maladies bulleuses auto-immunes comme la pemphigoïde bulleuse<sup>7</sup>, peuvent aussi résulter de l'accumulation de ces facteurs. Ces maladies sont observées chez les seniors, non seulement à cause de la perte de l'élasticité de la peau sur les zones de tension, mais aussi à cause du vieillissement du système immunitaire qui perd de son efficacité [49].

La plupart des pathologies cutanées associées à l'âge nécessitent l'intervention du dermatologue [43, 46] et la dermatologie du sujet âgé prend de plus en plus d'importance dans la pratique courante. À ce titre, la demande en dermatologie dans les unités de gériatrie ne cesse de s'accroître. La prévalence des symptômes dermatologiques augmente en effet avec l'âge, avec une fréquence accrue de maladies fréquentes, comme le prurit, les érythèmes fessiers, les plaies chroniques, des infections fongiques ou des lésions psoriasiques, ou

<sup>6</sup> Dilatation anormale de vaisseaux sanguins superficiels.

<sup>7</sup> Dermatose bulleuse auto-immune provoquant des lésions bulleuses prurigineuses généralisées chez le patient âgé.

avec des pathologies spécifiques de l'âge, telles que la pemphigoïde ou des lésions précancéreuses/cancéreuses, incluant les carcinomes et les lymphomes cutanés.

### Les traitements du vieillissement cutané

Le vieillissement de la peau est un processus physiologique multifactoriel qui atteint ses différentes couches et les tissus de support avec, pour conséquence, son amincissement et un affaiblissement de son support adipo-musculaire.

Comment combattre ces signes visibles et ces pathologies liées à l'âge ? Les stratégies « anti-âge » tentent de lutter contre les stigmates dermiques et épidermiques du vieillissement intrinsèque et extrinsèque. Nous présentons ici les différentes approches utilisées pour s'opposer aux signes visibles du temps sur la peau (Figure 3).

#### Les traitements topiques (ou locaux)

Deux types d'agents peuvent être utilisés en topiques : les antioxydants, tels que les vitamines C, B3 et E et les polyphénols, qui améliorent l'élasticité et diminuent les érythèmes et les troubles de pigmentation (taches) ; les régulateurs cellulaires, comme la vitamine A (ou rétinol) et ses dérivés (rétinaldéhyde et trétinoïne), qui stimulent la synthèse de collagène et de fibres élastiques, ont aussi un effet antioxydant et réduisent la synthèse des MMP [50,51].

#### Les traitements systémiques

Les antioxydants (vitamine C et E, superoxyde dismutase, catalase, glutathione peroxydase et coenzyme Q10), administrés *per os*, neutralisent les dérivés réactifs de l'oxygène. Ils diminuent ainsi l'activation des voies impliquant les MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) et donc la synthèse des MMP qui dégradent le collagène [52]. Pour les femmes, un traitement hormonal de la ménopause, comme les stéroïdes sexuels en période pré-ménopausique, a un effet trophique sur la croissance épidermique et l'activité fibroblastique (synthèse de collagène et d'acide hyaluronique). Ces hormones permettent d'obtenir une augmentation de l'épaisseur du derme, en stimulant la prolifération fibroblastique, la synthèse de collagène, et en réduisant la production de MMP [53]. Ces processus ont un effet inverse à ceux que l'on observe lors du vieillissement cutané physiologique.

#### Les traitements invasifs

Les signes du vieillissement se manifestent essentiellement sur des zones qui sont photo-exposées, principalement le visage. Le relâchement du visage est plurifactoriel : relâchement cutané (amincissement et perte d'élasticité dermique), fonte du tissu adipeux sous-jacent, et relâchement musculo-aponévrotique. Le *lifting* (en français, lissage) temporo-jugo-cervical<sup>8</sup>, avec blépharoplastie<sup>9</sup>, permet de traiter le relâchement cutané par redrapage (la peau est tirée en arrière et vers

le haut) et résection de l'excès cutané. Des techniques de plicatures, ou lambeaux de SMAS (système musculo-aponévrotique superficiel), permettent de remettre en tension les tissus sous-cutanés et de relocaliser les volumes au niveau des zones qui se sont affaissées. Des greffes adipeuses traitent également les régions de lipo-atrophie, essentiellement au niveau des sillons nasogéniens et de la région malaire. Ces techniques de lipo-injections ont été proposées également pour les mains où l'amincissement de la peau et des tissus sous-cutanés à la face dorsale est un signe de vieillissement [54].

Le *lifting* ne cible pas la région péri-buccale, ni la qualité du revêtement cutané. Des techniques de dermabrasion (ou *peeling*) chimique (par l'acide trichloroacétique et le phénol) ou par laser (laser CO<sub>2</sub> à 10 600 nm ou laser Erbium : Yag à 2 940nm) ont été décrites pour améliorer le revêtement cutané. L'effet ablatif du laser CO<sub>2</sub> s'accompagne d'un effet thermique important. Le laser Erbium : Yag a une affinité pour l'eau 10 fois supérieure à celle du laser CO<sub>2</sub>, d'où un effet ablatif quasi pur (si on utilise des temps de tir très courts) par vaporisation des tissus. L'effet thermique peut être modulé, en variant le temps de tir<sup>10</sup>. Il existe deux modalités de traitement par laser : en continu, avec un traitement de 100 % de la surface, désormais peu utilisé ; ou en fractionné, au cours duquel seul un pourcentage (variable) de la surface est traité, le faisceau laser étant fragmenté en plusieurs faisceaux microscopiques. Les lasers fractionnés sont actuellement les plus utilisés. Ils permettent une pénétration plus profonde dans les tissus, conduisant à une contraction et un remodelage tissulaire plus importants, ainsi qu'une augmentation de la production de collagène.

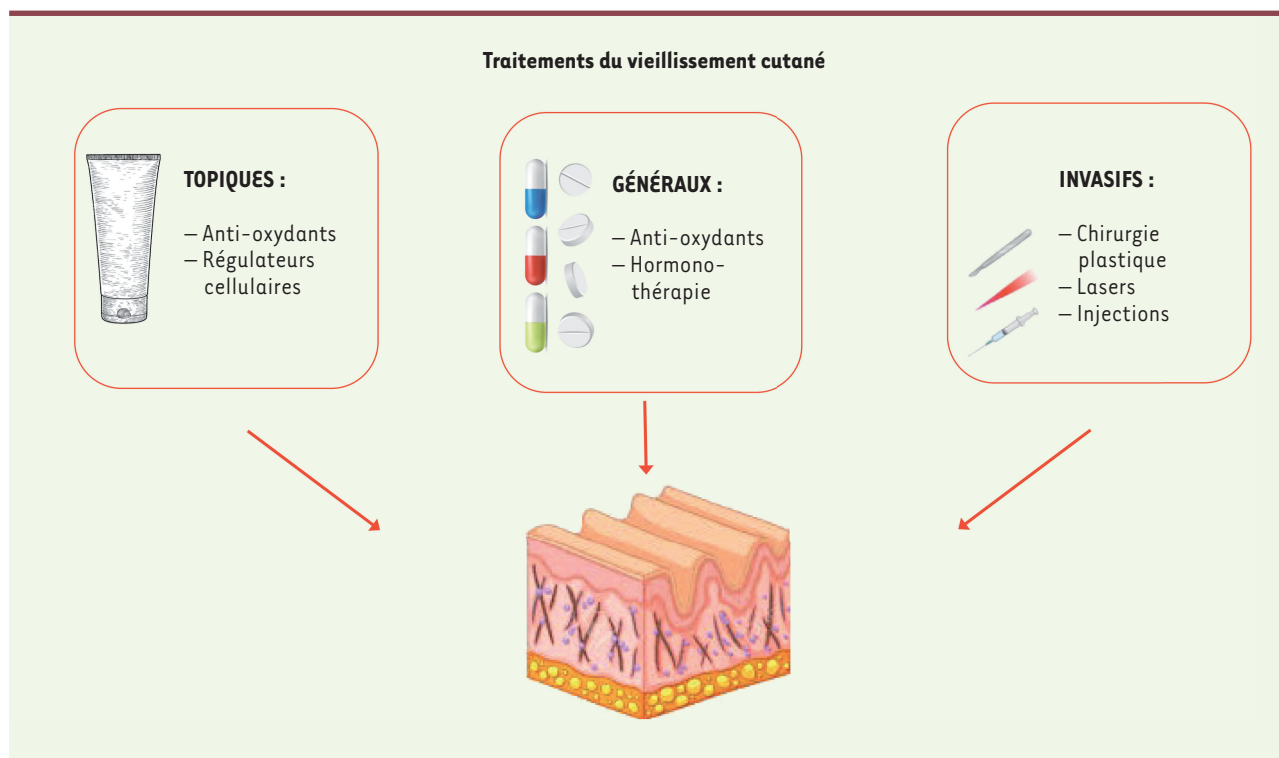
Il existe également des produits qui peuvent être injectés : les produits de comblement, et les modulateurs de la contraction musculaire. L'acide hyaluronique est le produit de comblement hydrophile le plus fréquemment utilisé. Il permet de combler rides et ridules. Il a pour effet d'augmenter l'hydratation et l'activation fibroblastique [55]. Son effet est temporaire (6 mois en moyenne). L'effet « volumateur » sera plus important pour un produit fortement réticulé. Un produit faiblement réticulé sera plus fluide (il sera privilégié pour les lèvres, par exemple). La toxine botulique permet elle, d'atténuer les rides dynamiques secondaires à l'activité excessive des muscles de la mimique : muscle corrugateur au niveau de la glabella (entre les sourcils), muscle orbiculaire de l'œil pour la patte d'oie, muscle frontal. Le plasma

<sup>8</sup> Des tempes, des joues et du cou.

<sup>9</sup> Les blépharoplasties permettent de traiter les signes péri-orbitaires du vieillissement : les poches graisseuses au niveau des paupières inférieures, et l'excès cutané au niveau des paupières supérieures (ou blépharochalasis).

<sup>10</sup> Le temps de tir est la durée pendant laquelle l'énergie est activée.





**Figure 3.** Les principaux traitements actuels du vieillissement cutané.

riche en plaquettes (ou PRP) a aussi été un espoir majeur dans le traitement du vieillissement. Néanmoins, les études permettant de confirmer ses effets sur les cellules cutanées, en particulier sur les fibroblastes, restent limitées. Le PRP aurait un effet modeste sur l'amélioration de la texture de la peau dans le contexte du vieillissement cutané [56].

En conclusion, l'effort des dermatologues, cosmétologues et chirurgiens-plasticiens, associé à l'engagement actif des personnes vieillissantes, devrait permettre d'offrir, un jour, le plus beau vieillissement possible et de répondre au rêve de conserver une très belle apparence. ♦

## SUMMARY

### Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies

One of the major challenges of the 21<sup>st</sup> century is the fight against aging, defined as a set of physiological mechanisms altering the physical and intellectual capacities of human beings. Aging of the skin is only one visible part of this process. It is associated with major healing defects linked in part to the alteration of the biomechanical properties of skin cells, mainly dermal fibroblasts. The immune system, another key component in maintaining skin homeostasis and the efficient healing of wounds, also suffers the effects of time: the consequent skin immunosenescence would limit the anti-infectious and vaccine response, while promoting a pro-tumor environment. The main skin damages due to aging, whether intrinsic or extrinsic, will be detailed before listing the effective anti-aging strategies to combat age-related dermal and epidermal stigmas. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 7124-8.
2. Haydont V, Neiveyans V, Fortunel NO, et al. Transcriptome profiling of human papillary and reticular fibroblasts from adult interfollicular dermis pinpoints the tissue skeleton gene network as a component of skin chrono-ageing. *Mech Ageing Dev* 2019 ; 179 : 60-77.
3. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg* 2004 ; 28 : 321-6.
4. Li B, Wang JHC. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing: force generation and measurement. *J Tissue Viability* 2011 ; 20 : 108-20.
5. Brun C, Jean-Louis F, Oddos T, et al. Phenotypic and functional changes in dermal primary fibroblasts isolated from intrinsically aged human skin. *Exp Dermatol* 2016 ; 25 : 113-9.
6. Phillip JM, Aifuwa I, Walston J, et al. The mechanobiology of aging. *Annu Rev Biomed Eng* 2015 ; 17 : 113-41.
7. Janney PA, Weitz DA. Dealing with mechanics: mechanisms of force transduction in cells. *Trends Biochem Sci* 2004 ; 29 : 364-70.
8. Schulze C, Wetzel F, Kueper T, et al. Stiffening of human skin fibroblasts with age. *Biophys J* 2010 ; 99 : 2434-42.
9. Wang HB, Dembo M, Hanks SK, et al. Focal adhesion kinase is involved in mechanosensing during fibroblast migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 11295-300.
10. Panciera T, Azzolin L, Cordenonsi M, et al. Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017 ; 18 : 758-70.
11. Chandorkar Y, Castro Nava A, Schweizerhof S, et al. Cellular responses to beating hydrogels to investigate mechanotransduction. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 4027.
12. Kuo JC. Mechanotransduction at focal adhesions: integrating cytoskeletal mechanics in migrating cells. *J Cell Mol Med* 2013 ; 17 : 704-12.
13. Cole MA, Quan T, Voorhees JJ, et al. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging. *J Cell Commun Signal.* 2018 ; 12 : 35-43.

## RÉFÉRENCES

14. Park D, Wershof E, Boeing S, et al. Extracellular matrix anisotropy is determined by TFAP2C-dependent regulation of cell collisions. *Nat Mater* 2020 ; 19 :227-38.
15. Jin T, Li L, Siow RC, et al. Collagen matrix stiffness influences fibroblast contraction force. *Biomed Phys Eng Express* 2016 ; 2 : 047002.
16. Ozcelikkale A, Dutton JC, Grinnell F, et al. Effects of dynamic matrix remodelling on en masse migration of fibroblasts on collagen matrices. *JR Soc Interface* 2017 ; 14 : 20170287.
17. Jaisson S, Desmons A, Gorisse L, et al. Vieillesse moléculaire des protéines : quel rôle en physiopathologie ? *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 176-82.
18. Achterberg VF, Buscemi L, Diekmann H, et al. The nano-scale mechanical properties of the extracellular matrix regulate dermal fibroblast function. *J Invest Dermatol* 2014 ; 134 : 1862-72.
19. Qin Z, Fisher GJ, Voorhees JJ, et al. Actin cytoskeleton assembly regulates collagen production via TGF- $\beta$  type II receptor in human skin fibroblasts. *J Cell Mol Med* 2018 ; 22 : 4085-96.
20. Reed MJ, Ferara NS, Vernon RBB. Impaired migration, integrin function, and actin cytoskeletal organization in dermal fibroblasts from a subset of aged human donors. *Mech Ageing Dev* 2001 ; 122 : 1203-20.
21. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002 ; 3 : 349-63.
22. Sandbo N, Dulin N. Actin cytoskeleton in myofibroblast differentiation: ultrastructure defining form and driving function. *Transl Res* 2011 ; 158 : 181-96.
23. Benigno KA, Dembo M, Kaverina I, et al. Nascent focal adhesions are responsible for the generation of strong propulsive forces in migrating fibroblasts. *J Cell Biol* 2001 ; 153 : 881-8.
24. De Pascalis C, Etienne-Manneville S. Single and collective cell migration: the mechanics of adhesions. *Mol Biol Cell* 2017 ; 28 : 1833-46.
25. Yamada KM, Sixt M. Mechanisms of 3D cell migration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019 ; 20 : 738-52.
26. Abreu-Blanco MT, Watts JJ, Verboon JM, et al. Cytoskeleton responses in wound repair. *Cell Mol Life Sci* 2012 ; 69 : 2469-83.
27. Braverman IM, Fonferko E. Studies in cutaneous aging. I. The elastic fiber network. *J Invest Dermatol* 1982 ; 78 : 434-43.
28. Pellegrin S, Mellor H. Actin stress fibres. *J Cell Sci* 2017 ; 120 : 3491-9.
29. Solé-Boldo L, Raddatz G, Schütz S, et al. Single-cell transcriptomes of the human skin reveal age-related loss of fibroblast priming *Commun Biol* 2020 ; 3 : 188.
30. Vallet H, Fali T, Sauce D. Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique. *Rev Med Interne* 2019 ; 40 : 105-111.
31. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol* 2013 ; 14 : 428-36.
32. Vukmanovic-Stejić M, Sandhu D, Seidel JA, et al. The characterization of varicella zoster virus-specific t cells in skin and blood during aging. *J Invest Dermatol* 2015 ; 135 : 1752-62.
33. Jagger A, Shimozima Y, Goronzy JJ, et al. Regulatory T cells and the immune aging process: a mini-review. *Gerontology* 2014 ; 60 : 130-7.
34. Smithey MJ, Uhrlaub JL, Li G, et al. Lost in translation: mice, men and cutaneous immunity in old age. *Biogerontology* 2015 ; 16 : 203-8.
35. Zuelgaray E, Boccara D, Ly Ka So S, et al. Increased expression of PD1 and CD39 on CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> skin T cells in the elderly. *Exp Dermatol* 2019 ; 28 : 80-2.
36. WHO. *World health statistics 2020. monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Geneva : World Health Organization, 2020 ; Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
37. Vierkötter A, Ranft U, Krämer U, et al. The SCINEXA: a novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci* 2009 ; 53 :207-11.
38. Krutmann J, Passeron T, Gilaberte Y, et al. Photoprotection of the future: challenges and opportunities. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020 ; 34 : 447-54.
39. Fournet M, Bonté F, Desmoulière A. Glycation damage: a possible hub for major pathophysiological disorders and aging. *Ageing Disease* 2018 ; 9 : 880-900.
40. Akdeniz M, Boeing H, Müller-Werdan U, et al. Effect of fluid intake on hydration status and skin barrier characteristics in geriatric patients: an explorative study. *Skin Pharmacol Physiol* 2018 ; 31 : 155-62.
41. Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, et al. Evaluation of skin ageing: a systematic review of clinical scales. *Br J Dermatol* 2015 ; 172 : 1249-61.
42. Dobos G, Trojahn C, Lichterfeld A, et al. Quantifying dyspigmentation in facial skin ageing: an explorative study. *Int J Cosmet Sci* 2015 ; 37 : 542-9
43. Beylot C. Vieillesse cutanée. Vieillesse faciale globale : orientation thérapeutique. *Ann Dermatol Venerol* 2019 ; 146 : 41-74.
44. Trojahn C, Dobos G, Lichterfeld A, et al. Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *Biomed Res Int* 2015 ; 2015 : 318586.
45. Ayer J, Ahmed A, Duncan-Parry E, et al. A photometric scale for the assessment of atrophic facial photodamage. *Br J Dermatol* 2018 ; 178 : 1190-5.
46. Laughter MR, Maymone MBC, Karimkhani C, et al. The burden of skin and subcutaneous diseases in the United States from 1990 to 2017. *JAMA Dermatol* 2020 ; 156 : 1-8.
47. Grandahl K, Olsen J, Friis KBE, et al. Photoaging and actinic keratosis in Danish outdoor and indoor workers. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2019 ; 35 : 201-7.
48. Dean SM. Cutaneous manifestations of chronic vascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2018 ; 60 : 567-79.
49. Yang M, Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. The pathogenesis of bullous skin diseases. *J Transl Autoimmun* 2019 ; 2 : 100014.
50. Zouboulis CC, Gancevienne R, Aikaerini IL, et al. Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. *Clin Dermatol* 2019 ; 37 : 365-7.
51. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, et al. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol* 2012 ; 4 : 308-19.
52. Zhang S, Duan E. Fighting against skin aging: the way from bench to bedside. *Cell Transplant* 2018 ; 27 : 729-38.
53. Remoué N, Molinari J, Andres E, et al. Development of an in vitro model of menopause using primary human dermal fibroblasts. *Int J Cosmet Sci* 2013 ; 35 : 546-54.
54. Yun-Nan L, Shu-Hung H, Tsung-Ying L, et al. Micro-autologous fat transplantation for rejuvenation of the dorsal surface of the aging hand. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018 ; 71 : 573-84.
55. Yoneda M, Shimizu S, Nishi Y, et al. Hyaluronic acid-dependent change in the extracellular matrix of mouse dermal fibroblasts that is conducive to cell proliferation. *J Cell Sci* 1988 ; 90 : 275-86.
56. Maisel-Campbell AL, Ismail A, Reynolds KA, et al. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging. *Arch Dermatol Res* 2020 ; 312 : 301-15.
57. Rorteau J, Chevalier FP, Fromy B, Lamartine J. Vieillesse et intégrité de la peau, de la biologie cutanée aux stratégies anti-âge. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 1155-62.
58. Willyard C. How anti-ageing drugs could boost COVID vaccines in older people. *Nature* 2020 ; 586 : 352-4.
59. Jégou B. Le paradigme de l'exposome : définition, contexte et perspective. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 959-60.

TIRÉS À PART

L. Michel

### LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.



FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ

