



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES THÈSE

2016

Thèse n°52

THÈSE

Pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2016

par

Mlle Elma DZEMAILI

Née le 9 juin 1988

À Saint-Etienne (42)

LE PHOTOVIEILLISSEMENT :

Aspects cliniques, mécanismes biologiques mis en jeu et transmission du message
scientifique à travers la construction d'un outil pédagogique :
le poster scientifique

JURY

Mme BOLZINGER Marie-Alexandrine, Professeur

Mme BRIANÇON Stéphanie, Professeur

Mme SOURAUD Armelle, Docteur en Pharmacie

- Président de l'Université M. Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOUGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTT

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHEMIE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE – COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMD-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)

Madame Evelyne CHANUT (MCU) Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)

Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)

Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)

Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr) Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)

Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr) Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BO ZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)

Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85^{ème} section)

Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)

Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER,

Je vous adresse de chaleureux remerciements pour votre attention de tout instant sur mes travaux et pour vos conseils avisés qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de cette thèse et de manière plus large de mon insertion dans le milieu professionnel. Veuillez trouver le témoignage de mon profond respect et de ma vive reconnaissance.

A Madame Stéphanie BRIANÇON,

Vous me faites l'honneur de faire partie du jury de cette thèse et de juger mon travail. Merci pour votre intérêt et le temps que vous y avez consacré.

A Madame Armelle SOURAUD,

C'est pour moi un réel honneur de t'avoir dans mon jury de thèse. Je ne te remercierai jamais assez pour ta confiance et ton soutien sans faille. C'est une chance d'avoir croisé ton chemin.

A mes parents,

Babi, Maman, les mots me manquent ... L'amour et l'estime que j'ai pour vous dépassent tout ce que l'on peut imaginer.

A mes sœurs et mon frère,

Emine, Lazom, Laura, je n'ai pas besoin de vous le dire ... je ne saurais qualifier l'amour que je vous porte.

A mon beau-frère Ahmed, mes nièces, Lina et Emma

à qui je porte tout mon amour.

A mes grands-parents,

Mami, Papi, Lazime, Sulejman, présents à chaque instant dans mon cœur.

A ma famille albanaise,
témoins de mes origines dont je suis fière.

A la famille de benoit,
pour votre soutien.

A mes amies d'enfance et de longue date,
Charlotte, Sophie, ni le temps, ni la distance ne pourront nous séparer.

A mes amies qui me sont chères,
Ariane, Audrey, Fatou.

A mes amis de l'IPL,
Péroline, Lucie, Clotilde, Camille, PA, Justine.

A tous mes autres amis,

A Benoit,
ma plus belle rencontre.

Et pour terminer, merci à toutes les personnes qui ont contribué à la finalisation de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	10
TABLE DES MATIERES.....	12
TABLE DES ILLUSTRATIONS	14
INTRODUCTION : ÉVOLUTION DES COMPORTEMENTS ET HABITUDES FACE AU SOLEIL.....	16
PARTIE 1 : RAYONNEMENT SOLAIRE ET PEAU	24
1. Le rayonnement solaire	24
1.1. Le spectre solaire	24
1.2. Le rayonnement reçu.....	25
1.2.1. Ozone	25
1.2.2. Angle zénithal solaire.....	27
1.2.3. Latitude	27
1.2.4. Altitude	28
1.2.5. Albédo.....	28
1.2.6. Aérosols	28
1.2.7. Nébulosité	29
2. Pénétration du rayonnement solaire dans la peau	29
3. Réflexion	29
4. Absorption	30
PARTIE 2 : LE PHOTOVIEILLISSEMENT.....	31
1. Caractéristiques cliniques du photovieillissement.....	31
2. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le photovieillissement dans le cas d'une exposition aux ultra-violets	37
2.1. Altération directe de l'ADN cellulaire	37
2.2. Altération indirecte via les formes actives de l'oxygène.....	39
2.2.1. Altérations protéiques.....	40
2.2.1.1. Via la mise en jeu de facteurs de transcription.....	40
2.2.1.1.1. Facteurs de transcription de type AP-1.....	40
2.2.1.1.1.1. Cas des metallo-proteinases matricielles (MMP)	44

2.2.1.1.1.2. Cas des cathepsines k.....	50
2.2.1.1.2. Facteurs de transcription de type NF-kB	51
2.2.1.1.2.1. Cas des interferon- γ (IFN- γ)	52
2.2.1.1.3. Facteurs de transcription indéfinis.....	53
2.2.1.1.3.1. Cas de la stratifine.....	53
2.2.1.1.3.2. Cas de la ferritine, tenascine et des lysozymes	54
2.2.1.1.3.3. Cas des récepteurs membranaires Endo180.....	55
2.2.1.1.3.4. Cas des leptines et adiponectines.....	56
2.2.1.1.3.5. Cas de la progerine	57
2.2.1.1.3.6. Cas des sirtuines de type 4 (SIRT4)	58
2.2.1.1.3.7. Cas des granzymes B	60
2.2.1.2. Via un mécanisme oxydatif	61
2.2.1.2.1. Cas des MMP	62
2.2.1.2.2. Cas de l'élastine.....	62
2.2.1.2.3. Cas des fibroblastes.....	64
2.2.2. Altérations lipidiques	66
2.2.2.1. Cas des lipides du stratum corneum	66
2.2.3. Altérations mitochondriales	68
2.2.3.1. Via l'ADN mitochondrial.....	68
2.2.3.2. Via la production de monoxyde d'azote	69
2.2.3.3. Via l'altération de la balance NAD ⁺ / Nicotinamide.....	69
2.2.3.4. Facteur favorisant	71
3. Les mécanismes impliqués dans le photovieillissement dans le cas d'une exposition aux rayonnements infra-rouges	73
4. Les mécanismes impliqués dans le photovieillissement dans le cas d'une exposition aux rayonnements visibles	80
PARTIE 3 : POSTER SCIENTIFIQUE.....	82
CONCLUSION	83
BIBLIOGRAPHIE.....	85

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : PHOTOTYPES CUTANES	20
FIGURE 2 : CHRONOLOGIE DE LA PHOTOPROTECTION.....	23
FIGURE 3 : LE SPECTRE ELECTROMAGNETIQUE	24
FIGURE 4 : ABSORPTION DU RAYONNEMENT SOLAIRE	26
FIGURE 5 : PENETRATION DU RAYONNEMENT SOLAIRE DANS LA PEAU EN FONCTION DE LA LONGUEUR D'ONDE CHEZ UN SUJET A PEAU BLANCHE	30
FIGURE 6 : MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT CUTANE INTRINSEQUE ET CONSEQUENCES CLINIQUES ET FONCTIONNELLES	35
FIGURE 7 : MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DU PHOTOVIEILLISSEMENT CUTANE ET CONSEQUENCES CLINIQUES ET FONCTIONNELLES	37
FIGURE 8 : ACTIVATION DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION AP-1.....	42
FIGURE 9 : LES TYPES DE MMP ET LEURS CIBLES	45
FIGURE 10 : OBSERVATION DE L'INDUCTION D'UNE PIGMENTATION CUTANEE, DE L'EXPRESSION DE METALLO-PROTEINASES ET DE SUPPRESSION DE PRO-COLLAGENE DE FAÇON DOSE – DEPENDANTE SUITE A DES EXPOSITIONS DE LA PEAU HUMAINE A DES DOSES CROISSANTES DE UVA1	47
FIGURE 11 : OBSERVATION DE L'INDUCTION D'UNE PIGMENTATION CUTANEE ET DE L'EXPRESSION DE METALLO-PROTEINASES SUITE A DES EXPOSITIONS LA PEAU HUMAINE A DES DOSES REPETEES DE UVA1	48
FIGURE 12 : OBSERVATION (A) DE L'INDUCTION DE L'EXPRESSION DE MMP-12 (PAR IMMUNOFLUORESCENCE, ALEXAFLUOR 555) ET (B) DE L'ACTIVITE ENZYMATIQUE (PAR FLUORESCENCE) SUITE A UNE EXPOSITION AUX UVA1 ET AUX UVB. PAS DE PRECISIONS CONCERNANT LE TYPE DE CULTURE.	49
FIGURE 13 : INDUCTION DE L 'EXPRESSION DE CATK SUITE A UNE EXPOSITION UVA.....	50
FIGURE 14 : ACTIVATION DES FACTEURS PRO-INFLAMMATOIRES SUITE A UNE EXPOSITION UV ...	51
FIGURE 15 : VARIATIONS DE L'EXPRESSION DE MOLECULES INFLAMMATOIRES SUITE A UNE EXPOSITION UV	52
FIGURE 16 : ALTERATIONS DE L'EXPRESSION DE PROTEINES EPIDERMiques ET DERMiques SUITE A UNE EXPOSITION UVA.....	55
FIGURE 17 : OBSERVATION PAR IMMUNOCYTOCHIMIE DE L'INDUCTION DE PROGERINE (DANS LES NOYAUX DE FIBROBLASTES) A LA SUITE D'UNE EXPOSITION AUX UVA	57

FIGURE 18 : INDUCTION DU SYNDROME HUTCHISON-GILFORD (HGPS) SUITE A DES EXPOSITIONS REPETEES AUX UVA	58
FIGURE 19 : TAUX DE MIR-15B, CHEZ DES SUJETS AGES DE 60-66 ANS	59
FIGURE 20 : MECANISME D'ACTION POTENTIEL DE GZMB DANS LE CAS D'UNE PEAU EXPOSEE AUX UV	61
FIGURE 21 : OBSERVATION EN MICROSCOPIE CONFOCALE ET IMMUNOFLUORESCENCE DES MODIFICATIONS DE L'ELASTINE PAR LE 4-HYDROXYNONENAL.....	64
FIGURE 22 : CHANGEMENTS BIOLOGIQUES (INDUCTION DE STRESS OXYDATIF, ALTERATIONS DE FIBROBLASTES, MORT DES FIBROBLASTES) OBSERVES IN VITRO DANS UN MODELE RECONSTRUIT AVANT ET APRES UNE EXPOSITION AUX UVA	65
FIGURE 23 : FORCE DE FRACTURE DU STRATUM CORNEUM D'ECHANTILLONS EXPOSES A DES DOSAGES CROISSANTS D'UVB (0,160 ET 800 J/CM ²)	67
FIGURE 24 : INFLUENCE D'ACIDES GRAS TRANS N-3, N-6 SUR DEUX GENERATIONS DE RATS SUPPLEMENTES AVEC DE L'HUILE DE SOJA –CONTROLE (C-SO), DE L'HUILE DE POISSON (FO) OU DE LA GRAISSE VEGETALE HYDROGENEE (RPLP) SUR L'INTEGRITE MITOCHONDRIALE ..	71
FIGURE 25 : INFLUENCE D'ACIDES GRAS TRANS N-3, N-6 SUR DEUX GENERATIONS DE RATS SUPPLEMENTES AVEC DE L'HUILE DE SOJA –CONTROLE (C-SO), DE L'HUILE DE POISSON (FO) OU DE LA GRAISSE VEGETALE HYDROGENEE (RPLP) SUR LES RIDES	72
FIGURE 26 : SIGNALISATION RETROGRADE INDUITE PAR LES RAYONS INFRAROUGES A	75
FIGURE 27 : ACTIVATION DU CANAL IONIQUE TRPV1 PAR LES IR ET LA CHALEUR DANS LA PEAU	78
FIGURE 28 : STIMULATION DE LA SYNTHESE DE CATHEPSINE G SUITE A UNE EXPOSITION IR.....	79

INTRODUCTION : ÉVOLUTION DES COMPORTEMENTS ET HABITUDES FACE AU SOLEIL

Autrefois, la mode incitait à garder un teint clair, en particulier dans les classes sociales élevées. Les personnes protégeaient leur peau du soleil, en utilisant par exemple des ombrelles ou de larges chapeaux. Déjà dans l'Antiquité, les Égyptiens utilisaient à cet effet des écrans physiques constitués de boues inorganiques et de poudres minérales, alors que les Grecs appliquaient un mélange d'huile et de sable sur leur peau. Mais dès la fin du 19^{ème} siècle, les gens commencent à s'exposer de plus en plus fréquemment au soleil pour des activités récréatives telles que des activités sportives en plein air (Albert, 2002).

Dans les années 1910, le bronzage et même les coups de soleil sont de plus en plus considérés comme le signe d'une bonne santé car ils reflètent une exposition au soleil et au « grand air ». Mais cette tendance à rechercher l'exposition au soleil reste encore limitée. Les effets positifs du rayonnement UV sur la santé ont mené à l'apparition des photothérapies utilisant ces longueurs d'onde. En 1903, Finsen a obtenu le prix Nobel de médecine pour ses travaux sur la photothérapie utilisant le rayonnement UV contre la tuberculose cutanée. Dans les années 1920, on fait le lien entre l'exposition aux rayonnements de longueurs d'onde inférieures à 313 nm, correspondant aux longueurs d'onde les plus courtes du rayonnement ultraviolet (UV), et une protection contre le rachitisme. Des traitements sont alors développés. Ils consistent à exposer les enfants au soleil ou à des lampes émettant un rayonnement UV (Albert, 2003). L'exposition à ces longueurs d'onde est vue comme

une forme de médecine préventive et les autorités de santé publique recommandent d'augmenter l'exposition solaire. L'exposition au rayonnement ultraviolet solaire et artificiel est de plus en plus utilisée comme prophylaxie et photothérapie, et les bains de soleil deviennent fréquents.

Dès les années 1890, on suspecte des effets néfastes sur la santé. Le dermatologue français William Dubreuilh montre en 1907 que les kératoses précancéreuses et les cancers de la peau sont fréquents chez les personnes travaillant en extérieur, et sur les parties du corps exposées au soleil, suggérant qu'ils seraient liés à une exposition professionnelle (Albert, 2002), mais ces travaux passent inaperçus à l'époque. En 1918, un premier lien entre l'exposition au soleil et le développement de cancers était établi par Norman Paul, de Sydney en Australie. Quelques années plus tard, 1922, deux allemands, Karl Eilham Hausser et Wilhelm Vahle, émettaient l'idée que le rayonnement ultraviolet de type B (UVB) (280-315 nm) était responsable des coups de soleil. De son côté, le dermatologue Paul Gerson Unna à Hambourg fait le lien entre des lésions précancéreuses et une exposition au soleil sur le long terme. À cette époque, on a conclu que les brûlures causées par les rayons UVB étaient seules à l'origine du développement des cancers induits par le soleil et, en conséquence, l'exposition aux autres longueurs d'onde était considérée inoffensive.

A l'issue de la première guerre mondiale, les femmes se libèrent et commencent à avoir de plus en plus d'occupations en extérieur (sport, balades,...). A la fin des années 1920, le bronzage est à la mode et les magazines l'encouragent pour améliorer la santé et l'apparence. En 1932, les services de santé publique des Etats-Unis commencent à encourager une attention particulière vis-à-vis de la

surexposition au soleil et déconseillent l'exposition aux heures les plus ensoleillées de la journée en été.

Cette période coïncide avec la commercialisation (1936) de la toute première formulation visant à bloquer spécifiquement l'effet néfaste des UVB sur la peau : « Ambre Solaire », inventée par Eugène Schueller, le fondateur de l'Oréal (Dupont, 2013). Le nom du produit reflétait la pensée de Schueller voulant qu'il soit possible d'obtenir un bronzage sans coup de soleil. Ce type de perception a mené à la « période sombre » des habitudes de bronzage, alors que l'on valorisait un « hâle santé », que les produits étaient étiquetés « lotions bronzantes » et que les gens « travaillaient » leur bronzage en s'allongeant immobiles pendant des heures au soleil (Martin, 2009).

Et c'est dans les années 1940 et 1950 que l'on mène les premières études épidémiologiques sur le rôle de l'exposition solaire dans l'étiologie des cancers cutanés. Bien que les messages de prévention sur la dangerosité du rayonnement UV du soleil soient généralement bien assimilés, les gens continuent encore de s'exposer (Albert, 2003).

Dans les années 60, Franz Greiter, de Suisse, introduisait le concept de facteur de protection solaire (FPS), en développant une méthode de mesure de l'efficacité d'un écran solaire à supprimer les brûlures cutanées durant une exposition au soleil (principalement causées par les rayons UVB). Selon ce concept, un écran solaire de FPS 15 permettrait à un individu de s'exposer à 15 fois plus de radiation UV qu'il ne lui serait normalement possible sans développer un coup de soleil. À la fin des années

60, il est devenu évident qu'une exposition soutenue aux radiations UV affectait la peau de multiple façons et non pas seulement en provoquant coups de soleil et cancer. À cette époque, il a été démontré que les UVB causaient des changements structurels qui précipitaient le vieillissement naturel de la peau. De plus, dans les années 70, le rayonnement UVA, jusque-là considéré plutôt inoffensif, a aussi été lié au vieillissement cutané. Face à cette double menace de vieillissement et cancer cutanés, le comportement des consommateurs s'est progressivement mis à changer. Dans les années 80, en réponse à cette évolution, l'étiquetage des produits solaires a été modifié, passant de « lotion solaire » à « écran solaire », et les compagnies ont alors commencé à mettre sur le marché des produits offrant la double protection UVB/UVA.

Pour définir les personnes à risque, Fitzpatrick met en place en 1973 une classification des types de peau en fonction de la réaction au soleil. Le phototype I regroupe ceux qui « brûlent mais ne bronzent pas », le phototype II ceux qui « brûlent toujours et bronzent avec difficulté », le phototype III ceux qui « brûlent mais bronzent bien », le phototype IV ceux qui « bronzent sans jamais brûler », le phototype V regroupe les asiatiques mats et les méditerranéens et le phototype VI les noirs d'Afrique et d'Amérique, les aborigènes australiens et les indiens du sud de l'Inde.

Phototype	Couleur de la peau, des cheveux et des yeux	Réaction su soleil
I	Peau très claire Tache de rousseur au soleil Cheveux châtain ou blonds Yeux clairs	Ne bronze pas Coups de soleil systématiques
II	Peau claire Cheveux châtain ou blonds	Bronze difficilement Coups de soleil fréquents
III	Peau mate Cheveux châtain ou blonds	Bronze progressivement Coups de soleil occasionnels
IV	Peau mate Cheveux châtain ou bruns Yeux foncés	Bronze bien Coups de soleil peu fréquents
V	Peau foncée Cheveux foncés Yeux foncés	Bronze facilement Coups de soleil rares
VI	Peau noire Cheveux foncés	Jamais de coups de soleil

Figure 1 : *Phototypes cutanés*

Depuis le tournant du 21^e siècle, il est clair que le vieillissement de la peau est modulé à la fois par des facteurs intrinsèques (passage du temps, génétique, santé) et extrinsèques (environnement, UVA/UVB, et mode de vie). Toutefois, il devient de plus en plus évident que notre définition des facteurs extrinsèques devrait être élargie de manière à inclure certaines longueurs d'ondes additionnelles du spectre solaire, c'est à dire le rayonnement infrarouge (IR) et la lumière visible car ceux-ci

semblent également avoir un impact sur le vieillissement de la peau. Notre peau est définitivement menacée au-delà de l'exposition aux rayons UV.

1500 AJC	Les Egyptiens utilisent des boues inorganiques et des poudres minérales pour protéger leur peau; ils considèrent qu'une peau pâle est plus attrayante qu'une peau bronzée
400 AJC	En Grèce antique, les athlètes enduisent leur corps d'un mélange protecteur d'huile et de sable lorsqu'ils s'entraînent au soleil, pour les jeux olympiques
1801	Johann Wilhelm Ritter (Allemagne) découvre l'existence des rayons ultraviolets (UV) (Roelandts, 2007)
1820	Sir Everad Home (Angleterre) est le premier à proposer que la mélanine agit comme un écran protégeant la peau des effets néfastes du soleil (Nordlund, 1989)
1878	Otto Vieil (Autriche) découvre que certains tanins protègent la peau contre le soleil. Cependant, la coloration persistante résultant de leur application topique prévient leur utilisation commerciale pour cette application.
1918	Norman Paul (Australie) établit un lien entre exposition solaire et cancer de la peau
1922	Karl Heilman Hausser et Wilhelm Vahle (Allemagne) sont les premiers à proposer un lien de cause à effet entre l'exposition aux rayons UV (280-315 nm) et les coups de soleil.

1936	Le fondateur de l'Oréal, Eugène Schueller (France) est crédité de l'invention de la première lotion solaire
1938	Franz Greiter (Suisse) crée l'onguent "Gletscher creme" après avoir souffert de coups de soleil lors de l'ascension des Alpes.
1940	Benjamin Green (USA) développe un gel rouge à base de pétrole, communément appelé "Red-Vet-Pet" (red veterinary petroleum) utilisé par des soldats au cours de la seconde guerre mondiale pour protéger leur peau contre les coups de soleil. Le produit était gras et déplaisant à porter, il n'a pas survécu à la guerre.
1944	Le même Benjamin Green perfectionne sa formulation qui devient la fameuse crème Coppertone.
1962	Franz Greiter (Suisse) introduit le concept de facteur de protection solaire (FPS) en développant une méthode de mesure de l'efficacité des écrans solaires à protéger la peau contre les coups de soleil.
1969	Albert Kligman (USA) démontre, dans une publication scientifique, que l'exposition au soleil cause des dommages structuraux cutanés différents de ceux associés à l'âge (Kligman, 1969)
1977	Isaac Willis (USA) est le premier à décrire les lésions cutanées causées spécifiquement par l'exposition aux UVA (Kumakiri, 1977)
1979	Les premiers salons de bronzage font leur apparition aux USA

1980	Coppertone commercialise le premier écran solaire à large spectre UVB/UVA
1982	Lorraine Kligman (USA) est le premier à soutenir que les Infra-Rouges (IR) (700-4,000nm) jouent un rôle dans le vieillissement prématuré de la peau (Kligman, 1982)
1986	Albert Kligman (USA) développe le concept de photovieillissement (Kligman, 1986)
1990's	De nombreuses études viennent préciser les bases moléculaires des dommages causés par l'exposition au soleil.
2006	Première évidence, par Rachel Haywood (UK), que la lumière visible contribue aussi aux dommages cutanés, via l'induction de radicaux libres (Haywood, 2006)
2007	Un rapport de l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) lie le recours au bronzage artificiel avec le développement du mélanome.
2010	Les recherches d'Andrea Vierkötter et Jean Krutmann redéfinissent les causes du vieillissement extrinsèque pour inclure des facteurs environnementaux autres que la lumière (Vierkötter, 2010)

Figure 2 : Chronologie de la photoprotection

(Dupont, 2013)

PARTIE 1 : RAYONNEMENT SOLAIRE ET PEAU

L'un des éléments essentiels de notre environnement agissant sur la peau est le rayonnement solaire. Le rayonnement solaire est indispensable à la vie mais il peut être extrêmement dangereux pour la santé humaine (Mélissopoulos, 2012).

1. Le rayonnement solaire

1.1. Le spectre solaire

Le soleil émet des radiations électromagnétiques en un spectre continu de 0.001 nm (rayons cosmiques) à 10 m (ondes radio). La lumière représente une partie de ce spectre (de 100 à 1000 nm).

Les limites de la lumière visible sont définies par la sensibilité de l'œil qui s'étend de 400 à 700 nm. Au-delà, se situe l'infrarouge (IR). En deçà, se situe l'ultraviolet (UV). L'UV finit là où commence la sensibilité de l'œil, qui elle-même fonction de la sensibilité du cristallin.

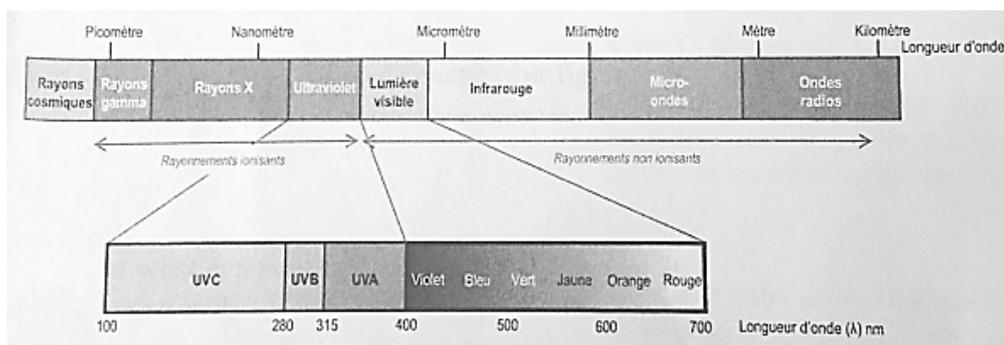


Figure 3 : Le spectre électromagnétique

(Mélissopoulos, 2012)

Les rayonnements UV sont subdivisés en trois zones suivant qu'ils sont arrêtés par :

- le verre : ce sont les UVA, de 315 à 400 nm
- le quartz : ce sont les UVB, de 280 à 315 nm
- l'air : ce sont les UVC, de 100 à 280 nm, qui ne nous parviennent donc pas normalement.

Le flux d'énergie du rayonnement s'exprime en Watt par unité de surface (par exemple : W/cm^2). L'irradiation reçue par un individu ou par une surface dépend de ce flux d'énergie et du temps d'exposition. Elle s'exprime en Joules par unité de surface (par exemple : J/cm^2) ou en Wattheures par unité de surface (Wh/m^2). Par exemple, une dose de 100 Wh correspond à la dose reçue avec une puissance de 100 watts pendant une heure ou avec une puissance de 50 Watts pendant deux heures. 1 Wh correspond à 3600 Joules.

1.2. Le rayonnement reçu

L'ensoleillement à la surface de la terre d'une part et les rayonnements que nous recevons d'autre part, dépendent de plusieurs facteurs.

1.2.1. Ozone

La couche d'ozone (O_3) de l'atmosphère est située dans la stratosphère, à environ 10 km au-dessus de la surface terrestre. Elle absorbe la quasi-totalité des UVC et une partie des UVB dont elle est le principal composant absorbant dans l'atmosphère et très peu d'UVA (Chaillol, 2011).

En 1974, Molina et Rowland ont suggéré que la couche d'ozone pouvait être détruite par des substances industrielles contenant du brome et du chlore telles que le chlorofluorocarbone très largement utilisé dans les sprays aérosols, les réfrigérateurs et les climatiseurs. Ces substances sont photodissociées quand elles atteignent la stratosphère où elles relâchent du brome et du chlore dont la durée de vie est élevée. La présence de ces atomes entraîne une réaction en chaîne catalytique qui transforme une molécule d'ozone en deux molécules de dioxygène. Le dioxygène absorbe seulement les rayonnements d'une longueur d'onde de moins de 242 nm, c'est-à-dire seulement une partie des UVC.

Dans les années 1980, nous avons commencé à nous intéresser plus en détails à la diminution de la quantité d'ozone dans l'atmosphère et à ses effets. Elle est susceptible d'entraîner une augmentation de l'irradiation UV arrivant jusqu'à la surface terrestre (Kimlin, 2008). Une diminution de 1% de l'ozone atmosphérique engendrerait une augmentation de 2% de la dose de rayonnement UV efficace sur l'ADN (Setlow, 1974).

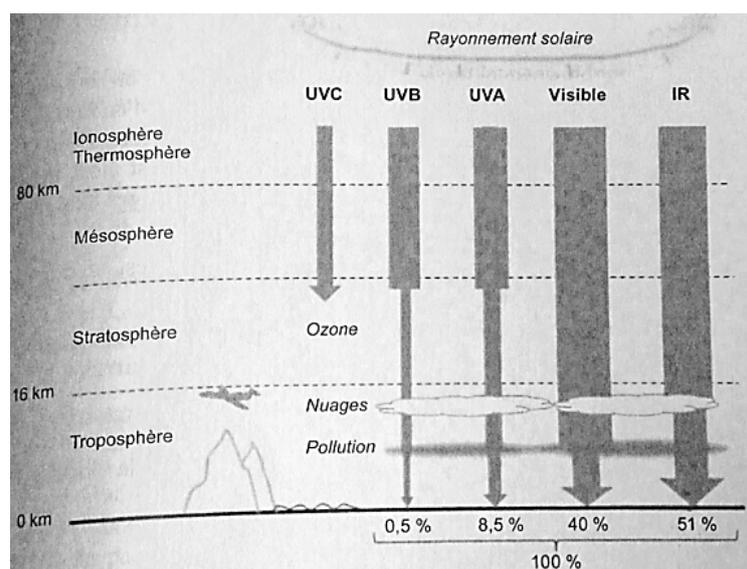


Figure 4 : Absorption du rayonnement solaire

(Mélissopoulos, 2012)

1.2.2. Angle zénithal solaire

L'irradiation UV dépend aussi de l'angle zénithal solaire (Kimlin, 2008). Il s'agit de l'angle que forme la direction du soleil avec la verticale à la surface de la Terre (le point du ciel à la verticale du lieu est appelé Zénith). Plus l'angle solaire zénithal est grand, c'est-à-dire plus le soleil est loin du Zénith, plus la couche d'atmosphère à traverser par les rayonnements est épaisse. Ainsi, l'irradiation est plus importante quand le soleil est proche du zénith, c'est-à-dire au midi solaire, qu'en début de matinée ou en fin de journée, en particulier pour les UVB. De la même manière, l'angle solaire zénithal minimum est plus petit en été qu'en hiver à cause de l'inclinaison de l'axe de la Terre, ce qui entraîne une plus forte irradiation.

De plus, la Terre est plus proche du soleil pendant l'été austral que pendant l'été boréal à cause de la forme elliptique de l'orbite terrestre autour du soleil. La distance Terre-soleil varie de $\pm 3\%$ au cours de l'année. L'irradiation UV est plus importante de 7% dans l'hémisphère sud pendant l'été austral que dans l'hémisphère nord pendant l'été boréal (Tarasick, 2003).

1.2.3. Latitude

La latitude est un des facteurs principaux de la variation de l'irradiation UV. Plus on se situe vers les pôles, plus l'angle solaire zénithal augmente et moins l'irradiation UV atteignant le sol est importante.

1.2.4. Altitude

Aux altitudes les plus élevées, les rayonnements UV ont une épaisseur d'atmosphère plus fine à traverser et sont donc moins atténués. L'augmentation du rayonnement UV varie de 5% à 20% pour chaque kilomètre d'altitude selon la longueur d'onde (Aucamp, 2010).

1.2.5. Albédo

L'albédo est le taux de rayonnement atteignant la surface terrestre qui est réfléchi par celle-ci. Il est souvent inférieur à 10%. La principale exception est la neige dont l'albédo peut amplifier le rayonnement UV jusqu'à 90%. Le sable reflète 15 à 30% du rayonnement. Au contraire, l'herbe réfléchit peu le rayonnement UV. La réflexion de l'eau dépend de son mouvement. Une eau calme ne reflète que 5% tandis qu'une eau agitée peut refléter jusqu'à 20% (Diffey, 2002).

1.2.6. Aérosols

Diverses particules de l'atmosphère, les aérosols, diffusent et absorbent les radiations UV. La diffusion est le phénomène par lequel un faisceau de rayonnement est dévié dans de multiples directions. Lorsqu'une petite particule se trouve sur le trajet de l'onde ultraviolette, elle rayonne à son tour dans toutes les directions.

1.2.7. Nébulosité

L'effet d'un nuage sur le rayonnement UV dépend de sa composition, sa densité et son altitude. Dans la plupart des cas, la nébulosité diminue le rayonnement. La transmittance d'un nuage est le ratio de l'éclairement UV avec couverture nuageuse et de l'éclairement UV sans couverture nuageuse. Elle diminue quand la longueur d'onde augmente. Elle est de 45% pour les UVA et 60% pour les UVB (Seckmeyer, 1996). Les nuages, qui sont composés soit de gouttelettes liquides ou de gouttelettes de glace, atténuent les UV principalement par diffusion. Les gouttelettes ont un rayon d'environ 1 à 30 microns, beaucoup plus large que les longueurs d'onde des UV. Certaines études ont montré que les nuages pouvaient augmenter le rayonnement UV par rapport à une journée sans nuage par phénomène de réflexion, en particulier le rayonnement UVB (Sabburg, 2001) (Thiel, 1997).

2. Pénétration du rayonnement solaire dans la peau

La pénétration du rayonnement solaire dans la peau dépend de la longueur d'onde du rayonnement. La peau a une structure hétérogène qui modifie le trajet et l'intensité du rayonnement (Mélissopoulos, 2012).

3. Réflexion

La surface de la peau est capable de réfléchir le rayonnement solaire, essentiellement au niveau de la couche cornée, la peau blanche réfléchissant plus que la peau noire. La réflexion concerne essentiellement le visible (40% du rayonnement peuvent être réfléchis par une peau blanche) et les UVA.

4. Absorption

L'absorption des rayons, qui se fait à tous les niveaux de la peau, est aussi fonction de leur longueur d'onde. La couche cornée absorbe essentiellement les UVB car la kératine est riche en acides aminés polaires. La mélanine absorbe également, en partie, les UVB, l'eumalénine étant plus protectrice que la phéomélanine. Chez le sujet à peau noire, 90% des UVB sont absorbés par le pigment mélanique.

Au final, 20% du rayonnement UVB atteignent la couche du corps muqueux de Malpighi et moins de 10% le derme. La majorité du rayonnement UVA et du visible traversent l'épiderme mais 20 à 30% seulement atteignent le derme. Les 'IR parviennent jusqu'à l'hypoderme et sont responsables de la sensation de chaleur.

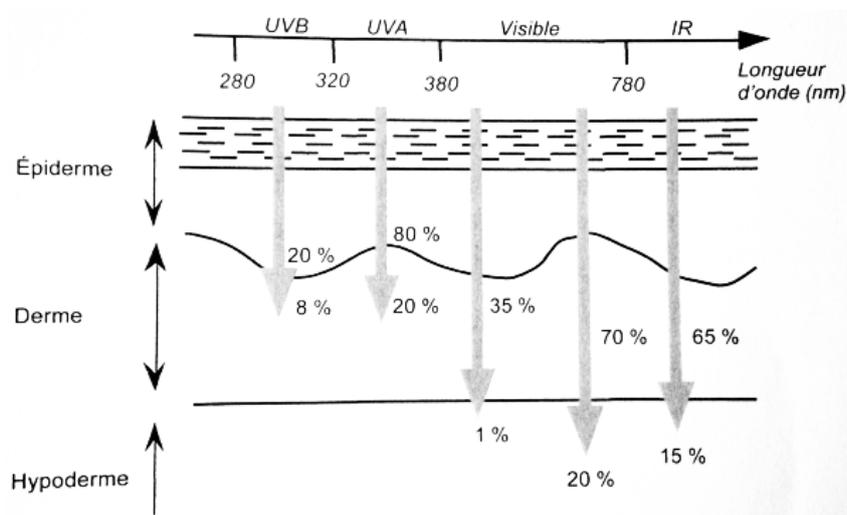


Figure 5 : Pénétration du rayonnement solaire dans la peau en fonction de la longueur d'onde chez un sujet à peau blanche

(Mélissopoulos, 2012)

PARTIE 2 : LE PHOTOVIEILLISSEMENT

1. Caractéristiques cliniques du photovieillissement

Le photovieillissement se définit comme étant le vieillissement provoqué par une exposition chronique au rayonnement solaire. Les altérations induites principalement par les UV s'ajoutent aux signes du vieillissement intrinsèque, génétiquement programmés. Il est cependant à dissocier de ce dernier.

Sur la peau exposée au soleil, 90 % du vieillissement est attribuable aux effets néfastes du soleil. Il suffit de comparer la peau d'un endroit du corps rarement exposé au soleil à celle du visage pour constater une différence de teint, de couleur et de texture. Les signes de photovieillissement apparaissent sur les parties visibles du corps, soit le visage, le cou et le dos des mains. Ce sont les endroits de la peau qui reçoivent le plus souvent une grande exposition au soleil. Chez les femmes, le décolleté est un autre endroit où on peut souvent voir les effets du photovieillissement. Les lèvres peuvent aussi montrer des signes de dommages causés par une exposition excessive au soleil. Le photovieillissement peut se manifester aussi sur d'autres parties du corps exposées au soleil comme les bras, les jambes et les épaules (Beylot, 2008).

Sur le visage, du fait de l'élastose solaire, la peau est jaunâtre, citrêine, avec des orifices folliculaires dilatés. Souvent épaissie, mais parfois au contraire amincie, elle est tachetée de lentigos solaires brunâtres lisses et parfois déjà de kératoses actiniques grisâtres ou rouges et rugueuses. Elle a perdu ses propriétés biomécaniques, en particulier son élasticité, et apparaît flasque et distendue. Des comédons et des microkystes sont souvent présents dans les régions

temporomalaires (élastoïdose à kystes et comédons de Favre et Racouchot). Des adénomes sébacés parsèment les zones les plus séborrhéiques : front, nez, joues. La couperose est fréquente sur les zones les plus insolées : dos du nez, joues, arcades sourcilières, houppe du menton.

Cette peau élastosique est parcourue de rides plus ou moins profondes, « plissé soleil » de la lèvre supérieure, bon marqueur de l'excès de soleil pour la qualité de la peau, mais aussi rides de la patte d'oie, rides frontales et glabellaires et celles des joues.

Dans le cou, sur les faces latérales et le décolleté, la très inesthétique érythroïse interfolliculaire ne respecte que le losange situé à l'ombre du menton. Au niveau de la nuque, la peau est épaissie, parcourue de rides profondes entrecroisées (nuque losangique).

À la face d'extension des membres, la peau est très amincie, en pelure d'oignon, parsemée de lentigos solaires et aux jambes de petites taches blanches (hypomélanose en gouttes). Par contraste, la peau des faces de flexion, beaucoup moins exposée, a peu d'altérations. Les vaisseaux sont fragiles, car mal protégés dans cette peau amincie et il y a du purpura de Bateman au moindre traumatisme, suivi de pseudo-cicatrices stellaires « spontanées », nacrées. C'est dans cette localisation que la fragilité cutanée, la « dermatoporose » par comparaison à l'ostéoporose est la mieux visualisée.

De plus, il s'ajoute un risque accru de cancers cutanés photo-induits, de carcinomes basocellulaires surtout au niveau du visage et de cancers spinocellulaires, souvent précédés de kératoses actiniques, sur le visage, le dos des mains, les faces d'extension des membres, mélanomes sur toutes les régions insolées

du corps et du visage. Cependant, il n'y a pas toujours corrélation entre le degré de vieillissement cutané et l'apparition de cancers.

Callaghan (Callaghan TM, 2008) décrit la classification du photovieillissement de Glogau qui se fonde sur l'âge et l'apparence des rides de la façon suivante :

- Léger (entre 28 et 35 ans) : peu de rides, pas de kératoses ;
- Modéré (entre 35 et 50 ans) : rides précoces, teint grisâtre et kératoses actiniques précoces ;
- Avancé (entre 50 et 60 ans) : rides permanentes, décoloration de la peau, présence de télangiectasies et de kératoses actiniques ;
- Sévère (entre 65 et 70 ans) : rides profondes, photovieillissement, relâchement de la peau qui subit la force gravitationnelle, et kératoses actiniques avec ou sans cancer de la peau.

Vieillissement intrinsèque et extrinsèque additionnent leurs effets délétères sur toutes les structures cutanées (Passeron, 2003). Les différentes modifications histologiques ainsi que leurs conséquences cliniques et fonctionnelles sont résumées dans les figures 6 et 7.

Structures cutanées	Modifications histologiques	Répercussions cliniques et fonctionnelles
Stratum corneum	<ul style="list-style-type: none"> -Épaisseur inchangée -Diminution de l'adhésion des cornéocytes -Diminution de l'hydratation de la couche cornée 	-Sécheresse et rugosité de la peau
Reste de l'épiderme	<ul style="list-style-type: none"> -Épaisseur diminuée -Taux de renouvellement cellulaire ralenti -Cellules épidermiques moins régulièrement alignées avec forme, taille et propriétés de coloration également irrégulières -Membrane basale aplatie, dédoublement de la lamina densa et ancrage avec le complexe fibrillaire dermique 	<ul style="list-style-type: none"> -Cicatrisation ralenti -Tendance aux décollement cutanés traumatiques et à la formation de bulles
Cellules de Langerhans	-Nombre diminué	-Diminution de l'immunité à médiation cellulaire
Mélanocytes	-Nombre des mélanocytes fonctionnels diminué	<ul style="list-style-type: none"> -Diminution de la capacité à bronzer -Diminution de l'absorption de la lumière UV augmentant le risque carcinogène
Matrice dermique	<ul style="list-style-type: none"> -Épaisseur du derme diminuée -Fibres collagènes moins nombreuses mais plus épaisses, plus grossières, désorganisées -Structure et propriétés du tissu élastique du derme réticulaire altérées -Diminution des fibres élastiques du derme papillaire 	- Augmentation de la laxité de la peau → rides
Vascularisation dermique	<ul style="list-style-type: none"> -Épaisseur des vaisseaux réduite -Vascularisation du derme papillaire diminuée 	<ul style="list-style-type: none"> -Pâleur cutanée -Perte du pouvoir isolant de la peau, risque d'hypothermie

	<ul style="list-style-type: none"> -Diminution de l'épaisseur du tissu cutané et sous-cutané + diminution de la vascularisation -Diminution du réseau vasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> -Diminution de la clairance des matériaux étrangers
Annexes	<ul style="list-style-type: none"> -Nombre et activité des glandes eccrines diminués -Glandes sébacées hyperplasiques -Activité des glandes apocrines diminuée -Ongles ternes ou opaques avec couleur jaune ou grise, moins épais -Stries longitudinales fréquentes -Blanchissement des poils et cheveux -Densité folliculaire des cheveux diminuée -Apparition de poils disgracieux 	<ul style="list-style-type: none"> -Réduction de la capacité à transpirer -Diminution de l'odeur corporelle -Ongles plus fragiles -Temps de repousse d'un ongle traumatisé ou malade augmenté
Innervation cutanée	<ul style="list-style-type: none"> -Nombre de corpuscules de Meissner et de Paccini diminué 	<ul style="list-style-type: none"> -Diminution de la sensibilité cutanée
Tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> -Aminci au niveau du visage, de la face dorsale des mains et du tibia ainsi qu'au niveau plantaire -Epaissi au niveau de l'abdomen chez l'homme et des cuisses chez la femme 	<ul style="list-style-type: none"> -Perte du pouvoir isolant de la peau et risque d'hypothermie -Modifications morphologiques

Figure 6 : Modifications histologiques du vieillissement cutané intrinsèque et conséquences cliniques et fonctionnelles

(Passeron, 2003)

Structures cutanées	Modifications histologiques	Répercussions cliniques et fonctionnelles
Stratum corneum	<ul style="list-style-type: none"> -Épaisseur augmentée -Couches superficielles déshydratées et plus dures -Les cellules forment par endroit des amas 	-Peau rugueuse, écaillée avec formation de micro-fissures
Reste de l'épiderme	<ul style="list-style-type: none"> -Épaisseur irrégulière, parfois atrophique, parfois hyperplasique -Aspect dysplasique des cellules basales par endroit -Hyperkératose infundibulaire des canaux sébacés avec rétention sébacée 	<ul style="list-style-type: none"> -Dysplasies, néoplasies épithéliales -Formation de grains de milium et de comédons
Cellules de Langerhans	-Nombre nettement diminué	-Diminution de l'immunité à médiation cellulaire
Mélanocytes	<ul style="list-style-type: none"> -Mélanocytes hyperplasiques et en nombre augmenté -Irrégularité de transfert de la mélanine dans l'épiderme 	<ul style="list-style-type: none"> -Lentigo actinique -Irrégularité de la pigmentation
Matrice dermique	-Remplacement de la matrice normale comprenant du collagène, de l'élastine et des glycosaminoglycanes par de larges boules grossières de fibres élastiques avec diminution du collagène	-Rides, puis aspect jaune, pavé et flasque de la peau
Vascularisation dermique	<p>-2 types de changement :</p> <p>1. Perte des plexus papillaires avec aplatissement des crêtes papillaires et diminution de la vascularisation au niveau du derme papillaire</p> <p>2. Réponse proliférative aux UV avec des vaisseaux dilatés et élargies dans le derme papillaire et le derme moyen.</p> <p>-Fragilisation vasculaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Pâleur cireuse -Télangiectasies -Tendance aux ecchymoses

Annexes	-Hypertrophie des glandes sébacées	Hyperplasies aux ecchymoses
----------------	------------------------------------	-----------------------------

Figure 7 : Modifications histologiques du photovieillissement cutané et conséquences cliniques et fonctionnelles

(Passeron, 2003)

D'autre part, il faut noter que des variations interindividuelles sont observées : les caractéristiques cliniques du photovieillissement dépendent du phototype de l'individu, de son degré d'exposition aux UV, de la couleur naturelle de ses cheveux et de sa capacité à réparer les lésions induites par le soleil.

2. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le photovieillissement dans le cas d'une exposition aux ultra-violets

Le rayonnement UV est le principal facteur responsable du vieillissement extrinsèque. Son mécanisme d'action est double : soit par interaction directe sur l'ADN cellulaire (mode d'action principal des UVB), soit de façon indirecte par le biais des formes actives de l'oxygène (mode d'action principal des UVA). *Il est important pour une bonne compréhension des mécanismes de se référer systématiquement au poster scientifique (en partie 3).*

2.1. Altération directe de l'ADN cellulaire

L'ADN présente un maximum d'absorption vers 260 nm. De par sa longueur d'onde, l'ADN absorbe donc moins les UVB et encore moins les UVA, mais comme ils arrivent abondamment au niveau de la peau, ils sont susceptibles d'endommager l'ADN des cellules épidermiques (kératinocytes) et dermiques (fibroblastes)

Les UVB engendrent des réactions photochimiques au niveau des bases azotées de l'ADN, ce qui provoque la formation de photoproduits. Les dimères de pyrimidine majoritairement induits par les UVB sont les dimères cyclobutaniques de pyrimidines (cyclobutane pyrimidine dimer, CPD) (double liaison C=C entre des résidus de pyrimidines adjacentes) et les pyrimidines (6-4) pyrimidone (6-4 PP) (pont stable entre deux pyrimidines adjacentes). D'autres types de lésions peuvent apparaître et notamment la formation d'isomères de Dewar à partir des 6-4 PP. (Perdiz, 2000).

Les UVA agissent de manière indirecte oxydatif sur l'ADN via la production de ROS. Or, les bases de l'ADN sont particulièrement sensibles aux réactions d'oxydation. Parmi elles, la guanine possède le potentiel d'ionisation le plus bas et constitue donc la principale cible devant l'adénine, puis la thymine et la cytosine (Ravanat, 2001). L'oxydation de la guanine conduit à la formation de la 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG) (Wondrak, 2006).

A la différence des dimères de pyrimidines (CPD et 6-4 PP) qui induisent des distorsions de la structure de l'ADN, la 8-oxoG ne crée pas de déformation de l'ADN. Cette lésion n'est donc pas bloquante pour la transcription (Bregeon, 2009).

Pour comparaison, il est intéressant de noter que, dans la peau, le taux global de lésions formées dans l'ADN suite à une irradiation UVB est d'environ 156 lésions/cellule/J.m⁻² tandis qu'il est de 0,024 lésion/cellule/J.m⁻² après une irradiation UVA. La capacité des UVB à engendrer des CPD est donc plus de 6000 fois supérieure à celle des UVA (Mouret, 2006).

Ces photoproduits provoquent soit l'arrêt du cycle cellulaire soit l'apoptose en fonction du type de photoproduits.

2.2. Altération indirecte via les formes actives de l'oxygène

Les UV induisent également des dommages sur l'ADN de façon indirecte. En effet, les UVA ne sont que très faiblement absorbés par les bases de l'ADN mais ils peuvent exciter des chromophores cellulaires, comme les mélanines, les porphyrines, la riboflavine, le tryptophane entre autres (Wondrak, 2006).

Les chromophores possèdent des groupements spécifiques présentant une absorption caractéristique dans l'UV. Les UVA activent des types de chromophores et déclenchent une cascade de réactions photochimiques à l'origine de la formation d'espèces réactives de l'oxygène (reactive oxygen species, ROS) comme l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$), l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$) ou le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).

Lorsqu'ils sont produits en excès et qu'ils saturent les capacités antioxydantes de l'organisme, les ROS altèrent les mécanismes biologiques. L'accumulation de ROS dans la cellule peut provoquer des lésions directes sur tous les composants cellulaires via un mécanisme oxydatif : peroxydation des lipides et oxydation des protéines soit indirectes via la mise en jeu de cascade de signalisation et l'activation de facteurs de transcription.

2.2.1. Altérations protéiques

2.2.1.1. Via la mise en jeu de facteurs de transcription

2.2.1.1.1. Facteurs de transcription de type AP-1

Dans un premier temps, les récepteurs aux facteurs de croissance, tels que le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF), le récepteur du facteur fibroblastique de croissance (FGF) sont activés par les ROS et ce de façon dose-dépendante. Les récepteurs aux molécules pro-inflammatoires appelées cytokines tels que le récepteur au facteur alpha de nécrose tumorale (TNF-alpha) et le récepteur à l'interleukine A (IL-1) sont également activés (Xu, 2005) (Afaq, 2006).

L'activation du récepteur à l'EGF se fait par phosphorylation d'une tyrosine présente sur ces récepteurs quelques minutes après une exposition aux UV et ce du fait de l'inhibition par les ROS de la protéine tyrosine phosphatase (PTP) (Xu, 2005). L'inhibition de cette phosphatase, essentielle à l'activité catalytique de l'enzyme, est due à l'oxydation par les ROS des résidus de cystéines. L'activité des kinases est alors trois fois plus importante que celle des phosphatases. Le rôle de la PTP est donc de garder les récepteurs membranaires inactifs, c'est à dire hypo-phosphorylés (Yaar, 2007).

L'activation des récepteurs membranaires est couplée à l'activation de trois kinases Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) : les kinases régulatrices du signal extracellulaire (ERK), les c-Jun-N-terminal kinases (JNK) et la protéine p38 (Yaar, 2007) (Xu, 2005) (Afaq, 2006). Une fois activées, les MAPK induisent l'expression du facteur de transcription Activator protein-1 (AP-1), composé de deux sous unités protéiques :

c-Jun et c-Fos. La phosphorylation de la sous unité c-Jun par la JNK l'active et la stabilise, lui permettant alors de s'associer à c-Fos pour former AP-1. Ce facteur de transcription stoppe la production de collagène et induit l'expression de métalloprotéinases.

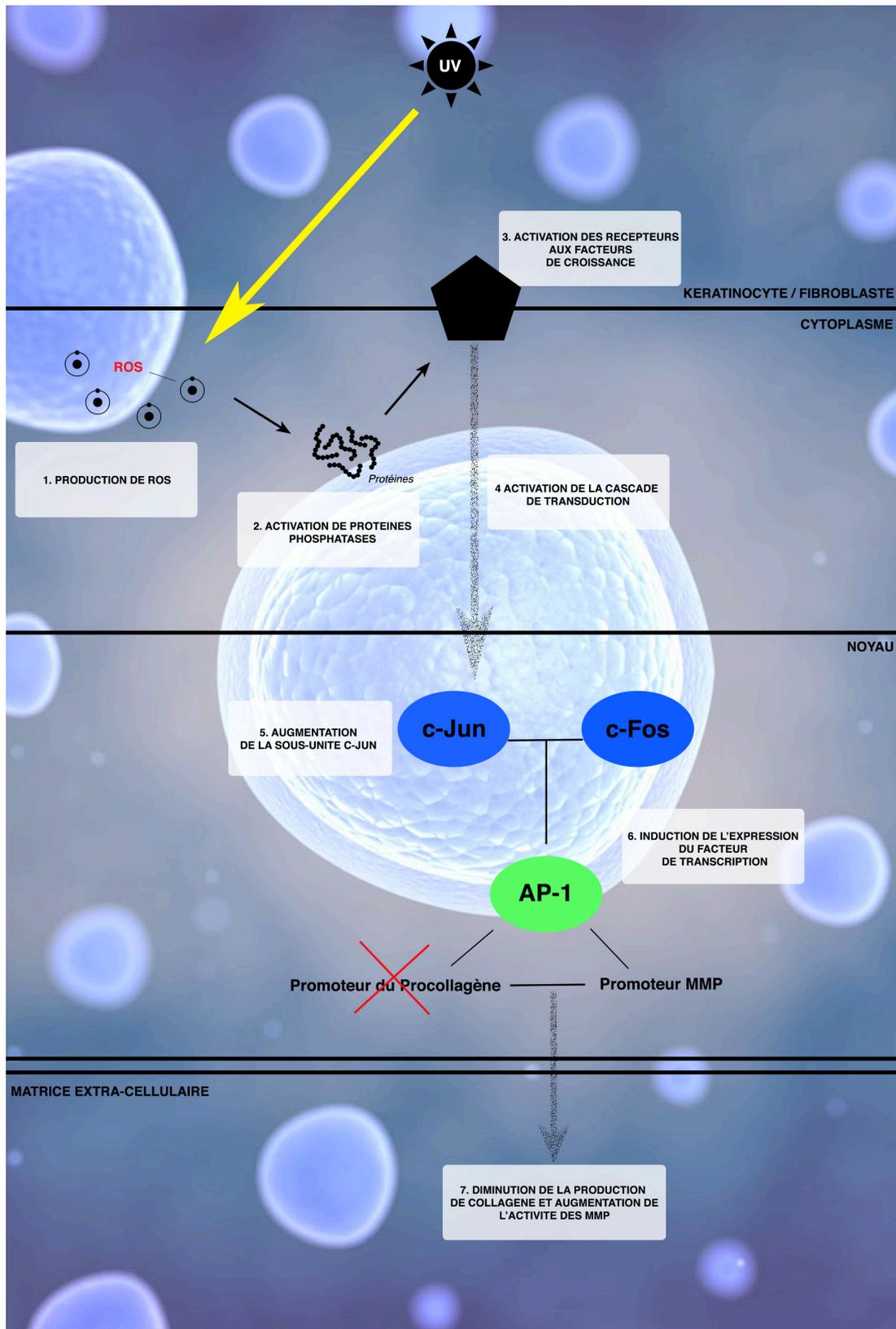


Figure 8 : Activation des facteurs de transcription AP-1

De manière complémentaire, on a étudié le mécanisme par lequel l'irradiation UVA régule à la hausse l'expression de c-Jun dans la peau humaine (Song, 2012). Ainsi, on a montré que l'augmentation de la protéine c-Jun et des niveaux d'ARNm corrèle avec une diminution marquée de l'expression des miR-155 dans les fibroblastes dermiques. c-Jun a été identifié comme une cible de miR-155. Des inhibiteurs de miR-155 augmentent les taux protéiques de c-Jun. D'autre part, il semble que les miR-155 inhibe c-Jun au niveau post-transcriptionnel. Ainsi, miR-155 semble être un miR protecteur dans le cadre du photovieillissement.

D'autre part, le profil d'expression de miRs de peaux photovieillies a été étudié chez des sujets humains. Un total de 16 biopsies humaines a été recueilli à partir de huit volontaires sains sans antécédent de maladie de peau. Tous les sujets présentaient un grade 2 (de photovieillissement) sur la face extérieure du bras et aucun signe de photovieillissement sur la face interne (contrôle). L'analyse de 936 miRs humains, enregistrés dans une base de données, n'a pas montré de différences significatives dans l'expression des miARN entre la peau photoexposée et la peau protégée. Ainsi, des analyses complémentaires semblent indispensables (Sand, 2013).

2.2.1.1.1.1. Cas des métallo-protéinases matricielles (MMP)

Ce facteur de transcription induit l'expression de métallo-protéinases matricielles MMP (de type 1,3, 7, 9, 12, 13), protéines responsables de la dégradation de la matrice extracellulaire du derme et notamment des fibres de collagène et d'élastine.

Les MMPs sont des protéases, enzymes protéolytiques caractérisées par la présence d'un Zn^{2+} . Elles sont classifiées en fonction des caractéristiques fonctionnelles ou structurelles. Elles peuvent être divisées en 6 sous-groupes de la façon suivante : (1) les collagénases ; (2) les gélatinases ; (3) les stromélysines ; (4) les matrilysines ; (5) les MMPs associées à la membrane (membrane-type, MT-MMP) et (6) les autres MMPs. A elles toutes, les MMPs peuvent dégrader tous les composants de la matrice extracellulaire. (Kerkela, 2003)

Collagénases	
Collagénase-1 (MMP-1)	Collagène I, II, III, VII, VIII, X, perlécane, vitronectine, ténascine, fibrinogène, aggrecane, entactine/nidogène, MBP (myelin basic protein), serpinines, α 2-macroglobuline, pro-TNF, IGFBP (Insulin-like growth factor binding protein)
Collagénase-2 (MMP-8)	Collagène I, II, III, fibrinogène, aggrecane, serpinines, α 2-macroglobuline (α 2-M)
Collagénase-3 (MMP-13)	Collagène I, II, III, IV, VII, IX, XIV, large ténascine C, aggrecane, fibrilline, fibronectine, gélatine, Laminine 1, ostéonectine, inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI), fibrinogène, serpinines
Gélatinases	
Gélatinase A (MMP-2)	Collagène I, IV, V, VII, X, gélatine, fibronectine, ténascine, fibrilline, ostéonectine, vitronectine, décorine, MBP, plasminogène, aggrecane, entactin/nidogène, Laminine-5, α 2-M, pro-TNF, pro-TGF β , IGFBP, α 1IP1 (α 1-protéinase inhibitor)
Gélatinase B (MMP-9)	Collagène I, IV, V, VII, XI, XIV, élastine, gélatine, fibronectine, fibrilline, ostéonectine, vitronectine, décorine, MBP, plasminogène, aggrecane, α 2-M, pro-TNF, pro-TGF β , IGFBP, α 1IP1
Stromélysines	
Stromélysne-1 (MMP-3)	Collagène III, IV, V, VII, IX, X, élastine, gélatine, fibronectine, fibrilline, fibrinogène, Laminine-1, entactine/nidogène, ténascine, ostéonectine, vitronectine, décorine, MBP, plasminogène, aggrecane, α 2-M, pro-TNF, ostéopontine, E-cadhérine, IGFBP, α 1IP1
Stromélysne-2 (MMP-10)	Collagène III, IV, V, IX, X, élastine, gélatine, fibronectine, Laminine-1, entactine/nidogène, aggrecane
Stromélysne-3 (MMP-11)	IGFBP, α 1IP1
Métalloélastase (MMP-12)	Collagène IV, élastine, fibronectine, Laminine-1, gélatine, entactine, fibrilline, vitronectine, fibrinogène, plasminogène, aggrecane, fibrinogène, pro-TNF, α 1IP1, protéoglycane, sulfates de chondroïtine et d'héparane
Matrilysines	
Matrilysine-1 (MMP-7)	Collagène IV, élastine, fibronectine, Laminine-1, entactine, ténascine, ostéonectine, MBP, décorine, versicane, ostéopontine, E-cadhérine, vitronectine, MBP, plasminogène, aggrecane, pro-TNF, β 4-intégrine, α -pro-défensine, Fas ligand
Matrilysine-2	Collagène IV, gélatine, fibronectine, fibrine, α 1IP1, β -caséine, substrat de TACE
MMP-26 (endométase)	Collagène IV, gélatine, fibronectine, IGFBP-1, α 1IP1
Membrane-type MMPs	
MT1-MMP (MMP-14)	Collagène I, II, III, gélatine, fibronectine, Laminine-1, vitronectine, aggrecane, entactine/nidogène, ténascine, fibrinogène/fibrine, perlécane, fibrilline, α 1IP1, α 2M, Laminine-5, CD-44, transglutaminase tissulaire (TGt)
MT2-MMP (MMP-15)	Laminine-1, gélatine, aggrecane, fibronectine, entactine/nidogène, ténascine, vitronectine, TGt, perlécane
MT3-MMP (MMP-16)	Collagène III, fibronectine, laminine, gélatine, TGt, aggrecane, caséine, vitronectine, α 1IP1, α 2M,
MT14-MMP (MMP-17)	Fibronectine, fibrilline, pro-TNF, gélatine
MT5-MMP (MMP-24)	Collagène I, gélatine, fibronectine, laminine, KISS-1/méstatine
MT6-MMP (MMP-25)	Collagène IV, gélatine, Laminine-1, fibronectine, fibrine
Autres	
MMP-19	Collagène IV, gélatine, Laminine-1, nidogène, ténascine, fibronectine, aggrecane, fibrinogène, Protéine de la matrice oligomérique du cartilage
Enamelysin (MMP-20)	Amélogénine, Aggrecane
MMP-23	gélatine
Epilysin (MMP-28)	caséine

Figure 9 : Les types de MMP et leurs cibles

(Kerkela, 2003)

Les membres de la famille des MMPs diffèrent d'un point de vue structurel, ce qui explique la capacité de chacune des enzymes à dégrader un certain type de substrats.

Il a été montré que des doses répétées d'UVA1 à 20 J/cm², énergie mimant une exposition solaire intense pendant 2 heures, au même titre qu'une exposition à dose élevée (de 40 à 80 J/cm²) augmentaient d'une part la pigmentation de la peau de manière croissante aux expositions mais induisaient également l'expression des MMP-1 et MMP-3.

Cependant, les expressions de pro-collagène 1 et 3 ne semblent, quant à elles, pas être supprimées dans le cadre d'une exposition répétée mais uniquement lors d'une exposition à haute dose (à partir de 40 J/cm²). Cela suggère que des doses répétées de UVA1 n'impactent pas la synthèse de collagène mais suppriment les fibres existantes.

De plus, le bronzage, en réponse aux expositions de UVA1, ne semble pas être protecteur vis à vis des variations collagénolytiques induites par les UVA1.

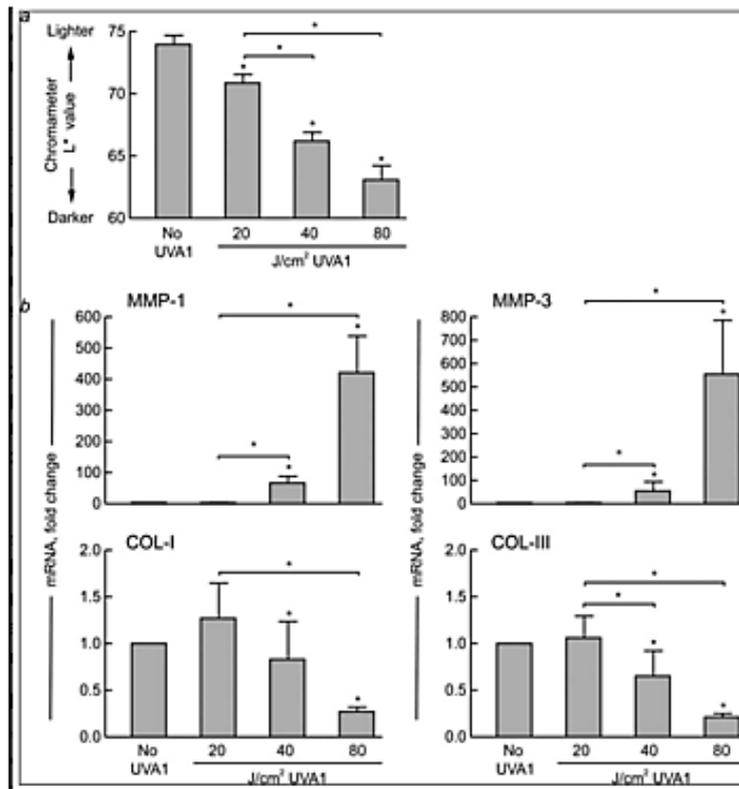


Figure 10 : Observation de l'induction d'une pigmentation cutanée, de l'expression de métallo-protéinases et de suppression de pro-collagène de façon dose –dépendante suite à des expositions de la peau humaine à des doses croissantes de UVA1

La pigmentation est évaluée par chromamètre avec une variable L* (luminescence). Légèrement pigmentée, la peau des fesses (L* > 65) de sujets sains (n=10) a été exposée à des doses mesurées de UVA1. (a) Variations de pigmentation cutanée, mesure à 24h (b) Expression du gène MMP-1, MMP-3, pro-collagène de type 1 et 3. Mesure sur échantillons de peau (4 mm), 24H après exposition et par PCR. *Indique une différence significative (P < 0.05)

(Franck Wang, 2014)

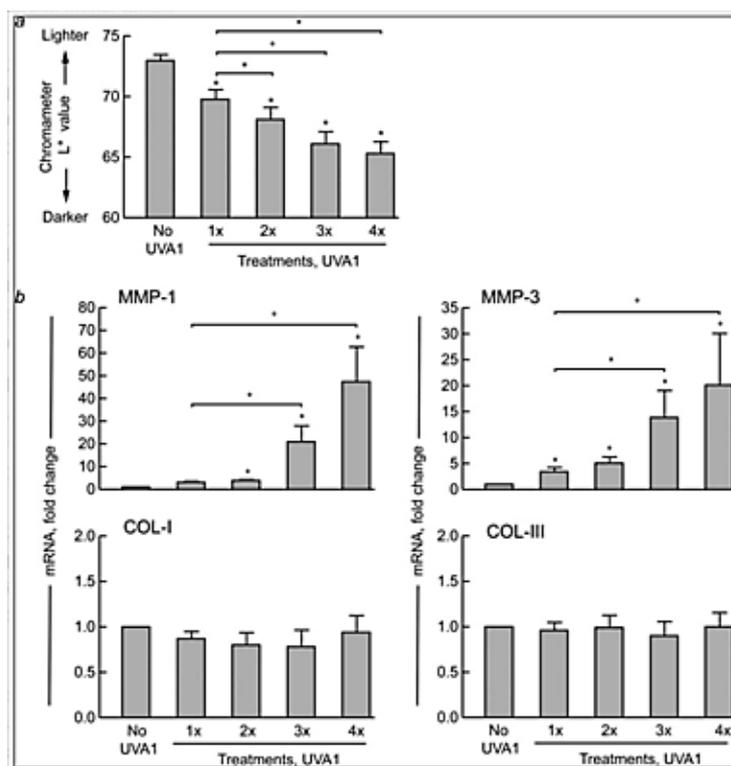


Figure 11 : Observation de l'induction d'une pigmentation cutanée et de l'expression de mé-tallo-protéinases suite à des expositions la peau humaine à des doses répétées de UVA1

La pigmentation est évaluée par chromamètre avec une variable L* (luminescence). Légè-rement pigmentée, la peau des fesses ($L^* > 65$) de sujets sains ($n=12$) a été exposée à des doses répétées de 20 J/cm^2 de UVA1, une, deux, trois et quatre fois à intervalle quotidien. (a) Variations de pigmentation cutanée, mesure à 24h (b) Expression du gène MMP-1, MMP-3, pro-collagène de type 1 et 3. Mesure sur échantillons de peau (4 mm), 24H après exposition et par PCR quantitative. *Indique une différence significative ($P < 0.05$)

(Franck Wang, 2014)

Par ailleurs, les UVA et UVB induisent des effets différents sur l'expression des MMP. En 24h, les UVB (30 mJ/cm^2) augmentent l'expression des ARNm de MMP-1, MMP-3 et MMP-10 de manière plus importante que les UVA1 (50 J/cm^2). Cependant, l'induction de MMP-12 par les UVA1 au bout de 10h est significativement plus élevée que par les UVB. Dans le cadre de l'exposition UVA1, la protéine MMP12 fonctionne comme une élastase. Ceci n'est pas le cas dans le cadre de l'exposition aux UVB.

L'expression de MMP-12 contribue à la dégradation de l'élastine et donc à l'élastose solaire. MMP-12 est ainsi un bon marqueur de l'exposition aux UVA1 (Tewari, 2014).

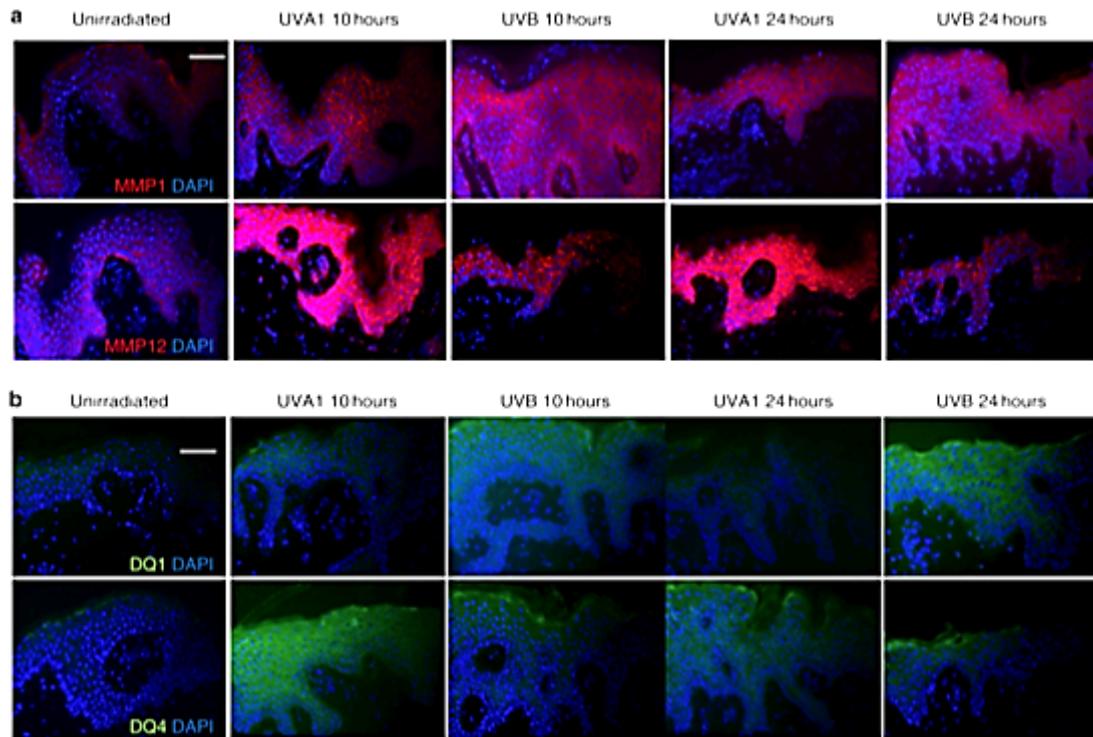


Figure 12 : Observation (a) de l'induction de l'expression de MMP-12 (par immunofluorescence, alexafluor 555) et (b) de l'activité enzymatique (par fluorescence) suite à une exposition aux UVA1 et aux UVB. Pas de précisions concernant le type de culture.

UVB dosés à $30\text{mJ}/\text{cm}^2$ et UVA1 dosés à $50\text{J}/\text{cm}^2$, mesure à 10 et 24H

(Tewari, 2014)

2.2.1.1.1.2. Cas des cathepsines k

Les cathepsines sont des protéases qui tiennent une place importante dans la dégradation des protéines par le lysosome. Elles forment une famille d'au moins onze membres, appelées cathepsines A, C, D, F, H, J, K, L, L2, S et Z. La cathepsine K joue un rôle important dans la dégradation de l'élastine.

Les UVA augmentent de manière significative la transcription des ARNm codant pour les cathepsine K ainsi que leur expression protéique de manière dose dépendante.

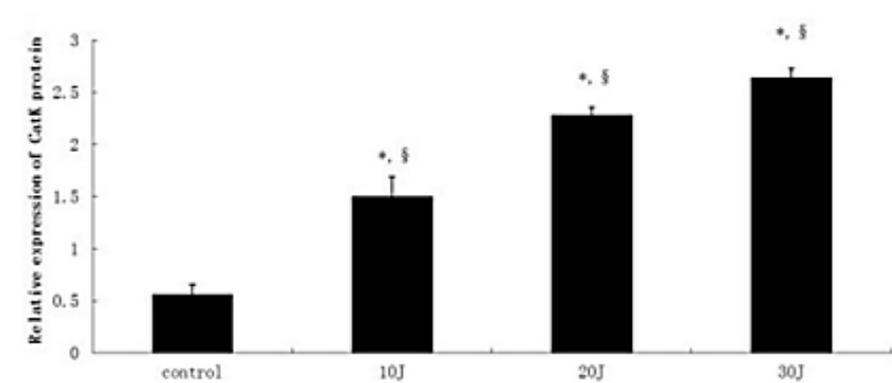


Figure 13 : Induction de l'expression de CatK suite à une exposition UVA

Les cellules sont récoltées 48h après irradiation UVA. L'analyse est faite par Western Blot en utilisant des anticorps anti-CatK. *Indique une différence significative ($P < 0.05$)

(Xu Q. H., 2014)

Ainsi, les UVA sont capables d'augmenter l'expression de cathepsine K dans les fibroblastes par l'activation de la voie MAPK et AP-1.

2.2.1.1.2. Facteurs de transcription de type NF-kB

Les ROS activent le facteur de transcription *Nuclear factor kappa B* (NF-KB), facteur induisant l'expression de cytokines pro-inflammatoires. Ce facteur est composé de deux protéines, p50 et p65. Ces deux sous-unités sont séquestrées dans le cytoplasme par l'inhibiteur de NF-KB : l'IKB (Yaar, 2007).

En présence de ROS, l'IKB est phosphorylé puis dégradé par le protéasome permettant ainsi la translocation de NF-KB dans le noyau. L'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 et IL-6, du facteur de croissance des cellules endothéliales (VEGF), du TNF-alpha, des protéines impliquées dans l'immuno-régulation, des MMP est alors stimulée (Xu, 2005).

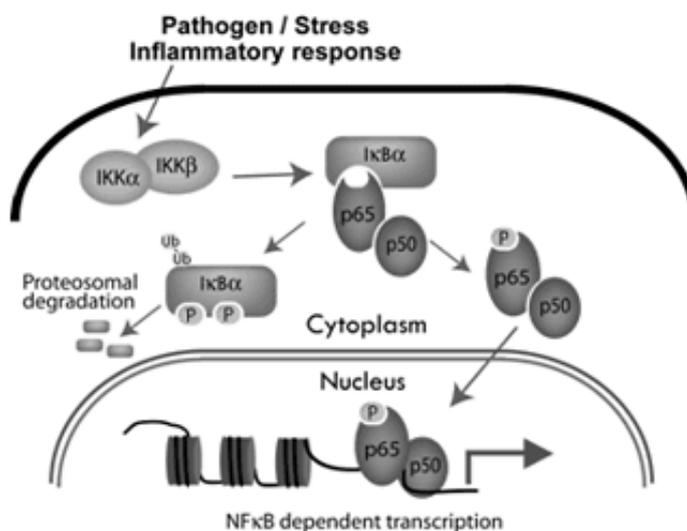


Figure 14 : Activation des facteurs pro-inflammatoires suite à une exposition UV

(Cosmobio, 2016)

Le facteur NF-KB induit l'expression de MMP-1, -3, -8, -9 et -13 et l'augmentation dans les fibroblastes du niveau des ARN messagers codant pour

l'élastase. La MMP-1 est une collagénase dégradant le collagène de type I, II et III ; la MMP-3 est la stromelysine-2, celle-ci dégrade le collagène de type IV et V tandis que la MMP-9, une gélatinase, dégrade les fragments générés par la MMP-1. La MMP-8 est un collagène neutrophile qui aggrave la dégradation de la matrice.

2.2.1.1.2.1. Cas des interferon- γ (IFN- γ)

Les analyses PCR de cette étude ont révélées une augmentation de l'expression des IFN- γ dans le cas d'une peau photo-exposée. Dans le cas du vieillissement intrinsèque, on observe une balance de régulation entre les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires traduite par le ratio IFN- γ /IL-4. Dans le cas de la peau photo-exposée, la balance est significativement plus élevée.

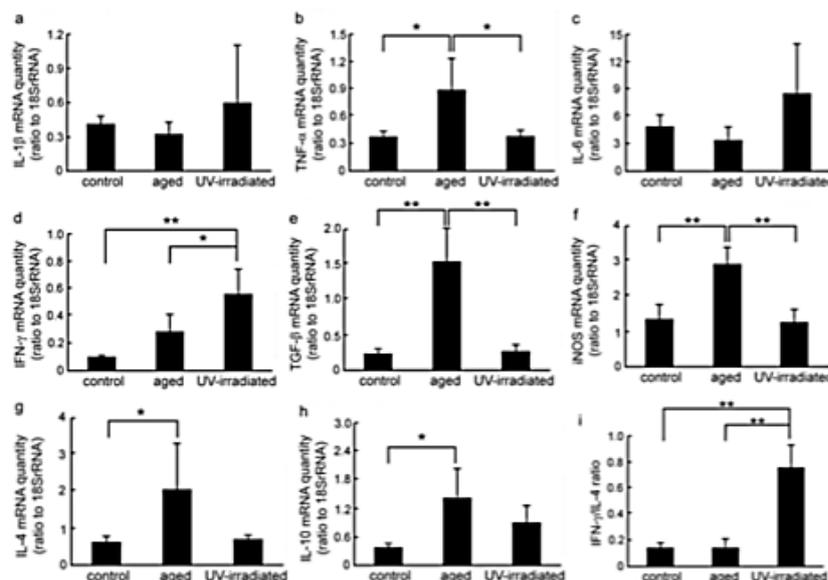


Figure 15 : Variations de l'expression de molécules inflammatoires suite à une exposition UV

Etude de l'expression d'ARNm de IL-1 β (a), TNF- α (b), IL-6 (c), IFN- γ (d), TGF- β (e), iNOS (f), IL-4 (g) and IL-10 (h) ratiion IFN- γ /IL-4 (i). Analyse par PCR quantitative chez des prélèvements mu-
cins (4 à 5 par groupes expérimentaux) (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$

(Sakura, 2014)

Ainsi, un déséquilibre entre des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires semble être un marqueur intéressant pour différencier le photovieillissement du vieillissement chronologique.

2.2.1.1.3. Facteurs de transcription indéfinis

2.2.1.1.3.1. Cas de la stratifine

La stratifine (SFN) fait partie d'une large famille de protéines (famille des 14-3-3 protéines) impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire, l'apoptose, les voies de transduction de signal et la différenciation. Elle est exprimée par les kératinocytes différenciés, c'est à dire par les kératinocytes non prolifératifs (Ghahary, 2005).

Les effets des rayons UVB sur l'expression de la SFN dans les kératinocytes épidermiques ont été observés. L'expression des ARNm ainsi que le taux de SFN sont significativement augmentés (Adachi, 2014). La SFN diminue l'expression génique (ARNm) de la filaggrine (protéine qui induit l'aggrégation des filaments de kératine qui vont ainsi s'organiser en un réseau qui va former la matrice cytoplasmique des cornéocytes), de la sérine palmitoyltransférase dans les kératinocytes épidermiques ainsi que la synthèse d'acide hyaluronique 2 dans les fibroblastes dermiques. De plus, SFN induit une diminution du contenu collagénique via COL-1, MMP-1 et MMP-2.

Ces résultats suggèrent que la SFN altère la capacité de rétention d'eau, la fonction barrière et les composants de la matrice dermique. Ainsi, une augmentation de SFN déclenché par les irradiations UVB semble être une des causes des altérations cutanées observées dans le photovieillissement.

2.2.1.1.3.2. Cas de la ferritine, tenascine et des lysozymes

L'exposition aux UVA induit une augmentation de l'expression de la ferritine dans les kératinocytes des couches basales et supra basales de l'épiderme ainsi que dans les cellules interstitielles dermiques. Or la ferritine est un marqueur de l'activité anti-oxydante. Son augmentation prouve donc que la radiation UVA induit un stress oxydatif.

Les UVA induisent, d'autre part, une augmentation de l'expression de tenascine (juste en dessous de la jonction dermo-épidermique). La tenascine est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire qui interagit avec les fibres de collagène, les protéoglycanes et les fibronectines. Dans une peau normale, elle s'exprime à des taux plutôt faibles alors qu'elle est surexprimée dans le cas de tumeurs cutanées par exemple révélant les effets délétères des radiations UVA.

Enfin, il a été observé une augmentation de lysozymes, enzymes associées aux dommages des fibres élastiques dans la plupart des tissus (Battie, 2014). Le nombre de lysozymes contenant des fragments de fibres élastiques est directement corrélé au degré d'exposition. Ces derniers se lient de manière spécifique aux fibres élastiques altérées, inhibant ainsi la dégradation protéolytique par les élastases. Ceci pourrait avoir un lien avec l'élastose solaire.

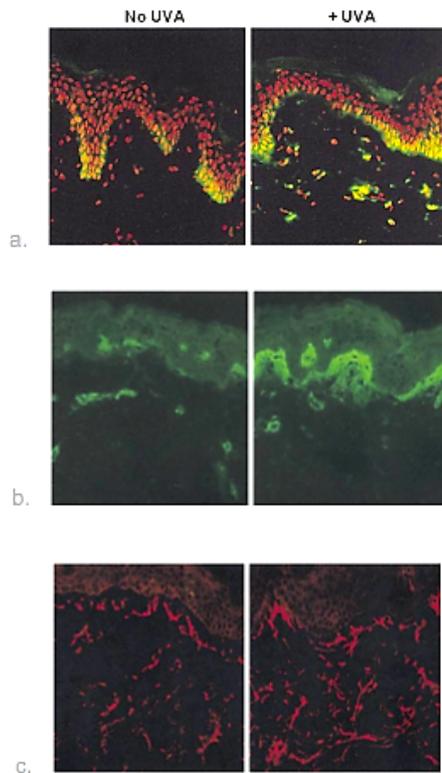


Figure 16 : Altérations de l'expression de protéines épidermiques et dermiques suite à une exposition UVA

Microscopie en immunofluorescence avec antisérums dirigés contre (a) la ferritine (b) la tenascin (c) le lysosome

(Battie, 2014)

2.2.1.1.3.3. Cas des récepteurs membranaires Endo180

La recapture du collagène fibroblastique constitue une voie importante dans le turnover du tissu conjonctif. Le récepteur protéique membranaire uPARAP/Endo180 intervient dans ce processus de renouvellement (Engelholm LH1, 2009).

Plus récemment, il a été montré que les récepteurs Endo180 ainsi que l'intégrine $\alpha 2$ sont régulés après un stress UV aiguë (in vitro et in vivo) (Tang,

2013). En diminuant l'expression des récepteurs Endo180, les radiations UV diminuent l'endocytose du collagène et induisent donc une accumulation péricellulaire des fragments de collagène.

Ainsi, via l'altération des récepteurs membranaires nécessaire à la recapture du collagène tel que Endo180, l'exposition aux UV a donc un impact sur l'homéostasie collagénique.

2.2.1.1.3.4. Cas des leptines et adiponectines

Les leptines et les adiponectines sont les adipokines les plus exprimées dans l'hypoderme. Ce sont des protéines impliquées, entre autres, dans la régulation du métabolisme des lipides. Dans le cas d'une exposition solaire, l'expression de ces molécules et de leurs récepteurs réceptifs est diminuée de manière significative (peau d'avant-bras exposée versus peau d'avant-bras non exposée chez des sujets âgés). De plus, une administration exogène de leptine prévient l'expression des MMP-1 et la diminution de la synthèse de pro-collagène qui sont induites par les UV et la production de TNF- α . Il en est de même pour une administration exogène d'adiponectine recombinée humaine (Kim, 2014).

Ainsi, il a été montré, in vivo, qu'une exposition UV diminue l'expression de leptines et d'adiponectine, conduisant à une exacerbation du processus de photovieillessement en stimulant l'expression des MMP-1 et l'inhibition de la synthèse de pro-collagène.

2.2.1.1.3.5. Cas de la progerine

Le vieillissement prématuré dans le syndrome de Hutchinson-Gilford progeria (HGPS) est causé par une mutation du gène LMNA qui active un site cryptique d'épissage. Cela se traduit par l'expression d'une forme tronquée de la lamine A (protéine tapissant normalement la face interne de la membrane nucléaire (la *lamina* nucléaire) et constituant de la structure du noyau), appelée progerine. L'accumulation de progerine dans les noyaux des cellules HGPS affecte les fonctions nucléaires et provoque des morphologies nucléaires anormales. Cette accumulation a non seulement été décrite dans le syndrome HGPS, mais aussi au cours du vieillissement intrinsèque normale.

Il a été montré que les UV pouvaient accélérer l'accumulation de progerine avec des formes anormales nucléaires (Takeuchi, 2013). En effet, les résultats ont montré que les UVA (et non les UVB) induisent l'expression de progerine et des formes nucléaires anormales HGPS. L'induction de progerine est dépendante du stress oxydatif induit par les UVA. Elle est supprimée par des piègeurs de radicaux libres.

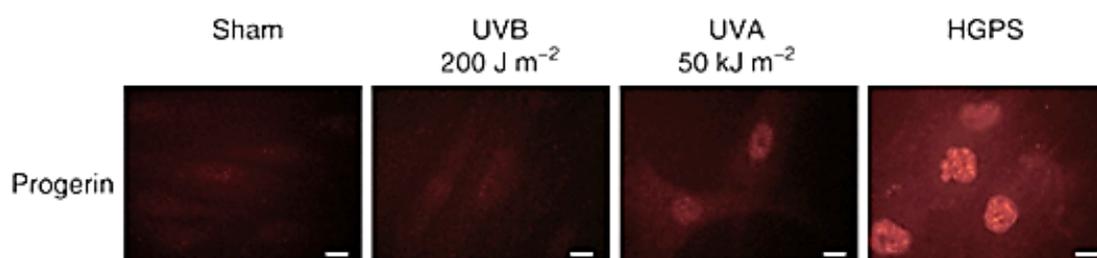


Figure 17 : Observation par immunocytochimie de l'induction de progerine (dans les noyaux de fibroblastes) à la suite d'une exposition aux UVA

Détection du signal grâce à un anticorps anti-progerine

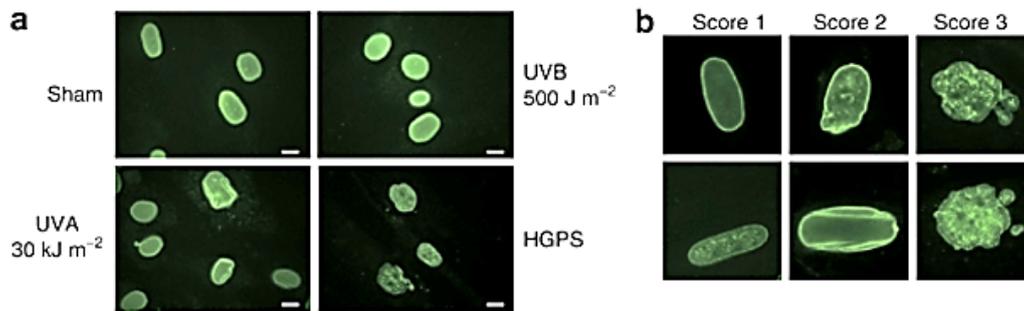


Figure 18 : Induction du syndrome Hutchison-Gilford (HGPS) suite à des expositions répétées aux UVA

(a) la coloration de la membrane nucléaire avec un anticorps dirigé contre la lamine A/C a montré des cellules avec des noyaux en forme anormale. Des irradiations UVA et UVB ont été renouvelées quotidiennement pendant 5 jours, puis les cellules ont été incubées pendant 2 semaines. (b) exemples de cellules avec différents degrés de formes anormales d'un patient atteint de HGPS

(Takeuchi, 2013)

2.2.1.1.3.6. Cas des sirtuines de type 4 (SIRT4)

Fortement exprimée dans les cellules β pancréatiques, le cerveau, le foie, le rein, le cœur, la sirtuine 4 (SIRT4) régule des enzymes mitochondriales dans la matrice mitochondriale. Elle catalyse l'ADP-ribosylation et la glutamate déshydrogénase. SIRT4 joue un rôle dans la signalisation rétrograde mitochondrie-noyau en régulant les taux d'ATP. C'est un régulateur de l'homéostasie énergétique. Une augmentation de l'expression de SIRT4 induit une augmentation du taux d'ATP et inversement pouvant ainsi perturber la fonction mitochondriale et notamment dans les fibroblastes dermiques humains (Ho, 2013).

Les conséquences de la dérégulation de l'expression de SIRT4 sur le photovieillessement ont donc été évaluées (Grether-Beck, 2014). Il a été montré, in

vivo, que le niveau de ARNm de SIRT4 était augmenté de manière significative dans les fibroblastes dermiques humains suite à des expositions répétitives aux UVB.

Une augmentation des ARNm de SIRT4 (cible des miR-15b) est directement reliée à une diminution du taux de miR-15b (régulateurs post-transcriptionnels). Une diminution de l'expression des miR-15b est liée à une augmentation de l'expression des gènes SIRT4 car, comme il a été décrit, les miR-15b ciblent un site de liaison spécifique.

Un prélèvement par biopsie a montré que le taux de miR-15b est significativement plus faible dans des échantillons de peaux photoexposées (cou versus fesses) chez des individus âgés entre 60 et 66 ans. Ainsi, les miR-15b semblent capables de réguler de manière négative l'expression des SIRT4 afin d'antagoniser le dysfonctionnement mitochondrial et le photoviellissement.

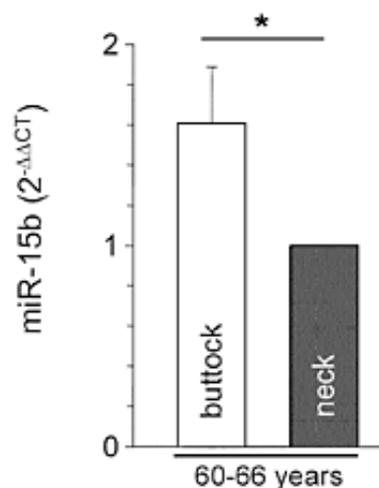


Figure 19 : Taux de miR-15b, chez des sujets âgés de 60-66 ans

Echantillons de peaux photoexposées (cou versus fesses) *Indique une différence significative

(Grether-Beck, 2014)

2.2.1.1.3.7. Cas des granzymes B

Les granzymes sont une famille de protéines, des sérines protéases. Les granzymes sont un des moyens d'action des cellules immunitaires cytotoxiques (lymphocytes T et lymphocytes NK) pour lyser leur cible. La perforine permet aux granzymes d'entrer dans les cibles, où l'enzyme va dégrader les protéines, et induire la mise en apoptose de la cible. Les granzymes s'accumulent au niveau de la matrice extracellulaire dans le cas d'une inflammation chronique. De manière hypothétique, il a été suggéré qu'après une exposition UV, la granzyme de type B (GzmB) contribue à la dégradation de la matrice extracellulaire soit par clivage direct des protéines de la matrice soit de manière indirecte via l'induction de protéinases.

En effet, la GzmB semble cliver la décorine, un protéoglycane impliqué dans la synthèse et le maintien de l'intégrité du collagène. La décorine interagit avec la surface des fibrilles de collagène pour limiter l'accès aux protéinases collagéniques. Or, il a été montré que la GzmB, de par le clivage de la décorine, rend les fibrilles de collagène plus vulnérables en quelques sortes aux MMP-1 (Parkinson, 2015).

De plus la GzmB clive également la fibronectine. La fibronectine est une glycoprotéine présente dans la matrice extracellulaire, et qui joue un rôle clé dans l'adhésion des cellules à la matrice extracellulaire. En clivant la fibronectine, la GzmB va générer des fragments de fibronectines. Or, la fixation aux récepteurs, soit des fragments, soit de la fibronectine intacte, peut ne pas produire les mêmes effets. Ainsi, *in vivo*, il a été montré que des fragments de fibronectine, se lient à l'environnement cellulaire et activent sa dégradation. Cela suppose alors que la cellule détermine la qualité de son adhérence autrement que par la reconnaissance

de la fibronectine. Ces fragments activent des voies de transduction signalétique, augmentant ainsi la sécrétion de protéases.

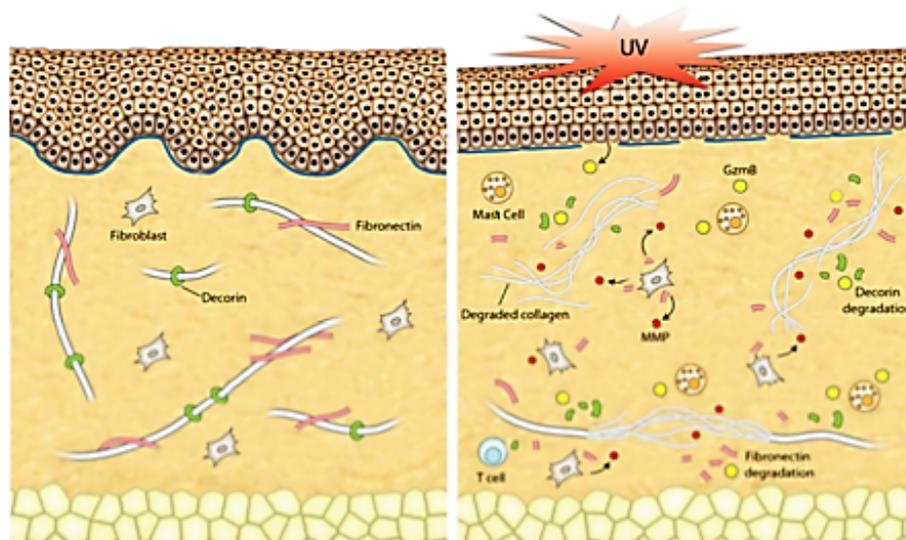


Figure 20 : Mécanisme d'action potentiel de GzmB dans le cas d'une peau exposée aux UV

(Parkinson, 2015)

Ainsi, ces travaux indiquent que la GzmB pourrait être impliquée dans la dégradation de la matrice extra-cellulaire et être la cause potentielle d'affections chroniques inflammatoires comme le photovieillissement.

2.2.1.2. Via un mécanisme oxydatif

Les protéines et plus particulièrement les acides aminés soufrés sont également la cible des ROS : la cystéine, la méthionine, la tyrosine, la proline, la thréonine sont particulièrement sensibles à l'oxydation. Une "mort métabolique" des cellules peut alors survenir. La dénaturation des protéines et la perte d'activité enzymatique seraient fonction de la dose d'UVA reçue.

Les UVA, contribuant majoritairement à l'oxydation des protéines, activent certaines enzymes dont la collagénase et inactivent certains antioxydants enzymatiques comme les superoxydes dismutases (SOD) et la catalase en induisant la formation de

pontages au niveau de leurs sites catalytiques. Les UVB peuvent également induire des dommages au sein des protéines du derme. Ils sont responsables du remaniement des fibres d'élastine provoquant peu à peu l'élastose.

Les protéines oxydées de l'épiderme sont rapidement réparées par les méthionines sulfoxyde réductases contrairement aux protéines oxydées du derme. Leur accumulation, sous forme principalement de dérivés carbonyles, inhiberait alors le protéasome et donc la capacité de la cellule à dégrader les protéines altérées et à se défendre.

2.2.1.2.1. Cas des MMP

Les ROS inhibent le tissu inhibiteur des métallo-protéinases matricielles (TIMP) : la diminution du TIMP est suffisante pour activer les MMP.

2.2.1.2.2. Cas de l'élastine

Les lipides et les acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque radicalaire de $\bullet\text{OH}$. Ce radical est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons pour former un radical diène conjugué. Cette réaction est appelée peroxydation lipidique. Les peroxydes peuvent alors suivre plusieurs voies. Ils peuvent être réduits et neutralisés par une enzyme antioxydante, la GPx ou continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes acides comme l'acroléine et en alcanes comme l'éthane, l'éthylène ou le pentane. Le radical péroxyle peut libérer différents aldéhydes toxiques et carcinogènes comme le 4-hydroxynonéal (HNE) (Larroque-Cardoso, 2015).

Via les ROS, les UV génèrent des produits issus de la peroxydation lipidique : des composés carbonylés α et β -insaturés tels que acroléine ou 4-hydroxynonéal (4-HNE). Ces aldéhydes peuvent modifier des protéines de la matrice extracellulaire. En effet, il a été montré que les molécules de 4-HNE, surproduites suite à une exposition UVA, se fixent sur les fibres d'élastine.

L'élastine est la protéine responsable de l'élasticité des tissus des vertébrés. C'est elle qui permet à la peau de reprendre sa position d'origine quand elle est pincée ou étirée.

En se fixant sur l'élastine, l'acroléine et le 4-HNE empêchent sa digestion par les leucocytes-élastase et entraînent donc une accumulation du matériel élastotique. Cette accumulation est à l'origine de ce que l'on appelle l'élastose solaire, caractéristique du photovieillissement. Ces données mettent donc en évidence l'intérêt d'utiliser un piègeur de groupe carbonyle dans le cadre d'un effet préventif au photovieillissement.

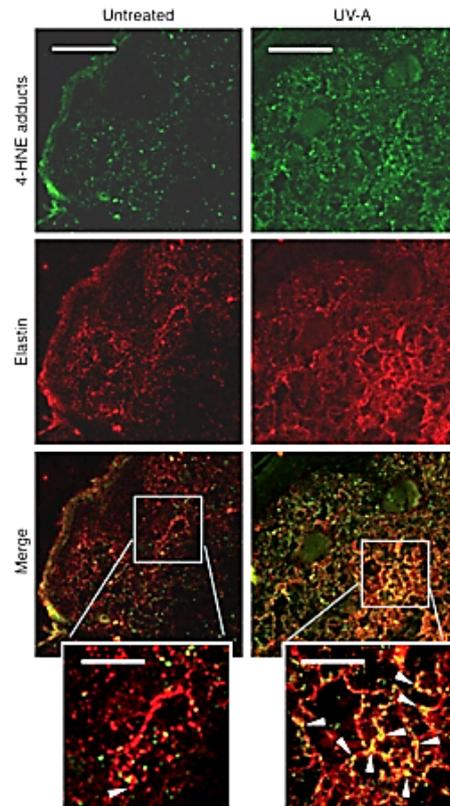


Figure 21 : Observation en microscopie confocale et immunofluorescence des modifications de l'élastine par le 4-hydroxynonéol

Coupes de peaux provenant de souris traitées et non traitées aux UV. Marquage avec un anticorps anti-4-HNE et anti-élastine. Les inserts indiquent une zone sélectionnée pour un grossissement dans les panneaux inférieurs. Photos représentatives de trois expériences distinctes

(Larroque-Cardoso, 2015)

2.2.1.2.3. Cas des fibroblastes

En pénétrant les couches profondes de la peau, les UVA sont capables d'interférer avec les composés dermiques. Grâce à un modèle de peau reconstruite, il a été montré que les UVA induisent des altérations majeures au niveau dermique. En effet, suite à une exposition aux UVA (25 J/cm²), les fibroblastes

dermiques localisés dans la partie supérieure du derme disparaissent dans les 48h via un processus apoptotique (Battie, 2014).

Aucune conséquence n'a cependant été observée sur la structure et l'organisation de l'épiderme, indiquant que la capacité de survie des fibroblastes dermiques après une exposition à des radiations pures d'UVA est plus faible que celle des kératinocytes épidermiques. Ces études confirment des résultats précédents ayant montré que les fibroblastes dermiques sont plus sensibles au stress oxydatif (induit par les UVA) que les kératinocytes (Bernerd, 1997).

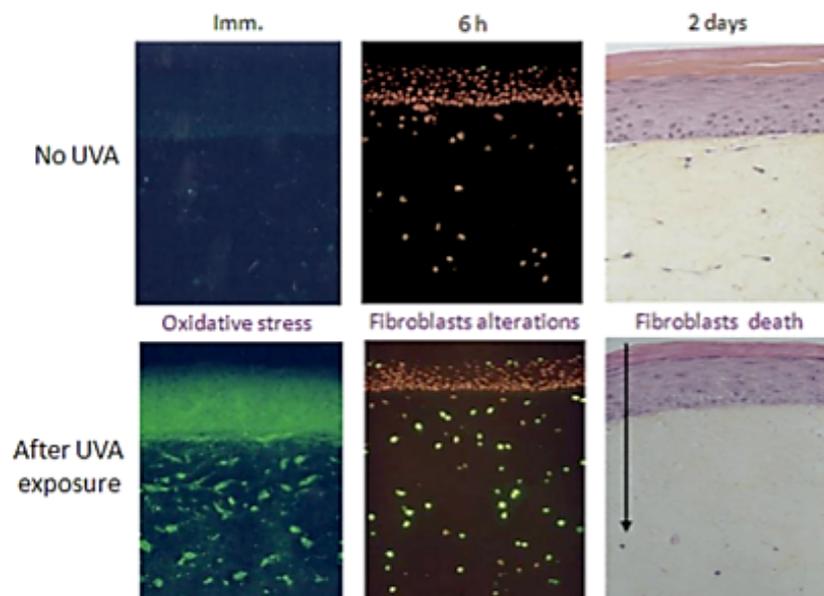


Figure 22 : Changements biologiques (induction de stress oxydatif, altérations de fibroblastes, mort des fibroblastes) observés *in vitro* dans un modèle reconstruit avant et après une exposition aux UVA

Le stress oxydatif a été révélé par la sonde DCFH-DA, l'altération des fibroblastes correspond aux processus apoptotique (réaction TU-NEL), et la disparition de fibroblastes dermiques a été révélée par histologie (HES coloration)

(Battie, 2014)

La disparition des fibroblastes, suite à une exposition UVA, aura pour conséquence un dérèglement de la sécrétion de protéoglycanes et de glycoprotéines.

2.2.2. Altérations lipidiques

Les lipides membranaires, particulièrement riches en acides gras polyinsaturés, représentent une cible privilégiée des ROS. Les UV, responsables de la peroxydation des lipides via les ROS, vont entraîner une augmentation excessive de la production de peroxydes lipidiques, saturant alors les systèmes de défense de l'organisme. L'oxydation des lipides conduit alors à une désorganisation des membranes modifiant leur perméabilité et leur fluidité (Hillion, 2003).

2.2.2.1. Cas des lipides du stratum corneum

Le stratum corneum (SC) est la première ligne de défense contre l'exposition aux agressions environnementales telles que les radiations UV. Les conséquences sur les propriétés biomécaniques et la fonction barrière du SC ont jusqu'à aujourd'hui été peu étudiées. Des altérations sur ses propriétés peuvent être à l'origine de dommages cutanés qui se traduisent d'un point de vue clinique en gerçures, fissures, inflammations, infections, cicatrices et desquamation anormale.

Il a été montré récemment que l'exposition aux UV avait des conséquences dramatiques sur la cohésion cellulaire et l'intégrité mécaniques du SC, diminuant ainsi ses capacités de résistance (Biniek, 2012). Les causes : altération des composants intercellulaires (lipides intercellulaires) et des cornéodesmosomes.

Bien que la rigidité des fibres de kératines ne semble pas être altérée outre mesure lors d'une exposition aux UV, la force et la cohésion intercellulaires sont diminuées de manière significative.

En effet, il a été montré que la force de fracture du SC diminue après une exposition UV, ceci indiquant que la cohésion cellulaire, largement assurée par les lipides intercellulaires et les cornéodesmosomes, est réduite. Les lipides intercellulaires forment 20% du volume tissulaire total et 15% du poids sec du SC. Ils sont organisés en lamelles constituées de bicouches de céramides, cholestérol, acides gras, phospholipides et glucosylamides (Harding, 2004).

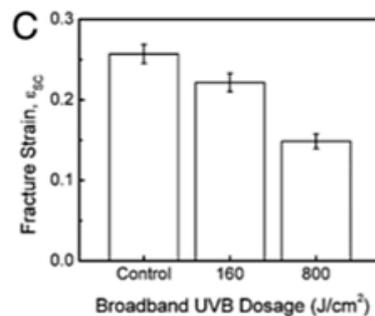


Figure 23 : Force de fracture du stratum corneum d'échantillons exposés à des dosages croissants d'UVB (0, 160 et 800 J/cm²)

(Biniek, 2012)

La cohésion cellulaire est quant à elle déterminée par la mesure de l'énergie de délamination tissulaire (déstructuration). Il a été montré que le retrait des lipides mobiles du SC augmente l'énergie de délamination intercellulaire. Ainsi, la diminution de l'énergie de délamination intercellulaire liée à l'augmentation de l'exposition UV indique que les radiations causent une diminution significative de la cohésion cellulaire et ainsi une altération des lipides intercellulaires et /ou des cornéodesmosomes.

2.2.3. Altérations mitochondriales

2.2.3.1. Via l'ADN mitochondrial

Les mitochondries sont les organites de la cellule qui produisent de l'énergie sous forme d'ATP tout en consommant de l'oxygène. Chaque cellule dispose de 100 à 1000 mitochondries et chacune d'elle comporte 1 à 10 copies d'ADN mitochondrial. Cet ADN est à double brin, il est composé de 16 559 paires de bases (Bernburg, 2000).

Bien qu'équipé en système de défense, la présence continue de ROS, surtout dans la dernière étape de conversion de l'ADP en ATP, altère l'ADN mitochondrial, la fréquence des mutations de cet ADN est cinquante fois plus élevée que pour l'ADN nucléaire (Yaar, 2007) (Rabe, 2006).

Le génome des mitochondries codant treize composés de la chaîne de transport des électrons, toute altération non réparée affecte la capacité de l'organite à générer de l'énergie pour la cellule. Les mutations de l'ADN mitochondrial et plus fréquemment les délétions augmentent avec l'âge et seraient impliquées dans les maladies dégénératives dont la maladie d'Alzheimer, dans le syndrome de Kearns-Sayre (myopathie oculaire associé à une ophtalmoplégie) et dans le photovieillissement. La délétion de la paire de base 4 977 est dix fois plus présente dans les cellules de peau photovieillie. Dans des études in vitro d'irradiation de fibroblastes à des doses physiologiques d'UV, des délétions de l'ADN mitochondrial apparaissent seulement après deux semaines d'exposition. In vivo, ces délétions de l'ADN sont toujours détectées quatre mois après l'arrêt de l'exposition. L'induction des mutations de l'ADN mitochondrial est dépendante de la durée et de la dose d'exposition aux UV : la fréquence de ces délétions n'est donc pas corrélée

seulement à l'âge chronologique de l'individu mais également à la sévérité de l'exposition aux UV.

2.2.3.2. Via la production de monoxyde d'azote

Autre phénomène impliqué dans le dysfonctionnement physiopathologique de la mitochondrie : la production excessive de monoxyde d'azote (NO) via l'activation de la NO synthétase par les UV. (Gonzalez Maglio, 2005) La surproduction de NO corrélée à celle de l'anion superoxyde, suite à des expositions aux UV, induit la formation d'acide peroxy-nitrique (ONOO) une substance fortement oxydante et très réactive. L'acide peroxy-nitrique serait impliqué dans la nitration et la nitrosation des protéines : le cytochrome oxydase ou complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale serait particulièrement touchée. Le fonctionnement de la mitochondrie serait alors fortement altéré. Le NO et l'ONOO, touchant les mitochondries, sont donc impliqués dans le processus d'érythème cutané, de photovieillessement et d'inflammation.

Une corrélation a par ailleurs été montrée entre les fonctions décroissantes des mitochondries et l'induction de la MMP-1 (Bernburg, 2000) (Rabe, 2006).

2.2.3.3. Via l'altération de la balance NAD⁺ / Nicotinamide

Un stress oxydatif accru perturbe l'énergie cellulaire. En effet, il a été montré que cette perturbation de l'état homéostatique est détectée par épuisement des métabolites NAD⁺ et ATP (Oblong, 2014).

Pour rappel, le nicotinamide adénine dinucléotide, ou NAD, est une coenzyme d'oxydoréduction présente dans toutes les cellules vivantes. Elle est

présente dans toutes les cellules et aide les enzymes à transférer les électrons pendant les réactions d'oxydo-réductions du métabolisme de formation de l'ATP.

Cette diminution peut être à la fois transitoire tout comme chronique à la suite de dommages cumulatifs au niveau de la mitochondrie. NAD⁺ et son précurseur primaire le nicotinamide sont connus pour avoir un impact significatif sur l'homéostasie cutanée dans le cadre de régimes alimentaires, traitement de diverses affections inflammatoires, photovieillessement ainsi que dans la prévention de certains cancers.

Le niveau cellulaire de NAD⁺ est connu pour être faible dans le cas des peaux âgées et un traitement à base de nicotinamide a été, de manière hypothétique, considéré comme bénéfique pour restaurer les taux et ainsi lutter contre les dysfonctions bioénergétiques. Dans les fibroblastes dermiques, le nicotinamide est capable de protéger contre le stress oxydatif, la glycolyse, la phosphorylation oxydative tout en augmentant l'efficacité des mitochondries via une mitophagie sélective sirtuine-dépendant.

De récentes recherches ont montré que les niveaux cellulaires de NAD⁺ sont plus dynamiques qu'on ne le pensait précédemment. Oscillant en tandem avec le nicotinamide, cette balance agit comme une véritable boucle de rétroaction dans la régulation du métabolisme cellulaire, le maintien de l'efficacité des mitochondries et la rythmicité circadienne.

Etant donné que le stress oxydatif induit par les UV interrompt ce processus, il semble donc pertinent d'orienter les recherches sur le rôle du niacinamide dans les fonctions homéostatiques et bioénergétiques de la cellule.

2.2.3.4. Facteur favorisant

Récemment, l'influence du taux intrinsèque de graisses alimentaires sur les conséquences du rayonnement UV a été étudiée. En effet, une étude a été menée sur deux générations de rongeurs issues de trois populations auxquelles des régimes stricts avaient été attribués (respectivement huile de soja (*groupe contrôle*), huile de poisson et huiles hydrogénées) (Barcelos, 2014).

Des modifications biochimiques significatives ont été observées dans le cas des générations issues du régime à base d'huiles hydrogénées : production plus importante de ROS, altération de l'intégrité des fonctions mitochondriales, hausse de Na (+) K (+) - ATPase et diminution du taux de glutathion.

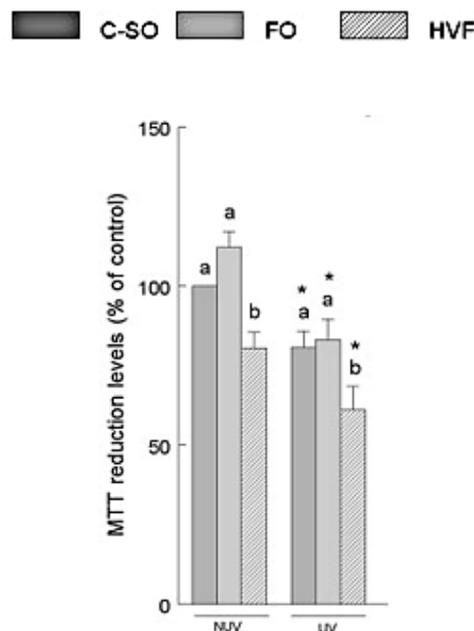


Figure 24 : Influence d'acides gras trans n-3, n-6 sur deux générations de rats supplémentés avec de l'huile de soja –contrôle (C-SO), de l'huile de poisson (FO) ou de la graisse végétale hydrogénée (RPLP) sur l'intégrité mitochondriale

Peau dorsale de rats exposés ou non à une irradiation UV. Les données sont exprimées en moyenne. *Indique une différence significative dans le groupe non irradié de la même supplémentation ($P < 0.05$). Aucune précision concernant a et b.

(Barcelos, 2014)

De plus, d'un point de vue clinique, l'exposition aux UV induit, toujours dans ce même groupe, une augmentation du score des rides.

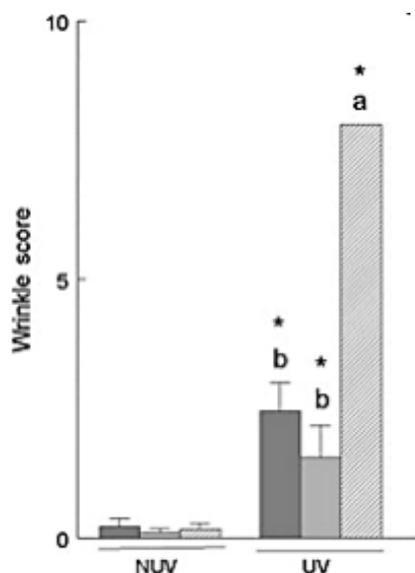


Figure 25 : Influence d'acides gras trans n-3, n-6 sur deux générations de rats supplémentés avec de l'huile de soja –contrôle (C-SO), de l'huile de poisson (FO) ou de la graisse végétale hydrogénée (RPLP) sur les rides

Peau dorsale de rats exposés ou non à une irradiation UV. Les données sont exprimées en moyenne. *Indique une différence significative dans le groupe non irradié de la même supplémentation ($P < 0.05$). Aucune précision concernant a et b.

(Barcelos, 2014)

Dans le cadre du régime alimentaire à base d'huile de poisson, l'exposition induit une augmentation moindre de l'épaisseur de la peau et des niveaux de protéine-carbonyle ainsi qu'une augmentation de l'activité de la catalase. La fonction de Na (+) K (+) - ATPase est conservée.

Alors que le régime à base d'huile de poisson semble protecteur, les graisses sous forme *trans* semblent quant à elles nuire à la santé de la peau en la rendant plus vulnérable aux rayons UV et donc plus encline à développer photovieillessement et cancers cutanés.

3. Les mécanismes impliqués dans le photovieillissement dans le cas d'une exposition aux rayonnements infra-rouges

La lumière infrarouge (IR) est dotée de la plus faible énergie. Cependant, elle compte pour environ 45% du rayonnement solaire atteignant notre peau. La lumière IR se compose des rayons IRA (700 nm-1400 nm), IRB (1400 nm-3000 nm) et IRC (3000nm-1 mm). Les IRB et les IRC sont incapables de pénétrer la peau en profondeur, mais les IRA le font. Les IRA représentent près de 30% du total des rayons IR, dont 65% atteint le derme et 15% l'hypoderme (Svobodová, 2010).

Comme pour les UV (UVA et UVB) et la lumière visible, les IRA génèrent des ROS. La contribution relative des IRA à la génération de ROS cutanés, par une journée d'été ensoleillée à Berlin, a été estimée à environ le quart de celle causée par les UV (Zastrow, 2009).

Les IRA induisent aussi un déséquilibre de l'expression de gènes (générant plus de MMPs et moins de collagène) in vitro et in vivo, favorisent l'angiogénèse et sont impliqués dans le photovieillissement. Ils sont potentiellement carcinogènes et affectent l'intégrité mitochondriale (Cho, 2008).

Toutefois, contrairement aux UV et à la lumière visible, les IR ne sont que faiblement absorbés par les chromophores usuels, comme la mélanine et sont trop faibles pour affecter directement l'ADN.

Il a été récemment proposé que la réponse de la peau aux IR de type A (IRA) passe par les mitochondries, avec le cytochrome C oxydase (CcO) comme chromophore potentiel (Krutmann, 2009).

L'interaction des IRA avec le CcO semble mener à une perturbation de la chaîne respiratoire (transport d'électrons) dans les mitochondries, ce qui résulte en

une baisse de production d'énergie et une augmentation de la génération de ROS. Initiant une signalisation rétrograde (de la mitochondrie vers le noyau cellulaire), ce dysfonctionnement est responsable de l'expression de gènes nucléaires spécifiques (Jazwinski, 2012).

Pour les fibroblastes, l'effet sur les gènes est observé à des doses d'IRA de 54-360 J/cm² et la production de ROS est détectable à des doses aussi faibles que 30 J/cm² (Schroeder, 2011).

En considérant que des doses de 300-800 J/cm² sont facilement atteintes sous le soleil estival en Europe centrale, ces doses expérimentales peuvent être considérées comme physiologiquement significatives.

Les rayons infrarouges de type A (IRA) sont capables de provoquer un nombre important de radicaux libres (ROS) au niveau des mitochondries, ce qui en retour initie une signalisation rétrograde de la mitochondrie vers le noyau cellulaire, ou l'expression de gènes liés au vieillissement, tels ceux de la protéase de la matrice extracellulaire de type 1 (MMP-1) et celui du pro-collagène alpha-1 (COL1A1) s'en trouve altérée. La combinaison d'une dégradation accrue des fibres de collagène et d'une réduction de son renouvellement liée respectivement à l'expression à la hausse de MMP-1 et à la baisse de celle de COL1A1, contribue à la formation des rides au cours du photovieillissement.

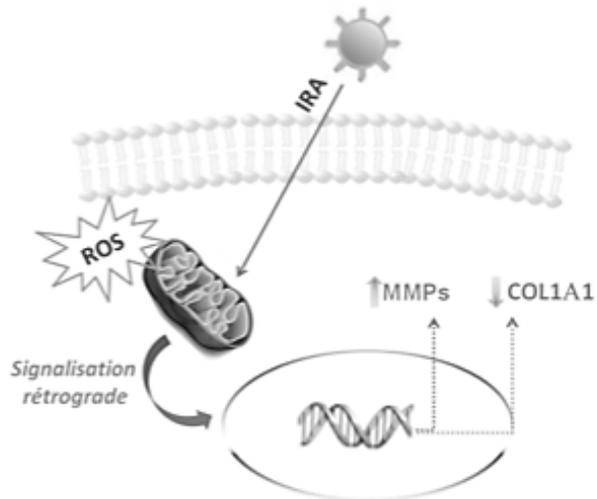


Figure 26 : Signalisation rétrograde induite par les rayons infrarouges A

(Dupont, 2013)

La signalisation mitochondriale rétrograde est une voie de communication de survie qui opère via l'activation de ERK1/2 (les protéines ERK1/2 sont des enzymes, des kinases, qui ajoutent des groupements phosphate à d'autres protéines afin de les activer). ERK1/2 font partie de la famille des MAP kinases qui sont des protéines jouant un rôle dans la division, la croissance et la prolifération cellulaires) et l'élévation de la concentration de Ca^{2+} libre dans le cytosol des cellules. Dans la peau, ces signaux culminent avec la modulation de gènes associés au photovieillessement, comme la MMP-1 et le procollagène de type 1 (COL1A1) (Krutmann, 2009) (Schroeder, 2010) (Krutmann J. M., 2012).

Comme il a été déjà vu, l'augmentation de la dégradation du collagène combinée à une réduction de son renouvellement, causée respectivement par une stimulation de l'expression des MMP et une diminution de celle de COL1A1, est reconnue comme un facteur important de la formation des rides au cours du

photovieillissement. Cependant, lorsque testée in vivo, la magnitude de l'induction cutanée de la MMP-1, par exposition aux IRA, a montré une grande variabilité selon les individus et près de 20% des volontaires n'ont eu aucune réponse (Schroeder P. L., 2008).

La raison de ces écarts n'est pas claire, mais ne semble pas liée au type de peau. Toutefois, puisque la production accrue de ROS induite par les IRA (à la base de la signalisation rétrograde) a été liée à la température corporelle, il est bien possible que les variations observées soient liées à une modulation différente de la température de la peau par les IRA, selon les individus.

De fait, une partie de la réponse de la peau aux rayons IRA repose sur une interaction de la lumière IR avec certaines molécules présentes dans les tissus, ce qui produit des vibrations moléculaires créant de la chaleur (Svobodová, 2010).

Ceci est à la base de la sensation de chaleur que nous éprouvons lorsque nous nous exposons au soleil. Les IRB et IRC sont principalement responsables de ce phénomène au niveau de la peau. Les kératinocytes, les fibroblastes et les mélanocytes expriment tous, à leur surface, différents récepteurs sensibles à la chaleur, incluant le récepteur vanilloïde TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1). On a récemment suggéré que TRPV1 pouvait être activé par les IR en plus de l'être par les hautes températures (> 43°C), les bas pH et la capsaïcine (Fernandes, 2012).

TRPV1 est un canal ionique membranaire qui, lorsque stimulé, s'ouvre pour permettre aux ions calcium de traverser la membrane pour pénétrer à l'intérieur de la cellule. Au niveau de la peau, une activation prolongée par la chaleur est associée à de l'inflammation et à la dégradation des fibres d'élastine et de collagène, in vitro et in vivo (Shin, 2012) (Lee, 2012).

Une exposition chronique aux IR produit des effets similaires passant probablement, en partie, par la production de chaleur (Cho S. S., 2009).

Le mécanisme proposé implique l'activation de TRPV1 par la chaleur et sa potentialisation par la protéine kinase C (PKC) à la membrane des cellules cutanées, ce qui permet l'entrée d'ions calcium. Dans les fibroblastes, l'activation de TRPV1 stimule l'expression de MMP-1 (le calcium module l'expression des MMP), ce qui favorise la dégradation du collagène et le vieillissement prématuré. Au niveau des cellules neuronales sensorielles cutanées, l'activation de TRPV1 stimule la sécrétion de neuropeptides, tel que la substance P (SP), qui augmente la vasodilatation et la perméabilité vasculaire de la peau via la promotion de production de VEGF par les mastocytes (Aubdool, 2011).

Une activation synergique de TRPV1 sur ces 2 types de cellules est susceptible de provoquer de l'inflammation et de précipiter encore plus le vieillissement de la peau. Fait intéressant, l'expression de TRPV1 est augmentée chez les peaux matures, suggérant un lien avec le prurit qui est un problème fréquent chez les personnes âgées.

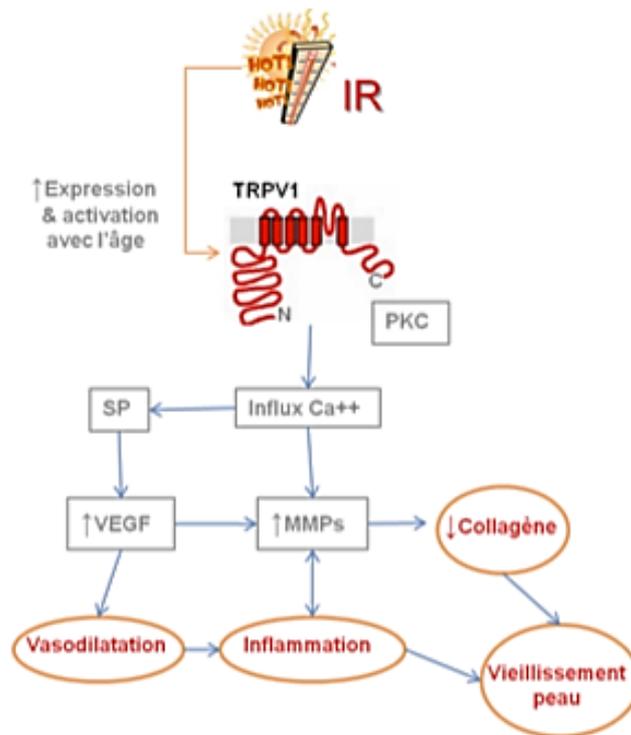


Figure 27 : Activation du canal ionique TRPV1 par les IR et la chaleur dans la peau

Dans les kératinocytes, l'activation du récepteur vanilloïde TRPV1, par les rayons infrarouges (IR) et la chaleur, provoque un influx de calcium et induit l'expression de la protéase de la matrice extracellulaire de type 1 (MMP-1), causant la dégradation du collagène. Au sein des fibres sensorielles cutanées, l'activation de TRPV1 stimule la production de substance P (SP) connue pour augmenter la vasodilatation et la perméabilité vasculaire, via la promotion de la sécrétion du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) par les mastocytes

(Lee, 2009)

D'autre part, il semblerait que l'exposition solaire aux IR stimule la synthèse de cathepsine G (lié à une réponse inflammatoire). Pour rappel, la cathepsine G fragmente les dimères de fibronectines. Ceci induit la production de MMP responsables de la dégradation des fibres dermiques (Loing, 2014).

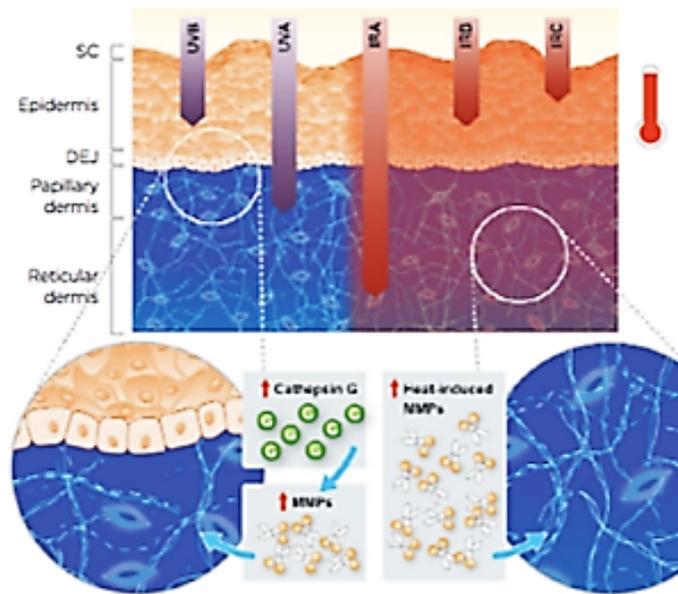


Figure 28 : Stimulation de la synthèse de Cathepsine G suite à une exposition IR
(Loing, 2014)

Ainsi, il semble bien que l'exposition aux IR ait des effets non négligeables sur la physiologie de la peau passant par divers mécanismes moléculaires. Cependant, nous ignorons toujours lequel prédomine et jusqu'à quel point, ensemble et séparément, ces mécanismes contribuent aux changements cutanés observés avec l'âge. Comme c'est aussi le cas pour la lumière visible, l'impact des IR sur la biologie de la peau comparé à celui des UV, demeure encore à clarifier.

4. Les mécanismes impliqués dans le photovieillessement dans le cas d'une exposition aux rayonnements visibles

La lumière visible (400-700 nm) compte pour près de 50% du spectre solaire (Svobodová, 2010). Elle pénètre en profondeur dans les tissus biologiques et environ 20% de ce rayonnement atteint l'hypoderme. Nous apprécions la lumière visible; elle permet de favoriser la croissance des plantes qui nous assurent nourriture et oxygène, elle est utile au traitement de certains problèmes cutanés et elle semble tout à fait inoffensive. Malgré le peu d'études qui se sont penchées sur la question jusqu'à présent, deurs résultats révèlent que la lumière visible affecte la physiologie de la peau de biens des façons.

Il a été rapporté que, tout comme les UV(A et B) et les IR, la lumière visible pouvait générer des ROS suite à l'activation de photosensibilisateurs endogènes par des photons (Zastrow, 2009). Dans un effort pour quantifier les contributions relatives des UVB, UVA et de la lumière visible à la production de ROS, des explants de peau ont été exposés à la lumière naturelle du soleil de mi-journée, en présence d'une série de filtres. Les résultats ont permis d'établir que les UVB étaient responsables d'environ 4% des ROS émis, les UVA 46% et la lumière visible 50%. L'hémoglobine, la mélanine, la bilirubine, la riboflavine et les porphyrines ont été identifiées comme des chromophores naturels de la lumière visible présents dans la peau (Liebel, 2012).

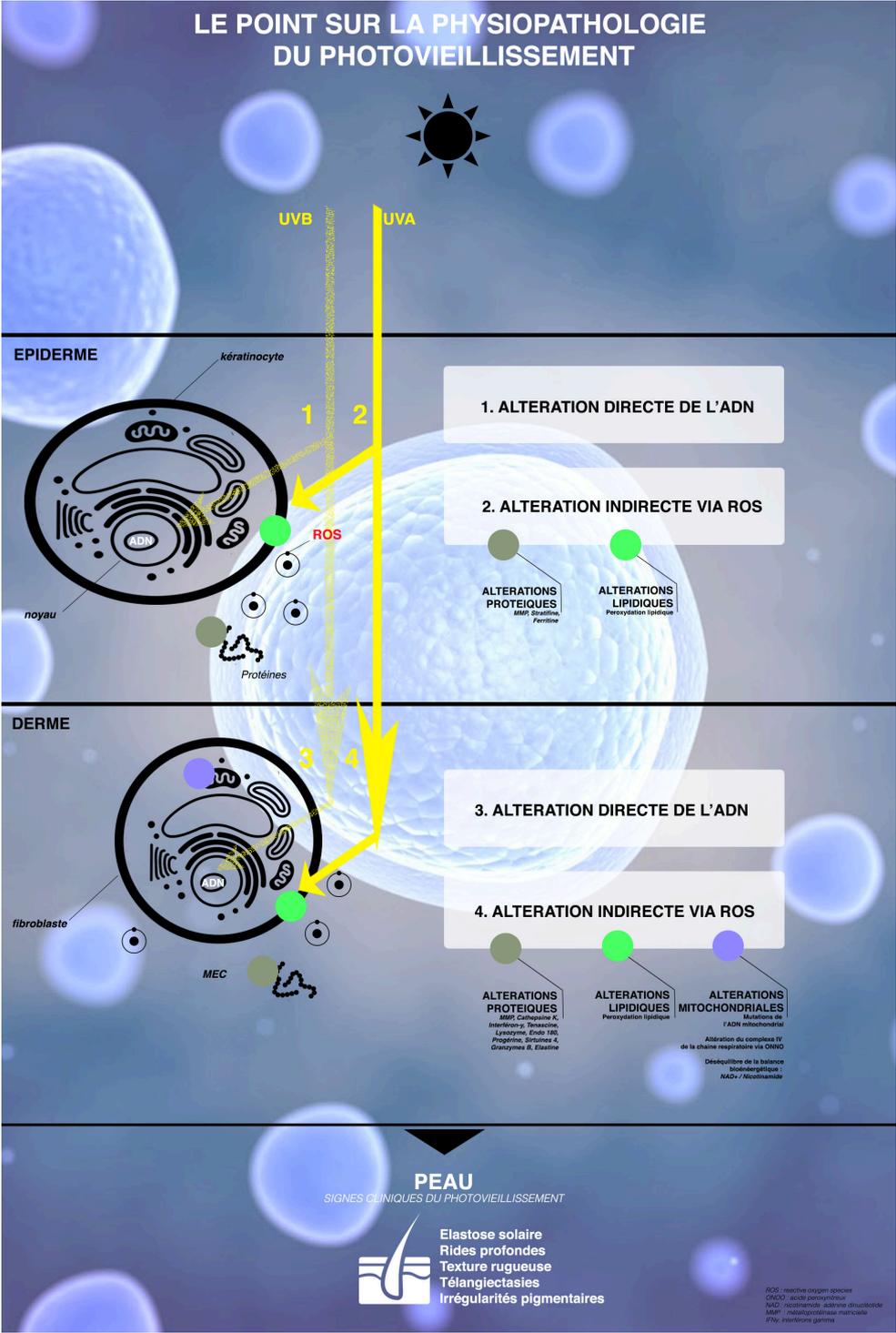
À des doses équivalant à 15-90 minutes d'exposition au soleil, la lumière visible induit la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF) et stimule l'expression de protéases de la matrice extracellulaire (MMP-1 et MMP-9) au sein d'équivalents de peau humaine. La formation de radicaux libres par la lumière visible a été confirmée in vivo, sur des biopsies cutanées, par chimiluminescence. Il semblerait de plus, que la lumière visible puisse affecter l'ADN en oxydant ses bases,

comme on peut le voir également avec les UVA, cependant elle ne provoquerait pas la formation de dimères (Liebel, 2012).

Il faut souligner que, bien que la lumière visible constitue une part importante du rayonnement solaire, l'impact de ses effets physiologiques doit être placé en contexte et comparé avec celui des UV.

Finalement, même si la lumière visible a un impact sur les voies de signalisation liées au vieillissement de la peau, sa contribution au processus de photovieillissement doit encore être précisée.

PARTIE 3 : POSTER SCIENTIFIQUE



CONCLUSIONS

ISPB - FACULTE DE PHARMACIE

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Elma DZEMALI

Préciser le contexte de l'étude, un résumé des principaux résultats ou éléments clés du travail ainsi que ses perspectives en une ou deux pages maximum. N'utiliser aucune abréviation dans la conclusion)

La peau, organe à l'interface avec l'environnement extérieur, subit un double vieillissement : intrinsèque et extrinsèque.

Les mécanismes biologiques majeurs impliqués dans le photovieillissement ont fait l'objet de nombreuses recherches et études. Il est connu que le rayonnement UV est le principal facteur responsable du vieillissement extrinsèque. Son mécanisme d'action est double : soit par interaction directe sur l'ADN cellulaire (mode d'action principal des UVB), soit de façon indirecte par le biais des formes actives de l'oxygène (mode d'action principal des UVA). Les formes actives de l'oxygène altèrent de nombreux mécanismes biologiques. En effet, leur accumulation peut provoquer des lésions directes sur tous les composants cellulaires via un mécanisme oxydatif : peroxydation lipidique et oxydation des protéines soit indirectes via la mise en jeu de cascade de signalisation et l'activation de facteurs de transcription.

De nouvelles données, récoltées plus récemment (entre 2013 et 2015), ont permis de compléter les informations sur les mécanismes biologiques mis en jeu lors du photovieillissement. Ainsi, il a été montré que lors d'une exposition UV, l'activation des facteurs de transcription de type AP-1 induit notamment l'expression de métallo-protéinases et de cathepsines K (protéines dégradant l'élastine) dans la matrice extra-cellulaire. La mise en jeu des facteurs NF-kB est responsable, quant à elle, d'une augmentation de la synthèse d'interferon- γ .

Via un mode d'action similaire, de nombreuses altérations de synthèses protéiques ont été identifiées : synthèse de stratifine et ferritine par les kératinocytes de l'épiderme d'une part et synthèse de tenascine, lysozymes, endo 180, leptines, adiponectines, progérine, sirtuines de type 4 et granzymes B par les fibroblastes du derme d'autre part.

Ces altérations interviennent principalement dans la dégradation de différents composants de la matrice extracellulaire dermique, expliquant les anomalies morphologiques du collagène et des fibres élastiques qui caractérisent histologiquement l'héliodermie.

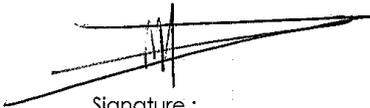
Enfin, il a été montré que le stress oxydatif induit des mutations de l'ADN mitochondrial, une altération du complexe IV de la chaîne respiratoire ainsi qu'un déséquilibre de la balance bioénergétique perturbant le métabolisme de la cellule. Ces données soulignent ainsi l'importance du stress oxydant dans les processus de vieillissement.

La prévention combinant une exposition modérée au soleil associée à une protection solaire à large spectre, reste l'un des meilleurs moyens de se prémunir des effets délétères des UV, inducteurs du photovieillissement cutané et accélérateurs du risque carcinogène.

Les perspectives de développement concernant les soins solaires vont certainement vers des produits pouvant contrecarrer les effets délétères du soleil avant que ces effets soient cliniquement décelables. Le futur pour la prévention du photo-vieillissement sera peut-être représenté par des écrans solaires comportant des enzymes de réparation de l'ADN ou pouvant stimuler des facteurs naturels qui induisent la réparation des dégâts actiniques. Toutefois de nombreuses études complémentaires seront nécessaires pour mettre au point cette stratégie combinant photo-protection et photo-réparation.

Le Président de la thèse,

Nom : M.A. BOLZINGER



Signature :

1,

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **23 MAI 2016**

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon



Professeure C. VINCIGUERRA

BIBLIOGRAPHIE

- Adachi, H. M. (2014). Increase of stratifin triggered by ultraviolet irradiation is possibly related to premature aging of human skin. *Experimental Dermatology*, 23, pp. 32-36.
- Afaq, F. M. (2006). Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. *Experimental Dermatology*, 15, pp. 678-684.
- Albert, M. (2002). The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47(6), pp. 930-7.
- Albert, M. (2003). The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 2. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 48(6), pp. 909-18.
- Aubdool, A. B. (2011). Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 15, pp. 33-9.
- Aucamp, P. B. (2010). Questions and answers about the environmental effects of ozone depletion and its interactions with climate change: 2010 assessment. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 10(301).
- Autier, P. B. (2007). Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue. *Journal international du cancer*, 121(1), pp. 1-5.
- Barcelos, R. V. (2014). Cross-generational trans fat intake exacerbates UV radiation-induced damage in rat skin. *Food Chem Toxicol*, 69, pp. 38-45.

- Battie, C. J. (2014). New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Exp. Dermatol.*, 23, pp. 7-12.
- Bellono NW1, N. J. (2014). UV light activates a Gαq/11-coupled phototransduction pathway in human melanocytes. *J Gen Physiol.*, 143(2), pp. 203-14.
- Bernburg, M. P. (2000). Photoaging of human skin. *Photodermatology photoimmunology and photomedicine*, 16, pp. 239-244.
- Bernerd, F. A. (1997). *Dev Biol*, 183, pp. 123-138.
- Beylot, C. (2008). Vieillissement cutané. Aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 135.
- Biniek, K. L. (2012). Solar UV radiation reduces the barrier function of human skin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109(42), pp. 17111-17116.
- Bregeon, D. (2009). Transcriptional mutagenesis induced by 8-oxoguanine in mammalian cells. *PLoS Genet.* 5
- Callaghan TM, W. K. (2008). A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part 2: Clinical perspectives and clinical methods in the evaluation of ageing skin. *International Journal of Cosmetic Science*, 30(5), pp. 323-32.
- Chaillol, I. (2011). mesure de l'exposition au rayonnement ultraviolet solaire pour les études épidémiologiques. . *Human health and pathology*. Université Claude Bernard. Lyon 1.
- Cho, S. L. (2008). Infrared plus visible light and heat from natural sunlight participate in the expression of MMPs and type I procollagen as well as infiltration of inflammatory cell in human skin in vivo. *J Dermatol Sci.*, 50, pp. 123-33.

Cho, S. S. (2009). Effects of infrared radiation and heat on human skin aging in vivo. *Investig Dermatol Symp Proc.*, 14, pp. 15-9.

Cosmobio. Disponible :

http://www.cosmobio.co.jp/product/detail/rkl_20111116.asp?entry_id=8628. Consulté le 10/03/2016

De Gálvez, M. (2009). Antioxidants in photoprotection: Do they really work? *ACTAS Dermo-Sifiliográficas*, 111, pp. 197-200.

Diffey, B. (2002). Sources and measurement of ultraviolet radiation. *Methods (San Diego, Calif.)*, 28(1), pp. 4-13.

Dupont, J. G. (2013). Au-delà des ultraviolets : Une peau menacée. *224 International Journal of Cosmetic Science*, 35, pp. 224-234.

Edward, M. Q. (2011). Keratinocytes stimulate fibroblast hyaluronan synthesis through the release of stratifin: a possible role in the suppression of scar tissue formation. *Wound Repair Regen*, 19(3), pp. 379-86.

Engelholm LH1, I. S. (2009). The collagen receptor uPARA/Endo180. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 1(14), pp. 2103-14.

Ezzedine, K. e. (2008). Artificial and natural ultraviolet radiation exposure: beliefs and behaviour of 7200 French adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 22(2), pp. 186-94.

Fernandes, E. F. (2012). The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol.*, 166, pp. 510-21.

- Frank Wang, M. N. (2014). Dermal damage promoted by repeated low-level UVA1 exposure despite tanning response in human skin. *JAMA Dermatol.*, 150(4), pp. 401-406.
- Ghahary, A. M.-B. (2005). Differentiated keratinocyte-releasable stratifin (14-3-3 sigma) stimulates MMP-1 expression in dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*, 124(1), pp. 170-7.
- Gonzalez Maglio, D. P. (2005). Skin damage and mitochondrial dysfunction after acute ultraviolet B irradiation: relationship with nitric oxide production. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 21(6), pp. 311-7.
- Grether-Beck, S. K. (2014). Downregulation of miR-15b is associated with increased sirtuin 4 (SIRT4) expression in photoaging of human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 134, pp. 114-120.
- Greussing, R. H. (2013). Identification of microRNA-mRNA functional interactions in UVB-induced senescence of human diploid fibroblasts. *BMC genomics.*, 14, p. 224.
- Harding, C. (2004). The stratum corneum: Structure and function in health and disease. *Dermatol Ther* 17(Suppl 1), pp. 6-15.
- Haywood, R. (2006). Relevance of sunscreen application method, visible light and sunlight intensity to free-radical protection: A study of ex vivo human skin. *Photochem Photobiol.*, 82, pp. 1123-1131.
- Hillion, H. (2003). La photo-protection antiradicalaire : intérêts et limites. Pharmacie, Faculté de pharmacie : Université de Rennes 1, p. 293.
- Ho, L. T. (2013). SIRT4 regulates ATP homeostasis and mediates a retrograde signaling via AMPK. *Aging (Albany NY)*, 5, p. 835.

- Jazwinski, S. (2012). The retrograde response: When mitochondrial quality control is not enough. *Biochim Biophys Acta.*, 3, p. 31.
- Kerkela, E. S.-K. (2003). Matrix metalloproteinases in tumor progression : focus on basal and squamous cell skin cancer. *Exp Dermatol.*, 12, pp. 109-25.
- Kim, E. L. (2014). Ultraviolet-induced decrease of leptin and adiponectin in subcutaneous fat may contribute to exacerbation of photoaging process. *Journal of Investigative Dermatology*, 134, pp. 83-89.
- Kimlin, M. (2008). Geographic location and vitamine D synthesis. *Molécular aspects of medecine*, 29(6), pp. 453-61.
- Kligman, A. (1969). Early destructive effect of sunlight on human skin. *JAMA*, 210, pp. 2377-2380.
- Kligman, L. (1982). Intensification of ultraviolet-induced dermal damage by infrared radiation. *Arch Dermatol Res*, 272, pp. 229-238.
- Kligman, L. a. (1986). The nature of photoaging: its prevention and repair. *Photodermatol.*, 3, pp. 215-217.
- Krutmann, J. M. (2012). Sun exposure: what molecular photodermatology tells us about its good and bad side. *J Invest Dermatol.*, 132, pp. 976-84.
- Krutmann, J. S. (2009). Role of mitochondria in photoaging of human skin: the defective powerhouse model. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 14, pp. 44-9.
- Kumakiri, M. H. (1977). Biologic changes due to long-wave ultraviolet irradiation on human skin: ultrastructural study. *J Invest Dermatol.*, 69, pp. 392-400.

Larroque-Cardoso, P. C.-W. (2015). Elastin Modification by 4-Hydroxynonenal in Hairless Mice Exposed to UV-A. Role in photoaging and actinic elastosis. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(7), pp. 1873-1881.

Lee, Y. K. (2012). The role of TRPV1 channel in aged human skin. *J Dermatol Sci.*, 65, pp. 81-5.

Lee, Y. K. (2009). Increased expression of TRPV1 channel in intrinsically aged and photoaged human skin in vivo. *Exp Dermatol*, 18, pp. 431-6.

Liebel, F. K. (2012). Irradiation of Skin with Visible Light Induces Reactive Oxygen Species and Matrix-Degrading Enzymes. *J Invest Dermatol*, 132, pp. 1901-7.

Loing, E. B. (2014). Cathepsin G as an important mediator of proteolytic ECM degradation in photoaging. *Journal of investigative dermatology*, p. 115.

Makrantonaki, E. Z. (2008). Skin alteration and diseases in advanced age. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 5, pp. 153-162.

Martin, J. e. (2009). Changes in skin tanning attitudes. Fashion articles and advertisements in the early 20th century. *American journal of public health*, 99(12), pp. 2140-6.

Matsui, M. H. (2009). Non-Sunscreen Photoprotection: Antioxidants Add Value to a Sunscreen. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 14, pp. 56-59.

Mélissopoulos, A. L. (2012). *La peau : structure et physiologie*. Lavoisier.

Mouret, S. (2006). Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103, pp. 13765-70.

Nichols, J. K. (2010). Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Archive of Dermatology Research*, 302, pp. 71-83.

Nordlund, J. A. (1989). L.A. Pigment Cell Biology: an Historical Review. *J Invest Dermatol.*, 92, pp. 53-60.

Oblong, J. E. (2014). The evolving role of the NAD⁺/nicotinamide metabolome in skin homeostasis, cellular bioenergetics, and aging. *DNA Repair*, 23, pp. 59-63.

Parkinson, L. T. (2015). Granzyme b mediates both direct and indirect 9 cleavage of extracellular matrix in skin after chronic low-dose ultraviolet light irradiation. *Aging Cell*, 14, pp. 67-77.

Passeron, J. O. (2003). Le vieillissement cutané et sa prévention. *Presse Med*, 32, pp. 1474-82.

Perdiz, D. (2000). Distribution and repair of bipyrimidine photoproducts in solar UV-irradiated mammalian cells, *J. Biol. Chem.*, 275, pp 26732-42.

Rabe, J. M. (2006). Photo-aging : mechanisms and repair. *Journal of American Academy of Dermatology*, 55, pp. 1-19.

Ravanat, J.L. (2001). Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. *J Photochem Photobiol B.* 63, pp. 88-102.

Rittie, L. F. (2002). UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing research reviews*, 1, pp. 705-720.

- Roelandts, R. (2007). History of Human Photobiology. CRC Press, Boca Raton, pp. 1-3.
- Sabburg, J. P. (2001). Effect of cloud on UVA and exposure to humans. *Photochemistry and photobiology*, 74(3), pp. 412-6.
- Sakura, M. C. (2014). Differences in the Histopathology and Cytokine Expression Pattern between Chronological Aging and Photoaging of Hairless Mice Skin. *Modern Research in Inflammation.*, 3, pp. 82-89.
- Sand, M. S. (2013). Comparative microarray analysis of microRNA expression profiles in primary cutaneous malignant melanoma, cutaneous malignant melanoma metastases, and benign melanocytic nevi. *Cell and tissue research.*, 351, pp. 85-98.
- Schroeder, P. K. (2010). Infrared A-induced Skin Aging. *Textbook of Aging Skin*, pp. 421-426.
- Schroeder, P. K. (2011). Infrared A radiation effects on the skin. *Piel.*, 26, pp. 259-262.
- Schroeder, P. L. (2008). Infrared radiation- induced matrix metalloproteinase in human skin: implications for protection. *J Invest Dermatol.*, 128, pp. 2491-7.
- Seckmeyer, G. E. (1996). Transmittance of clouds is wavelengthdependent in the UV-range. *Geophysical Research Letters*, 23(20), pp. 2753-55.
- Setlow, R. (1974). The wavelenghts in sunlight effective in producing skin cancer : a theoretical analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 71(9), pp. 3363-6.
- Shin, M. S. (2012). Chronic heat treatment causes skin wrinkle formation and oxidative damage in hairless mice. *Mech Ageing Dev.*, 133, pp. 92-8.
- Song, J. L. (2012). MiR-155 negatively regulates c-Jun expression at the post-transcriptional level in human dermal fibroblasts in vitro: implications in UVA ir-

- radiation-induced photoaging. *Cellular physiology and biochemistry.*, 29, pp. 331-340.
- Svobodová, A. A. (2010). Solar radiation induced skin damage: Review of protective and preventive options. *Int J Radiat Biol.*, 86, pp. 999-1030.
- Takeuchi, H. R. (2013). Longwave UV light induces the aging-associated progerin. *Invest Dermatol*, 133(7), pp. 1857-62.
- Tang S1, L. R. (2013). UV-mediated downregulation of the endocytic collagen receptor, Endo180, contributes to accumulation of extracellular collagen fragments in photoaged skin. *J Dermatol Sci.*, 70(1), pp. 42-8.
- Tarasick, D. (2003). Climatology and trends of surface UV radiation. *Atmosphere-ocean*, 41(2), pp. 121-238.
- Tewari, A. G. (2014). Upregulation of MMP12 and Its Activity by UVA1 in Human Skin: Potential Implications for Photoaging. *Journal of Investigative Dermatology*, 134, pp. 2598-2609.
- Thiel, S. S. (1997). Modification of global erythemally effective irradiance by clouds. *Photochemistry and photobiology*, 65(6), pp. 696-73.
- Vierkötter, A. S. (2010). Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol.*, 130, pp. 2719-26.
- Wicks, N. J. (2011). UVA phototransduction drives early melanin synthesis in human melanocytes. *Curr. Biol.*, 21, pp. 1906-1911.
- Wondrak, G.T. (2006). Endogenous UVA-photosensitizers : mediators of skin photo-damage and novel targets for skin photoprotection. *Photochem Photobiol Sci*, 5, pp. 215-37.

Xu, Q. H. (2014). Ultraviolet A-induced cathepsin K expression is mediated via MAPK/AP-1 pathway in human dermal fibroblasts. *PLoS One*, 9, pp. 1027-32.

Xu, Y. F. (2005). Ultra-violet light irradiation induced signal transduction in skin photoaging. *Journal of Dermatological Science*, 1, pp. 1-8.

Yaar, M. G. (2007). Photoaging : mechanism, prevention and therapy. *British Journal of Dermatology*, 157, pp. 874-887.

Zastrow, L. G. (2009). The missing link--light-induced (280-1,600 nm) free radical formation in human skin. *Skin Pharmacol Physiol.*, 22, pp. 31-44.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

DZEMAILI Elma

LE PHOTOVIEILLISSEMENT : Aspects cliniques, mécanismes biologiques mis en jeu et transmission du message scientifique à travers la construction d'un outil

pédagogique : le poster scientifique

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 96 p.

RESUME

Le vieillissement cutané est dû à la conjonction de facteurs intrinsèques (vieillesse chronologique) et extrinsèques (essentiellement photovieillissement). Au sein des causes extrinsèques, les rayonnements ultraviolets, UVB mais également UVA, jouent un rôle prépondérant. Le photovieillissement est secondaire à des mécanismes complexes de mieux en mieux étudiés. Les UVB interagissent directement avec l'ADN des cellules cutanées. L'effet nocif des UVA est principalement dû à la formation de radicaux libres oxygènes. Il en résulte une altération de l'ADN nucléaire et mitochondrial, une activation de voies de signalisation cellulaire ainsi qu'une altération d'un certain nombre de composés biologiques de type protéique, lipidique et mitochondrial via un phénomène d'oxydation. L'objectif de ce travail est de comprendre l'impact du rayonnement solaire sur la peau, les signes cliniques puis les différents mécanismes biologiques cutanés altérés lors d'une exposition UV.

MOTS CLES

PHOTOVIEILLISSEMENT ; RAYONNEMENT ; UV ; CLINIQUE ; PHYSIOPATHOLOGIE

JURY

Mme BOLZINGER Marie-Alexandrine, Professeur

Mme BRIANÇON Stéphanie, Professeur

Mme SOURAUD Armelle, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 16 juin 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR

39 rue du Docteur Roux 75015 PARIS