

Les cellules souches en cosmétologie et médecine esthétique et régénératrice

RÉSUMÉ : Présentes dans tous les organismes multicellulaires, les cellules souches ont pour principale fonction d'assurer la régénération tissulaire. On en retrouve dans plusieurs compartiments de la peau, où elles constituent un véritable pilier du maintien de l'homéostasie cutanée. Plusieurs stratégies ont ainsi été développées dans le but d'exploiter leurs propriétés pour des applications cosmétiques et en médecine esthétique et régénératrice.

Elles peuvent être classées en trois catégories. La première concerne l'utilisation d'actifs biologiques présentant une activité stimulante ou protectrice des cellules souches cutanées. La seconde exploite les propriétés paracrines des cellules souches en introduisant dans des formules cosmétiques les facteurs de croissance et cytokines qu'elles sécrètent et dont les propriétés intéressent de nombreux domaines de la cosmétique. La troisième se rapporte à l'utilisation de cellules souches biologiquement actives, laquelle offre de nouvelles perspectives en médecine esthétique et régénératrice.



→ **T. ZULIANI**
CHU de Nantes – Hôtel-Dieu,
NANTES.



→ **B. DRÉNO**
CHU de Nantes – Hôtel-Dieu,
NANTES.

La peau contient plusieurs types de cellules souches dont la stabilité fonctionnelle est essentielle au maintien de la structure épidermique et au remodelage de la matrice dermique. De plus, les cellules souches permettent à la peau de répondre de façon adaptée aux agressions environnementales auxquelles elle est particulièrement exposée.

Véritable pilier de la régulation de l'homéostasie cutanée, elles constituent une cible de choix pour des applications en cosmétologie et médecine esthétique et régénératrice.

Différents types de cellules souches

Les cellules souches possèdent trois caractéristiques essentielles :

- elles ont une durée de vie longue et persistent longtemps au sein du tissu dans lequel elles résident ;
- elles s'auto-renouvellent, assurant le maintien d'un nombre constant de cellules souches ;

– enfin, elles peuvent se différencier en cellules plus matures qui acquièrent une spécialisation fonctionnelle.

C'est parce qu'elles se divisent de façon asymétrique que les cellules souches peuvent à la fois s'auto-renouveler et se différencier (*fig. 1*).

On distingue plusieurs types de cellules souches en fonction de leur potentiel de différenciation :

>>> Les **cellules souches unipotentes** ne peuvent donner naissance qu'à un seul type cellulaire. Dans la peau, c'est le cas des cellules souches interfolliculaires de la couche basale épidermique, qui conservent le pouvoir d'auto-renouvellement mais dont le potentiel de différenciation se limite au lignage kératinocytaire.

>>> Les **cellules souches multipotentes** ont un potentiel de différenciation plus diversifié. Des cellules souches multipotentes sont retrouvées dans plusieurs régions de la peau. Dans une

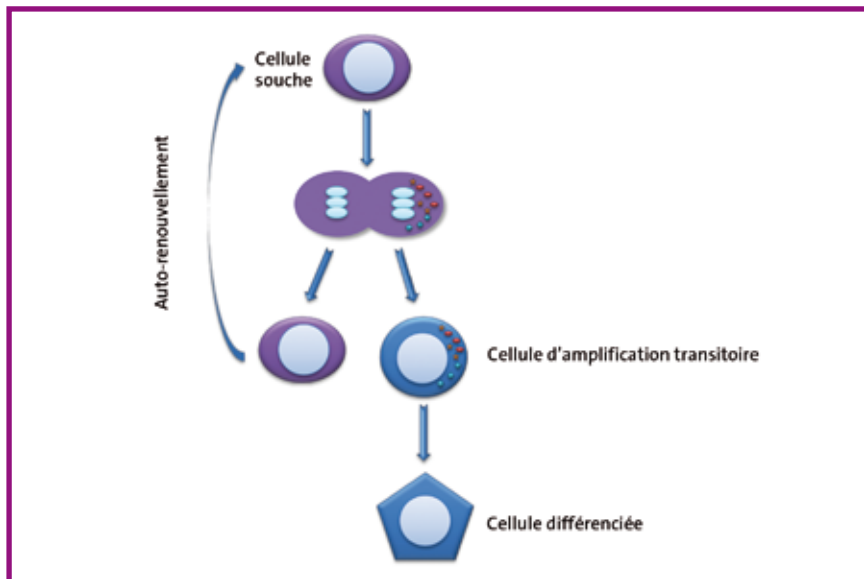


FIG. 1 : Au cours de la division asymétrique d'une cellule souche, les déterminants moléculaires régissant le destin cellulaire se répartissent de façon asymétrique dans une seule des deux cellules de la descendance ; celle-ci s'engagera alors dans un processus de différenciation tandis que l'autre cellule sera identique à la cellule parentale permettant ainsi l'auto-renouvellement des cellules souches.

zone particulière du follicule pileux, le bulge, où l'on retrouve des cellules souches impliquées dans le renouvellement des kératinocytes folliculaires et interfolliculaires et des annexes épidermiques. On retrouve également des cellules souches multipotentes dans le derme et dans le stroma du tissu hypodermique. Ces dernières – appelées cellules souches dérivées du tissu adipocytaire (ADSC) – peuvent se différencier en adipocytes, chondrocytes, ostéocytes et myocytes.

>>> Enfin, on distingue également les **cellules souches pluripotentes**. Ce sont les cellules de la masse interne du blastocyste à l'origine de tous les types de cellules qui forment un organisme. Il convient également de mentionner que, par l'action conjuguée de plusieurs facteurs, il est possible d'induire tout type de cellules somatiques à la pluripotence. On parle alors de cellules iPS pour *induced pluripotent stem cells* [1], mises en évidence pour la première fois en 2006 par l'équipe japonaise du professeur S. Yamanaka.

La perte d'élasticité de la peau, les modifications structurales de l'épiderme (amincissement, aplanissement de la jonction dermo-épidermique, etc.), le ralentissement de la vitesse de cicatrisation sont autant de signes du vieillissement cutané, suggérant une altération fonctionnelle des différentes cellules souches de la peau. Plusieurs stratégies exploitant le potentiel de ces cellules ont été développées pour des applications de cosmétologie et de médecine esthétique et régénératrice :

- la stimulation et/ou la protection des cellules souches épidermiques ;
- l'utilisation des facteurs de croissance et cytokines qu'elles expriment ;
- l'utilisation de cellules souches biologiquement actives.

Stimulation et protection des cellules souches épidermiques

L'épiderme est un épithélium pluristratifié à renouvellement rapide et permanent. Ce sont les cellules souches

épidermiques, situées dans la couche basale de l'épiderme et dans le bulge du follicule pileux qui garantissent le maintien de l'architecture fonctionnelle de ce tissu en donnant naissance à des précurseurs kératinocytaires spécialisés qui compenseront les pertes cellulaires provenant du processus physiologique de kératinisation et des multiples agressions environnementales subies par la peau (UV, blessures, etc.).

L'amincissement épidermique, observé au cours du vieillissement, traduit un déséquilibre entre élimination et renouvellement cellulaire, suggérant une diminution du nombre et/ou de l'activité fonctionnelle des cellules souches épidermiques. En vieillissant, les cellules souches répondraient moins bien aux signaux qui leur parviennent.

In vitro, il est possible de mesurer le potentiel de prolifération et de différenciation des cellules souches épidermiques par l'étude de leur clonogénicité et leur capacité à reformer un épiderme pluristratifié lorsqu'elles sont placées dans des conditions adaptées.

Ces tests ont permis l'évaluation d'actifs biologiques présentant une activité sur les cellules souches de l'épiderme. Ainsi, depuis quelques années, sont apparus sur le marché plusieurs produits cosmétiques revendiquant une action stimulante et/ou protectrice ciblant plus particulièrement les cellules souches épidermiques et leur microenvironnement. Cependant, leur activité potentielle n'est basée que sur des tests *in vitro*.

Application topique de facteurs de croissance et cytokines issus de cellules souches

Les fonctions assurées par les cellules souches sont en partie sous la dépendance de facteurs spécifiques qu'elles expriment et/ou sécrètent dans leur

microenvironnement. Basée sur cette observation, une autre stratégie utilisant les cellules souches en cosmétologie consiste à reproduire une partie de leurs fonctions en appliquant sur la peau les facteurs qu'elles sécrètent. Cette stratégie nécessite au préalable de développer des technologies permettant d'amplifier *in vitro* des cellules souches d'intérêt. Les milieux de culture conditionnés – contenant les facteurs de croissance, cytokines et enzymes produits par les cellules souches en culture – seront ensuite formulés en produits de soin. Pour ce genre d'applications, différents types de cellules souches peuvent être utilisés.

1. Les cellules souches mésenchymateuses du tissu adipeux

Les cellules souches dérivées du tissu adipeux (ADSC) sécrètent activement une multitude de facteurs de croissance (VEGF, IGF, HGF, PDGF-BB, TGF- β 1, etc.) dont les fonctions peuvent intéresser de nombreux domaines de la cosmétologie (fig. 2) [2]. Ainsi, les milieux de culture conditionnés par des ADSC (ADSC-CM) stimulent la production de collagène par les fibroblastes et inhibe l'expression de la métalloprotéinase-1 (MMP-1). Ces mêmes milieux stimulent les activités antioxydantes des enzymes glutathion peroxydase et superoxyde dismutase, protégeant les fibroblastes de la mort

cellulaire apoptotique en réponse à un stress oxydatif. Sur des modèles murins, l'application topique de milieux conditionnés d'ADSC stimule également la croissance pileuse via l'activation de la prolifération des cellules de la papille dermique et l'activation de la phase anagène du cycle folliculaire [3]. Enfin, les ADSC-CM peuvent inhiber l'activité tyrosine kinase et la synthèse de la mélanine suggérant un effet blanchissant de la peau.

Plusieurs sociétés exploitent les propriétés des milieux conditionnés par les ADSC en les incorporant dans des produits de soin anti-âge. Parmi celles-ci, *Personal Cell Sciences*, basée

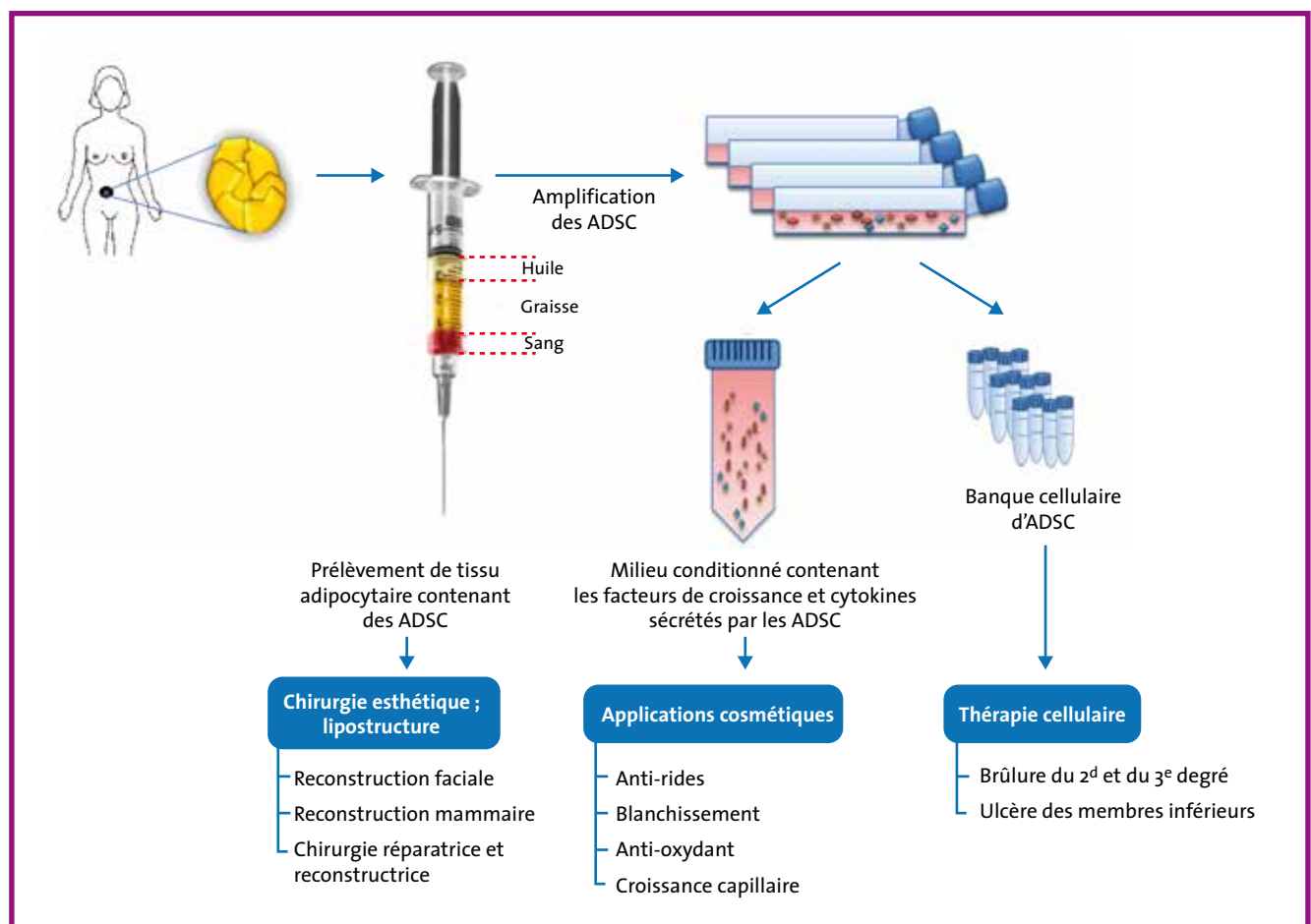


FIG. 2 : Applications des cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipocytaire (ADSC) en cosmétologie et médecine esthétique et régénératrice.

aux États-Unis, commercialise des produits de soins personnalisés tels “U Autologous”, formulés à partir des surnageants de culture de ses propres cellules souches adipocytaires. La préparation de ce type de soin est lourde, puisqu’elle requiert un prélèvement autologue de tissu graisseux (> 60 ml), l’expansion des ADSC pour la préparation des milieux conditionnés puis la formulation des produits de soin.

2. Les cellules fœtales

Avant la fin du second trimestre de gestation, contrairement à la peau adulte, la fermeture des plaies s’effectue rapidement, sans formation de cicatrice. Ce sont en particulier les facteurs de croissance et cytokines sécrétés par les cellules fœtales ainsi que leur activité anti-inflammatoire qui sont à l’origine de ce processus de régénération. Dans le but d’exploiter les propriétés cicatrisantes des cellules fœtales, une équipe du CHU de Lausanne a produit une banque de fibroblastes à partir d’un prélèvement unique de peau fœtale.

L’efficacité d’un pansement biologique composé de ces cellules a été démontrée dans le cadre d’essais cliniques pour le traitement de brûlures et d’ulcères de jambes récalcitrants [4, 5]. Parallèlement, cette même banque de cellules de peau fœtale a été exploitée commercialement avec la création de la société Neocutis. Celle-ci a développé une gamme de produits cosmétiques anti-âge composés des facteurs de croissance et cytokines issus des cellules fœtales.

L’effet de ces produits sur la réduction des rides a été testé dans le cadre de deux études cliniques [6, 7]. L’efficacité cosmétique à 2 mois serait liée à une augmentation de la synthèse de collagène I et III et une stimulation de la prolifération kératinocytaire associée à un épaissement de l’épiderme.

3. Les cellules souches d’origine végétale

Des extraits issus de cellules souches végétales provenant d’une variété de pomme connue pour son excellente capacité de conservation, le *Malus domestica* Uttwiler Spätlauber, ont également été introduits parmi les produits cosmétiques revendiquant une action anti-âge.

Testée sur des modèles *in vitro*, une composition contenant des extraits cellulaires issus des cultures de ces cellules souches végétales, PhytoCellTec *Malus domestica* de Mibelle Biochemistry, a démontré une action sur la préservation des cellules souches du follicule pileux et la stimulation des cellules souches épidermiques en augmentant leur clonogénicité (capacité à former des holo-clones).

Ces extraits semblent également préserver les fibroblastes de la sénescence induite par un stress oxydatif au peroxyde d’hydrogène. Utilisant la même technologie, les laboratoires SVR ont associé cet extrait de cellules souches végétales avec un lipovecteur d’alanine. Sur un modèle *in vitro* d’épiderme reconstruit, l’association de ces deux composants permet une amélioration de la qualité structurelle d’épidermes obtenus à partir de kératinocytes “vieillis” artificiellement par repiquages successifs.

Bien que la stratégie de l’application topique de facteurs de croissance sécrétés par les cellules souches soit effectivement susceptible de promouvoir le renouvellement cellulaire, de stimuler la production de collagène ou encore de protéger du stress oxydatif, plusieurs réserves peuvent être émises quant à sa réelle efficacité.

On peut notamment s’interroger sur la stabilité des facteurs de croissance dans les formules cosmétiques et leur effica-

cité à court terme. En effet, les facteurs de croissance sont des molécules dont la durée de vie est courte et qui sont sensibles à de nombreux paramètres physiques dont la température. Enfin, on peut également s’interroger sur la pénétration transépidermique des facteurs ciblant les couches profondes de la peau : par exemple, le TGF- β 1 en application topique peut-il significativement agir sur les fibroblastes dermiques pour stimuler la synthèse de collagène ?

Utilisation des cellules souches en médecine esthétique et régénératrice

Des applications médicales utilisent également des cellules souches vivantes, donc biologiquement actives. Celles-ci constituent un puissant outil pour le développement de produits de thérapie cellulaire pour la médecine esthétique et régénératrice.

1. La greffe de tissu gras

La greffe de cellules adipeuses, appelée également lipofilling ou lipostructure est une technique de chirurgie esthétique, consistant à remplir un déficit cutané avec des cellules graisseuses provenant du patient (**fig. 2**) [8]. La procédure s’effectue en trois étapes : un prélèvement de cellules graisseuses est réalisé par aspiration à l’aide d’une micro-canule reliée à une seringue, puis les cellules sont filtrées et centrifugées avant d’être réadministrées dans la zone à combler. Les applications de cette technique en chirurgie esthétique sont multiples, notamment pour la reconstruction faciale.

Un des avantages de la lipostructure par rapport aux autres techniques de comblement est qu’elle est définitive, sous réserve d’une bonne prise de greffe. Les cellules graisseuses vivantes feront partie intégrante de la région dans laquelle elles seront réimplantées, sans risque de

rejet puisqu'il s'agit d'une autogreffe. La principale limitation dans cette procédure est la résorption du tissu réimplanté, le plus souvent imprévisible, survenant lorsque la greffe n'est pas suffisamment revascularisée et alimentée en nutriments. La résorption du tissu greffé nécessitera donc une nouvelle intervention.

Dans une procédure modifiée, l'apport des cellules souches mésenchymateuses autologues ou allogéniques dans le tissu réadministré permet de limiter le phénomène de résorption. L'activité pro-angiogénique des cellules souches favoriserait la vascularisation du tissu greffé et donc son apport en nutriments.

2. Les cellules souches mésenchymateuses et la régénération cutanée

La peau mature ne se régénère pas et la fermeture d'une plaie est accompagnée d'un phénomène de formation de cicatrice. En dehors de son aspect inesthétique, le tissu cicatriciel n'est pas équivalent à de la peau saine puisqu'il est dépourvu d'annexes cutanées et représente un point de faiblesse de la peau dont il diminue la résistance et l'élasticité. Par la combinaison de leurs activités anti-inflammatoire, antifibrotique et pro-angiogénique, les cellules souches mésenchymateuses, de la moelle osseuse ou provenant du tissu adipocytaire présentent des propriétés favorisant la régénération cutanée.

Comme cela a été évoqué précédemment, les facteurs trophiques sécrétés par les cellules souches mésenchymateuses jouent un rôle essentiel dans les fonctions qu'elles assurent et participent fortement à leur propriété régénératrice. Cependant, leur grande plasticité y contribue également. En effet, bien que les cellules souches mésenchymateuses soient d'origine mésodermique, il est maintenant établi qu'elles se différencient également en cellules d'origine ectoder-

POINTS FORTS

- Les cellules souches jouent un rôle fondamental pour le maintien à long terme de l'homéostasie cutanée. Leur nombre et leur activité sont altérés au cours du vieillissement intrinsèque et extrinsèque.
- Des actifs activant et protégeant les cellules souches épidermiques ont fait leur entrée dans la composition de nombreux produits cosmétiques.
- Les propriétés des facteurs de croissance et cytokines sécrétés par les cellules souches intéressent de nombreux domaines de la cosmétique.
- Les cellules souches mésenchymateuses favorisent la régénération cutanée grâce à leurs activités sécrétrice, anti-inflammatoire et leur fort potentiel de différenciation.

mique et endodermique; ainsi, elles participent directement à la régénération cutanée en se différenciant en kératinocytes et en participant à la formation de structures folliculaires primitives [9].

Utilisées en thérapie cellulaire, les cellules souches mésenchymateuses ont également démontré leur intérêt pour le traitement de brûlures et d'ulcères de jambes. L'injection locale de cellules souches mésenchymateuses autologues de culture dans des lésions de brûlures cutanées radio-induites, en combinaison à une chirurgie d'exérèse et d'autogreffe d'épiderme, favorise la prise de greffe et évite à terme l'amputation du membre irradié.

Dans cette indication, ce sont les propriétés anti-inflammatoires des cellules souches mésenchymateuses qui semblent essentielles à leur action cicatrisante [10]. Il a également été montré que l'administration en spray de cellules souches mésenchymateuses associées à une colle intralésionnelle de fibrine accélère la fermeture de plaies chroniques des membres inférieurs [11].

3. Cas des cellules souches pluripotentes

Les dérivés des cellules souches pluripotentes, qu'elles soient d'origine

embryonnaire (CSE) ou induites (iPS), offrent depuis peu de nouvelles perspectives pour la médecine régénératrice du tissu cutané. En effet, en 2009, il a été démontré qu'il était possible de différencier des CSE en kératinocytes basaux parfaitement fonctionnels, capables de reformer un épiderme pluristratifié [12].

Le même type d'expérimentations a été renouvelé avec succès à partir de cellules iPS offrant des perspectives thérapeutiques pour le traitement de épidermolyses bulleuses [13]. Les kératinocytes obtenus par différenciation des cellules souches pluripotentes représentent une source cellulaire potentiellement inépuisable pour la production de substituts épidermiques [14]. Mieux encore, les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes de différenciation des CSE ont permis la mise au point de protocoles de différenciation en mélanocytes, ouvrant la voie vers le développement de produits de thérapie cellulaire plus complexes intégrant plusieurs types cellulaires. Ces derniers travaux ouvrent également la voie pour un traitement des troubles de la pigmentation (vitiligo) par thérapie cellulaire [15].

La perspective d'utiliser en clinique des produits de thérapie cellulaire générés



à partir de dérivés de cellules souches pluripotentes pour le traitement de désordres cutanés reste cependant encore soumise à de nombreux challenges. Ils concernent notamment l'adaptation et l'optimisation des protocoles de différenciation cellulaire pour une production à grande échelle en condition de bonnes pratiques de fabrication, et l'évaluation de l'innocuité de cellules provenant de la dérivation de CSE. Des essais cliniques menés actuellement aux États-Unis et au Royaume-Uni devraient apporter des informations complémentaires.

Bibliographie

1. TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006;126: 663-676.
2. YANG JA, CHUNG HM, WON CH *et al*. Potential application of adipose-derived stem cells and their secretory factors to skin: discussion from both clinical and industrial viewpoints. *Expert Opin Biol Ther*, 2010;10:495-503.
3. WON CH, YOO HG, KWON OS *et al*. Hair growth promoting effects of adipose tissue-derived stem cells. *J Dermatol Sci*, 2009;57:134-137.
4. HOHLFELD J, DE BUYS ROESSINGH A, HIRT-BURRI N *et al*. Tissue engineered fetal skin constructs for paediatric burns. *Lancet*, 2005;366:840-842.
5. RAMELET AA, HIRT-BURRI N, RAFFOUL W *et al*. Chronic wound healing by fetal cell therapy may be explained by differential gene profiling observed in fetal versus old skin cells. *Exp Gerontol*, 2009;44:208-218.
6. GOLD MH, GOLDMAN MP, BIRON J. Efficacy of novel skin cream containing mixture of human growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *J Drugs Dermatol*, 2007;6:197-201.
7. HUSSAIN M, PHELPS R, GOLDBERG DJ. Clinical, histologic, and ultrastructural changes after use of human growth factor and cytokine skin cream for the treatment of skin rejuvenation. *J Cosmet Laser Ther*, 2008;10:104-109.
8. WETTERAU M, SZPALKSI C, HAZEN A *et al*. Autologous fat grafting and facial reconstruction. *J Craniofac Surg*, 2012;23:315-318.
9. JACKSON WM, NESTI LJ, TUAN RS. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. *Stem Cell Res Ther*, 2012;3:20.
10. BEY E, DOUCET C, DUHAMEL P *et al*. [Radiation burn “innovating therapeutic approach”]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2012;55:354-362.
11. FALANGA V, IWAMOTO S, CHARTIER M *et al*. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng*, 2007;13:1299-1312.
12. GUENOU H, NISSAN X, LARCHER F *et al*. Human embryonic stem-cell derivatives for full reconstruction of the pluristratified epidermis: a preclinical study. *Lancet*, 2009;374:1745-1753.
13. ITOH M, KIURU M, CAIRO MS *et al*. Generation of keratinocytes from normal and recessive dystrophic epidermolysis bullosa-induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108:8797-8802.
14. LEMAÎTRE G, NISSAN X, BALDESCHI C *et al*. Concise review: Epidermal grafting: the case for pluripotent stem cells. *Stem Cells*, 2011;29:895-899.
15. NISSAN X, LEMAÎTRE G, PESCHANSKI M *et al*. Coloring skin with pluripotent stem cells. *Cell Cycle*, 10:3985-3986.