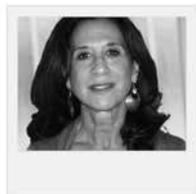


# Rétinol et vieillissement de la peau : 25 ans d'innovation

**RÉSUMÉ :** Le rétinol est depuis longtemps utilisé en cosmétologie pour atténuer les signes du photo-vieillissement. Grâce à une formulation et un conditionnement adapté, le rétinol topique réduit efficacement les signes du vieillissement cutané avec un meilleur profil de tolérance que l'acide rétinoïque. Le mode d'action du rétinol est de mieux en mieux connu, et son bénéfice dans le traitement des signes du vieillissement (rides, pigmentation, élasticité de la peau du visage) a été confirmé dans des études histologiques et cliniques. Depuis 25 ans, les efforts de recherche se sont portés sur des formulations permettant une meilleure stabilité du rétinol et une optimisation de sa pénétration dans la peau. Cela a permis de diminuer les concentrations et le risque d'intolérance locale, nécessaire à une utilisation à long terme.



→ **A. EHLINGER-MARTIN**  
Cabinet de Dermatologie,  
THIONVILLE.



→ **A. COHEN-LETESSIER**  
Cabinet de Dermatologie, PARIS.

→ **M. KIZOULIS<sup>1</sup>, T. ODDOS<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc., SKILLMAN, NJ, États-Unis.

<sup>2</sup> Johnson & Johnson Santé Beauté France, Département de Pharmacologie, Campus de Maigremont, VAL-DE-REUIL.

**L**e dermatologue est en première ligne dans le rajeunissement facial. La pratique de peelings, d'injections de toxine botulique, de produits de comblement et de lasers est de plus en plus courante et correspond à une réelle demande. Ces techniques de rajeunissement ont des effets secondaires qui font hésiter nombre de patients. La prescription de cosmétiques par le dermatologue peut être une première approche et peut se faire en complément de ces actes.

Le premier effet recherché en cosmétologie est de réduire les processus de sénescence et d'atténuer les signes du vieillissement de la peau par un traitement simple et bien toléré. De nombreuses crèmes, gels ou autres lotions sont disponibles sur le marché en vente libre. Cependant, tous n'ont pas démontré leur efficacité ni leur tolérance dans des études scientifiques rigoureuses. Quelques produits cosmétiques actifs (appelés également cosméceutiques), dont certaines formulations de rétinol, ont un effet bénéfique/risque prouvé et méritent d'être utilisés.

Le rétinol (vitamine A) est un produit naturel impliqué dans de nombreux processus physiologiques. Son effet bénéfique sur la peau est connu depuis des dizaines d'années, et la découverte de sa structure chimique dans les années 30 a ouvert le champ d'investigation des rétinoïdes. Le rétinol est le précurseur naturel de l'acide rétinoïque, indiqué en application locale dans le traitement de l'acné depuis les années 70. Les effets de l'acide rétinoïque sur les signes de vieillissement de la peau dû à l'exposition aux radiations UV ont été confirmés dans de nombreuses études cliniques et histologiques [1, 2], conduisant aux États-Unis à une autorisation de mise sur le marché avec pour indication "traitement des ridules, taches pigmentaires et rugosité tactile du visage". Bien que très efficace sur les signes de vieillissement cutané, l'acide rétinoïque présente quelques effets secondaires attendus tels qu'irritation, érythème, desquamation et sensation de brûlure. En France, l'acide rétinoïque, qui est un médicament, n'est plus commercialisé dans l'indication "correction du vieillissement cutané" et son utilisation n'est pas autorisée dans les produits cosmétiques.

Les recherches pour trouver une alternative efficace et bien tolérée dans le traitement du vieillissement de la peau ont débuté il y a plus de 25 ans grâce aux connaissances de plus en plus approfondies de la physiologie du vieillissement cutané, notamment le photovieillissement [1]. Parmi les rétinoïdes candidats, le rétinol est le produit naturellement présent dans l'organisme qui s'est montré le moins irritant et le plus efficace en cosmétologie [3].

### Rétinol et vieillissement de la peau : mécanisme d'action

Les mécanismes conduisant au vieillissement cutané sont complexes et ne sont pas encore totalement élucidés [4]. Deux processus s'intriquent : le vieillissement naturel, chronique, caractérisé par un ralentissement du rythme du métabolisme cellulaire et le vieillissement prématuré, ou extrinsèque (encore appelé héliodermie), principalement dû aux radiations ultraviolettes (UV).

Le vieillissement chronique est un processus naturel résultant d'une dégénérescence tissulaire lente, caractérisée par une diminution de l'épaisseur de l'épiderme et associée à une prolifération cellulaire diminuée. Cependant, le *stratum corneum* reste normal. Le derme s'atrophie également, conséquence de la perte du collagène et de l'arrangement irrégulier des fibres élastiques. Cela se traduit cliniquement par une peau lisse et intacte, mais d'aspect relâché [1, 5].

L'héliodermie est provoquée par les radiations UV et la formation de radicaux libres oxygénés qui accélèrent le processus de vieillissement. Le stress oxydatif réduit non seulement les réserves endogènes de rétinoïdes extrêmement sensibles à l'oxydation [3], mais entraîne également des dommages permanents sur la structure et la fonction des gènes et des protéines [5]. Initialement, l'épiderme s'épaissit (hyperplasie) puis

s'atrophie. Le *stratum corneum* a un aspect compact. L'augmentation de la synthèse de mélanine est responsable d'hyperpigmentation. Le derme peut être fortement désorganisé avec l'accumulation massive d'élastine non fonctionnelle (élastose solaire) et un réseau de collagène qui s'épaissit. La peau est en apparence lisse, érythémateuse avec des ridules qui s'épaississent. La rugosité de la peau est non seulement due au changement du *stratum corneum* mais aussi à une diminution du contenu en glycosaminoglycane [5, 6].

L'acide rétinoïque en application locale améliore de façon significative les signes de vieillissement (rides, pigmentation, rugosité et élasticité) dus aux radiations solaires et au vieillissement chronique [4, 6]. Ces effets sont liés à une interaction complexe entre ses récepteurs (RAR, RXR) et l'ADN [4]. L'augmentation de la souplesse et la diminution de la rugosité de la peau observées après application de l'acide rétinoïque sont liées à l'hyperplasie de l'épiderme, au tassement du *stratum corneum*, à l'épaississement de la couche granuleuse, ainsi qu'à l'augmentation du dépôt de glycosaminoglycane dans l'épiderme et le derme. Au niveau cellulaire et moléculaire, l'acide rétinoïque agit sur la croissance et la différenciation de l'épiderme, ainsi que sur l'expression de transglutaminases qui joue un rôle dans l'ancrage du tissu conjonctif.

L'atténuation des rides apparaît plus tardivement et est le résultat de plusieurs processus : augmentation de la synthèse de procollagène de type I et III, réorganisation du derme, normalisation du tissu élastique et augmentation de l'angiogenèse. L'acide rétinoïque stimule la synthèse de collagène et inhibe celle des métalloprotéinases (MMP) responsables de sa dégradation [7]. L'amélioration des lésions pigmentaires est due à une diminution de la production et du stockage de mélanine, vraisemblablement par l'inhibition des tyrosines kinases ou du transfert des mélanosomes [4].

Le rétinol a une affinité très restreinte pour les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR, RXR). Son action antiviellissement est expliquée essentiellement par sa biodisponibilité et sa conversion en acide rétinoïque. Les kératinocytes de l'épiderme expriment la protéine de transport (CRBP) et toutes les enzymes nécessaires pour prendre en charge le rétinol et le convertir en rétinaldéhyde puis en acide rétinoïque. Le rétinol est certainement un des rares rétinoïdes pouvant être estérifié et stocké dans la cellule pour constituer un réservoir de rétinol. De petites quantités, cependant suffisantes, d'acide rétinoïque ont été détectées dans l'épiderme et le derme 24 heures après l'application de rétinol *ex vivo* sur des explants de peau [8]. Il est donc probable que le rétinol atteigne la couche superficielle du derme et active directement la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène et d'élastine. Le rétinol, en activant les kératinocytes, pourrait également induire la synthèse de facteurs de croissance fibroblastique (TGF- $\beta$ ) qui diffuseraient jusqu'au derme.

L'efficacité clinique du rétinol est corrélée aux mesures objectives effectuées *in vitro* ou *ex vivo* dans des études de biologie cellulaire et moléculaire (**tableau 1**). L'activation de la prolifération des fibroblastes, la synthèse de collagène et la diminution du niveau de métalloprotéinase, ont été vérifiées dans des biopsies de peau non exposée au soleil, avant et après application en occlusion pendant 7 jours de rétinol 1 % en comparaison aux excipients seuls [9]. Une étude contrôlée en double aveugle sur des biopsies de peau non exposée au soleil a montré que l'application non occlusive de rétinol, 0,4 % 3 fois par semaine pendant 24 semaines, induisait de façon significative la synthèse de collagène et de glycosaminoglycane [6]. Par ailleurs, des explants de peau humaine traités pendant 48 heures avec une lotion de rétinol 0,1 % ont montré une augmentation significative de la

**Effets cellulaires**

- Augmentation de la prolifération des fibroblastes dermiques.
- Augmentation de la prolifération des kératinocytes.
- Augmentation de la synthèse de collagène.
- Augmentation de la synthèse d'élastine.
- Diminution de l'expression des métalloprotéinases.
- Augmentation de la synthèse des glycosaminoglycanes.

**Effets histologiques du rétinol**

- Épaississement de l'épiderme.
- Diminution de la dégradation du derme.
- Meilleure organisation du réseau élastique.

**Effets cliniques du rétinol**

- Atténuation des rides et ridules.
- Amélioration de l'élasticité de la peau.
- Atténuation de l'hyperpigmentation tachetée.
- Éclaircissement des lentigines solaires.
- Amélioration globale de la souplesse de la peau (peau lisse) et diminution de la taille des pores.

**TABLEAU I :** Effets du rétinol.

prolifération cellulaire et de l'épaisseur de l'épiderme par rapport aux excipients. La prolifération des cellules de l'épiderme du visage a été vérifiée *in vivo* par spectrofluorimétrie chez des sujets après 3 mois de traitement, alors que les excipients n'ont montré aucun effet [10]. Récemment, Rosetti *et al.* ont vérifié sur des explants de peau humaine que le rétinol à faible concentration (0,04 %) exerçait son action anti-âge non seulement en améliorant la prolifération épidermique et la production de collagène mais également en augmentant la production d'élastine et l'organisation du réseau élastique [11].

### La maîtrise de la stabilisation du rétinol et sa biodisponibilité

Le rétinol est une molécule polyinsaturée hydrophobe et insoluble en phase aqueuse. Comme les autres rétinoïdes, il se dégrade rapidement à l'exposition à la lumière et à l'oxygène. Sa stabilisation est donc un prérequis pour une efficacité optimale. Les produits contenant du rétinol doivent impérativement être fabriqués

en évitant au maximum les dégradations oxydatives. Le conditionnement dans des tubes en aluminium, imperméables à l'oxygène, est recommandé pour assurer la protection de la stabilité du rétinol.

Les premiers brevets de formulations stables de rétinol ont été déposés au début des années 1990 par les laboratoires Johnson & Johnson qui sont les pionniers dans ce domaine. Le premier progrès a été d'encapsuler le rétinol dans des liposomes afin de garantir une stabilité en milieu aqueux. Ensuite, des antioxydants hydrophiles comme l'acide L-ascorbique ou lipophiles comme le tocophérol ont été ajoutés. Les formulations de rétinol contiennent également des agents chélateurs (EDTA) des ions métalliques (fer, cuivre) afin de limiter au maximum les réactions d'oxydo-réduction.

### Les avancées ayant contribué à minimiser les réactions cutanées

Le rétinol peut être appliqué sur la peau en toute sécurité [12], sans aucune

contre-indication. Par principe de précaution, les crèmes ou lotions contenant du rétinol ne doivent pas être utilisées chez la femme enceinte ou chez l'enfant. La pénétration transcutanée du rétinol n'entraîne pas de passage systémique d'acide rétinoïque. Il n'y a donc pas de risque ou autres complications (hypervitaminose, irritation oculaire, effet tératogène), observés parfois après administration des rétinoïdes oraux. Par ailleurs, aucun cas de surdosage, de réaction allergique ou de sensibilisation au rétinol n'a été rapporté jusqu'à présent [12]. De plus, le rétinol, une fois pénétré au niveau cutané, ne subit pas de photodécomposition par les UV. Le risque de photosensibilisation est donc limité contrairement à l'acide rétinoïque ou aux esters de rétinol [12].

Les érythèmes, prurit, sécheresse et sensations de brûlure sont souvent rapportés avec l'utilisation d'acide rétinoïque topique. Les études cliniques avec le rétinol n'ont pas montré d'augmentation des réactions cutanées par rapport aux excipients après plusieurs mois d'utilisation [10, 13]. La tolérance peut être améliorée en diminuant les concentrations ou en sélectionnant des émulsifiants de polarité spécifique permettant une libération progressive du rétinol. L'association au rétinol d'un produit comme la dihydroxy méthyl chromone (DMC), qui augmente l'expression de gènes spécifiques à l'activité de l'acide rétinoïque, a permis de diviser par deux la concentration de rétinol, diminuant ainsi le risque d'intolérance cutanée tout en gardant la même efficacité et une meilleure tolérance [14].

### Une efficacité clinique prouvée dans des études cliniques rigoureuses

Les études cliniques évaluant l'effet de rétinol topique sur les signes du vieillissement du visage ont été publiées ces dernières années. Ces études randomisées

en double aveugle (ou à l'insu de l'évaluateur) contre placebo (les excipients seuls) ont montré que le rétinol avait un effet significatif sur les signes du vieillissement. Ces études ont été menées chez des femmes d'âge moyen (40-60 ans), présentant un photovieilissement léger à modéré (phototype I, IV selon la classification de Fitzpatrick), traitées par une application par jour pendant 6 à 9 mois selon les études.

Tucker-Samaras *et al.* [13] montrent une diminution progressive et significative des signes de vieillissement (rides, hyperpigmentation, fermeté, élasticité, relâchement de la peau) avec une formulation de rétinol à 0,1 % appliquée une fois par jour (**tableau II**). Après 8 semaines, 75 % des sujets présentaient une amélioration d'au moins 1 point (sur une échelle de sévérité de 0 à 9) des rides de la joue (contre 11 % dans le groupe contrôle), 58 % une amélioration de la fermeté de la peau (contre 3 %) et 64 % une atténuation des rides de la patte d'oie (contre 18 %). Les lésions pigmentaires étaient diminuées de 53 % par rapport à l'évaluation de base.

Dans une autre étude clinique [10], l'application de rétinol à 0,1 % pendant 9 mois montre une amélioration significative par rapport aux excipients, des rides sous les yeux, des ridules et de la régularité du teint du visage évalués par l'investigateur. Dans cette étude, l'atténuation des rides de la patte d'oie par rapport aux excipients a également été démontrée en utilisant des techniques d'imagerie numérique et de profilométrie de surface.

Des effets similaires ont été rapportés dans une étude menée au Japon avec une crème de rétinol à 0,075 % à appliquer le soir pendant 6,5 mois sur une face du visage et les excipients seuls sur l'autre face [15]. Les évaluations ont été faites en aveugle sur photographie. Au total, 50 % des sujets ont montré une atténuation des ridules sur la face traitée

par le rétinol (contre 24 % sur la face contrôle) et 28 % une atténuation des rides profondes (contre 2 %).

Les résultats de ces études cliniques montrent que l'effet du rétinol est progressif dans le temps. Une étude récente dont les résultats viennent d'être présentés lors du 71<sup>e</sup> congrès de l'*American Academy of Dermatology* (1-5 mars 2013) montre que les bénéfices du rétinol 0,1 % sur l'atténuation des rides et l'hyperpigmentation du visage sont significatifs par rapport aux excipients dès la 12<sup>e</sup> semaine de traitement et que ce bénéfice continue de progresser jusqu'à 52 semaines [16].

Deux autres études contrôlées, randomisées, en double aveugle, ont été menées avec des formulations associant, d'une part, le rétinol 0,1 % avec du lactose 5 % et de l'acide glycolique 4 % [17] et, d'autre part, le rétinol 0,04 % avec de l'acide hyaluronique et de la DMC [14]. Le but de ces associations est de renforcer l'action du rétinol tout en diminuant sa concentration afin d'obtenir une meilleure sécurité d'emploi. Les deux

études montrent une différence significative sur les signes du vieillissement entre la formule contenant du rétinol et celle n'ayant que l'excipient.

## Conclusions et perspectives

Le rétinol en application locale pour la correction des signes du vieillissement de la peau du visage doit s'inscrire dans les prescriptions du dermatologue comme une molécule active dans le vieillissement cutané. Son efficacité est basée sur de nombreuses études scientifiques probantes, réalisées aussi bien sur des biopsies de peau humaine que sur des volontaires sains.

Des progrès ont été accomplis afin de proposer de meilleures formulations garantissant une tolérance suffisante pour une utilisation en cosmétologie. Les recherches portent actuellement sur l'association du rétinol avec d'autres principes actifs sur le vieillissement qui pourraient agir en synergie pour renforcer le résultat clinique. Les nouvelles formulations tendent vers une meilleure

	Semaine 4		Semaine 8	
	Rétinol	Excipients	Rétinol	Excipients
Rides de la joue	69	0	75	11
Rides sous les yeux	33	18	56	25
Lignes de la patte d'oie	97	82	97	86
Rides de la patte d'oie	42	14	64	18
Rides du front	42	0	47	3
Taches de pigmentation	92	32	100	71
Clarté du visage	100	96	100	100
Photovieilissement global	81	32	86	54
Élasticité sous-orbitale	19	0	36	3
Élasticité de la ligne de la joue	0	0	22	0
Fermeté de la peau	37	0	58	3
Relâchement de la peau	6	0	8	0

Le chiffres sont les pourcentages de sujets ayant montré une amélioration des signes de vieillissement d'au moins 1 point sur une échelle de 0 à 9.

TABLEAU II : Efficacité clinique du rétinol 0,1 % (d'après Tucker-Samaras *et al.*) [13].

efficacité, une meilleure tolérance et un meilleur confort d'utilisation et, par conséquent, une meilleure observance puisqu'une clé de l'efficacité du rétinol est son action sur le long terme.

Parallèlement, la pratique des techniques de rajeunissement facial est en augmentation constante, et le rétinol doit trouver sa place en complément ou association de ces gestes.

Aucune étude clinique n'a évalué le bénéfice du rétinol dans la prévention du vieillissement, ce qui mériterait d'être étudié.

## POINTS FORTS

- ➔ Le mode d'action du rétinol a été confirmé par des études histologiques.
- ➔ Les recherches ont permis depuis 25 ans de proposer des formulations topiques de rétinol de plus en plus stables.
- ➔ L'efficacité du rétinol sur les signes du vieillissement de la peau a été démontrée dans des études cliniques contrôlées en double aveugle.
- ➔ La tolérance cutanée a été améliorée grâce à des formulations innovantes.

### Bibliographie

1. KLIGMAN LH. Photoaging. Manifestations, prevention, and treatment. *Dermatol Clin*, 1986;4:517-528.
2. WEISS JS, ELLIS CN, HEADINGTON JT *et al*. Topical tretinoin in the treatment of aging skin. *J Am Acad Dermatol*, 1988;19:169-175.
3. DITRE C. Practical uses of Retinol. Application in Dermatology practices. *Cosmet Dermatol*, 2005;18:18-20.
4. DARLENSKI R, SURBER C, FLUHR JW. Topical retinoids in the management of photo-damaged skin: from theory to evidence-based practical approach. *Br J Dermatol*, 2010;163:1157-1165.
5. MUKHERJEE S, DATE A, PATRAVALE V *et al*. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*, 2006;1:327-348.
6. KAFI R, KWAK HS, SCHUMACHER WE *et al*. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol*, 2007;143:606-612.
7. FISHER GJ, WANG ZQ, DATTA SC *et al*. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med*, 1997;337:1419-1428.
8. BAILLY J, CRETTEZ M, SCHIFFLERS MH *et al*. In vitro metabolism by human skin and fibroblasts of retinol, retinal and retinoic acid. *Exp Dermatol*, 1998;7:27-34.
9. VARANI J, WARNER RL, GHARAEI-KERMANI M *et al*. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol*, 2000;114:480-486.
10. BELLEMÈRE G, STAMATAS GN, BRUÈRE V *et al*. Antiaging action of retinol: from molecular to clinical. *Skin Pharmacol Physiol*, 2009;22:200-209.
11. ROSSETTI D, KIELMANOWICZ MG, VIGODMAN S *et al*. A novel anti-ageing mechanism for retinol: induction of dermal elastin synthesis and elastin fibre formation. *Int J Cosmet Sci*, 2011;33:62-69.
12. BAUMANN LS. Safety considerations for retinol use in cosmetic products. *Cosmet Dermatol*, 2005;18:9-13.
13. TUCKER-SAMARAS S, ZEDAYKO T, COLE C *et al*. A stabilized 0.1% retinol facial moisturizer improves the appearance of photo-damaged skin in an eight-week, double-blind, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol*, 2009;8:932-936.
14. ODDOS T, ROURE R, LEYDEN J *et al*. A placebo-controlled study demonstrates the long-lasting anti-aging benefits of a cream containing retinol, dihydroxymethylchromone (DMC) and hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol Sci Appl*, 2012;2:51-59.
15. KIKUCHI K, SUETAKE T, KUMASAKA N *et al*. Improvement of photoaged facial skin in middle-aged Japanese females by topical retinol (vitamin A alcohol): a vehicle-controlled, double-blind study. *J Dermatolog Treat*, 2009;20:276-281.
16. RANDHAWA M, FANTASIA J, THAKRAR J *et al*. Double-blind, vehicle-controlled, one year clinical study on 0.1% stabilised retinol as an anti-aging technology. Poster presentation 2013. American Academy of Dermatology, 71<sup>e</sup> congrès, Miami, Floride, Mars 1-5, 2013.
17. BERTIN C, ZUNINO H, LANCTIN M *et al*. Combined retinol-lactose-glycolic acid effects on photoaged skin: a double-blind placebo-controlled study. *Int J Cosmet Sci*, 2008;30:175-182.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Avec le soutien institutionnel de Johnson & Johnson et RoC®.

**Johnson & Johnson**  
SANTÉ BEAUTÉ FRANCE

**RoC**  
PROMESSES TENUES®