

réalités

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

→ Mensuel # 226 • Octobre 2013
Cahier 2



DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE N° 3

réalités

THÉRAPEUTIQUES
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Dr A. Cohen-Letessier, Dr V. Gassia,
Pr Ph Humbert, Dr J.M. Mazer,
Dr T. Michaud, Dr M. Naouri

RÉDACTRICE EN CHEF

Pr C. Beylot

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur, E. Kerfant

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

E. Lelong

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimeries de Champagne
Z.I. Les Franchises
Rue de l'étoile - 52200 Langres
Commission Paritaire : 0117 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4^e trimestre 2013



DERMATOLOGIE

ESTHÉTIQUE

Cahier 2 #3
Octobre 2013

Éditorial : Quelques nouveautés en laser J.M. Mazer	5
Les ultrasons focalisés en dermatologie J.M. Mazer, M. Naouri	6
Photoréjuvenation photodynamique (PR-PDT) : état des lieux et perspectives A. Le Pillouer-Prost, H. Cartier	12
Viellissement du cou et du décolleté : les moyens de correction en dermatologie esthétique C. Beylot, M. David	19
Les cellules souches en cosmétologie et médecine esthétique et régénératrice T. Zuliani, B. Dréno	28
Quel acide hyaluronique choisir ? Pourquoi et comment ? D. Boineau	34
Rétinol et vieillissement de la peau : 25 ans d'innovation A. Ehlinger-Martin, A. Cohen-Letessier, M. Kizoulis, T. Oddos	39

Quelques nouveautés en laser

Les nouveautés réellement intéressantes se font plus rares en ce moment ! De nouvelles techniques certes apparaissent mais, dans le même temps, des déceptions surviennent. C'est le cas en matière de détatouage.

Nous pensions en effet vivre un réel progrès avec la méthode dite "R20", qui aurait permis un détatouage plus rapide que celui que nous connaissons avec les techniques traditionnelles de laser Q-switched nécessitant plusieurs séances, espacées d'environ 2 mois. La méthode R20 décrite par des auteurs grecs, auxquels s'était joint Rox Anderson pour la publication de l'étude princeps, offre la possibilité de réaliser au cours d'une même séance, en utilisant un laser Q-switched avec des fluences légèrement plus faibles, jusqu'à 5 passages espacés chacun de 20 minutes. Pourquoi 20 minutes ? C'est tout simplement le délai nécessaire à la disparition du blanchiment caractéristique de ce laser, et pendant lequel il n'y a plus de pénétration significative du tir laser du fait de la présence de microbulles d'air dans l'épiderme. Avec la méthode R20, les auteurs considéraient que le nombre final de séances pouvait être nettement réduit pour la plus grande satisfaction de nos patients. Bien sûr, nous avons évoqué d'emblée le fait que cette procédure allait compliquer singulièrement la consultation : il faudrait en effet traiter les patients une première fois, puis de nouveau à 4 ou 5 reprises, toutes les 20 minutes. Par la suite, comme cela a été évoqué lors du dernier congrès de l'Association de Dermatologie Esthétique du Sud-Est (Marseille, 2012), l'expérience de plusieurs spécialistes français, et en particulier de Bertrand Pusel, a montré que ces espoirs étaient somme toute assez vains car, dans nombre de cas, l'efficacité de la méthode R20 n'était pas supérieure à celle que nous connaissons avec la technique traditionnelle. Au total, une fausse bonne idée...



→ J.M. MAZER

Centre Laser International de la Peau,
PARIS.

À l'inverse, une probable vraie bonne nouvelle... avec le développement d'une nouvelle technique de laser appelée Pico laser. Ce nouveau laser se rapproche des Q-switched alexandrite, mais il émet des durées d'impulsions beaucoup plus courtes, de l'ordre du mille-milliardième de seconde (picoseconde : 10^{-12} secondes) alors que les lasers Q-switched utilisent des durées d'impulsion de l'ordre de la nanoseconde (milliardième de seconde : 10^{-9} secondes). L'intérêt est d'apporter plus de puissance sans augmenter l'effet thermique car, à puissance égale, plus la durée d'impulsion est courte, moins l'effet thermique sera important, en tenant compte du délai de relaxation thermique des mélanosomes et des gouttelettes d'encre de tatouage. Cela rappelle le passage, en laser vasculaire, des durées d'impulsions longues des lasers argon aux durées d'impulsions courtes des lasers à colorant pulsés, lesquels ont représenté une véritable révolution permettant de traiter les angiomes plans dès le plus jeune âge.

La principale indication du Pico laser est le détatouage. Les études préliminaires ont montré que le nombre de séances, comparé à celui nécessaire avec un laser Q-switched, est réellement réduit. Il s'agit vraisemblablement d'une technique particulièrement intéressante quand on connaît le nombre de séances, généralement élevé, nécessaire pour effacer des tatouages alors que la demande est sans cesse croissante, et le sera encore certainement dans les années à venir.

Les ultrasons focalisés en dermatologie

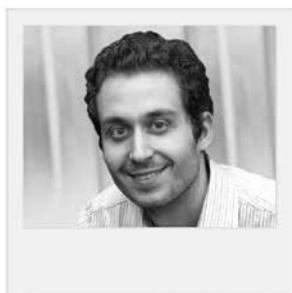
RÉSUMÉ : En dermatologie interventionnelle, nous sommes habitués à utiliser des sources d'énergies photoniques (lasers, LED, lumières intenses pulsées) et des radiofréquences.

Depuis quelques années, est venue s'ajouter une nouvelle source d'énergie à visée thérapeutique : les ultrasons focalisés. Leurs indications sont actuellement limitées, d'une part, au traitement de la laxité de l'ovale du visage et du relâchement des paupières supérieures et, d'autre part, à la lipolyse non invasive.

De nombreux arguments plaident pour une extension de ces indications dans les années à venir.



→ **J.M. MAZER**
Centre Laser International de la Peau,
PARIS.



→ **M. NAOURI**
Centre Laser International de la Peau,
PARIS.
Centre Laser, NOGENT-SUR-MARNE.

Ultrasons focalisés haute intensité : principes physiques de base

Les ultrasons sont des ondes acoustiques pouvant être produites par effet piézo-électrique indirect (transformation d'une énergie électrique en énergie vibratoire) au sein d'un transducteur. Couramment utilisée en médecine diagnostique, l'exploration échographique est réputée, à juste titre, non traumatisante pour les tissus en raison de la faible énergie délivrée lors de l'examen. On sait néanmoins, depuis les travaux de Freundlich publiés dès 1933 [1], qu'une augmentation importante de l'énergie ultrasonore émise permet d'obtenir des effets biologiques. Il faudra attendre les années 50 et les travaux de Fry [2] pour que soit réellement maîtrisée l'énergie ultrasonore par le processus dit de focalisation. Ce

processus permet de collecter une énergie importante à une profondeur et sur une zone prédéterminée et de petite taille, un peu à la manière d'une loupe avec le soleil.

Les indications médicales des ultrasons focalisés de haute intensité (UFHI) ont commencé à être développées à la fin du XX^e siècle, d'abord de manière confidentielle en neurologie et en ophtalmologie, puis de manière plus courante en pathologie tumorale, principalement urologique et gynécologique [3].

Sur le plan physique, la focalisation du faisceau ultrasonore est possible à partir de transducteurs à surface concave qui permettent de faire converger le faisceau ultrasonore en un point (zone focale) situé à une distance variable du transducteur (distance focale) [4] (**fig. 1**).



FIG. 1 : Le principe de la focalisation peut être comparé à l'effet d'une loupe sur les infrarouges du spectre solaire : en concentrant les rayons en un point focal, on obtient un effet thermique puissant.

Le balayage de la zone cible par le point focal peut être assuré soit par un déplacement mécanique du transducteur, soit par une angulation électronique, soit par les deux. Les fréquences utilisées en clinique varient en fonction de la profondeur de la cible à traiter : entre 0,5 MHz et 2 MHz pour les tissus profonds et jusqu'à 8 MHz pour les tissus superficiels. En effet, la distance focale dépend de la fréquence d'émission (elle augmente avec la diminution de fréquence) et du rayon de courbure du transducteur [4]. La forme du point focal ressemble à celle d'un grain de riz, ellipsoïde, allongée dans l'axe du faisceau ultrasonore. Son diamètre transversal minimum est égal à la longueur d'onde du faisceau (sa célérité divisée par sa fréquence) : par exemple, avec un transducteur de 1,5 MHz, la longueur d'onde est de 1 mm dans les tissus mous [4]. La longueur de la zone focale dépend du rayon de courbure et du diamètre du transducteur, ce qui explique qu'elle soit plus importante que la largeur (d'où la forme ellipsoïde) [4]. La petite taille du foyer est à la fois un avantage, permettant une précision accrue, et un inconvénient puisque le protocole de traitement nécessite de déplacer le foyer pour couvrir tout le volume à traiter. Une focalisation satisfaisante des ondes ultrasonores à travers la peau ne peut se faire qu'en l'absence d'interface aérique ou osseuse, ce qui impose l'interposition d'un matériel de couplage (gel) comme en échographie.

Comme dans le domaine des lasers, les effets biologiques des ultrasons focalisés de haute intensité (UFHI) sont dépendants du mode d'émission, qui détermine un effet soit thermique, soit mécanique, et de l'énergie émise. Les effets thermiques sont produits en mode continu, permettant, selon l'énergie émise, d'obtenir des effets biologiques thermo-induits, voire d'aller jusqu'à la nécrose tissulaire (permettant la thermoablation de lésions tumorales). Les effets mécaniques de cavitation sont déclen-

chés par l'utilisation de modes pulsés. Ils peuvent être produits à faible énergie (permettant des effets biologiques) ou à haute énergie (permettant l'ablation dite histotritie, proche de la lithotritie) [4].

Par leurs caractéristiques particulières, les UFHI sont un complément utile aux lasers et techniques de radiofréquence. Les lasers permettent une action sélective sur une cible prédéterminée au sein du derme. Les conditions sont optimales lorsque cette cible est colorée (principe de la photothermolysé sélective). En revanche, lorsque la cible est l'eau des tissus, l'action est moins spécifique et toujours limitée en profondeur (2 mm au maximum), et ce malgré les évolutions technologiques telles que la photothermolysé fractionnée. Les radiofréquences permettent d'atteindre des zones de traitement plus profondes, mais jamais au-delà de quelques millimètres, et provoquent un échauffement limité et dépendant de la nature du tissu à traiter (transmission difficile dans la graisse). Les UFHI vont permettre de traiter de manière plus sélective – à des profondeurs beaucoup plus importantes et sans interagir avec la surface de la peau (dont la mélanine) – des cibles jusqu'alors inaccessibles aux techniques suscitées : l'hypoderme, le système musculo-aponévrotique superficiel (SMAS) et la graisse sous-cutanée.

Dans le cadre des traitements dermatologiques, malgré la relative confidentialité des constructeurs concernant leur mode de fonctionnement intrinsèque, on peut considérer que deux appareils utilisent l'effet biologique thermo-induit (Ulthera et LipoSonix) et un autre l'effet biologique de cavitation (UltraShape). La profondeur de focalisation et la taille des impacts déterminent les indications :

- l'Ulthera permet ainsi d'induire des zones de dénaturation situées dans le derme, l'hypoderme et le SMAS, dans le but d'une remise en tension du visage et du cou ("lifting médical") ;
- le LipoSonix et l'UltraShape ciblent le

pannicule adipeux. Ils sont tous deux indiqués dans la lipolyse non invasive, mais fonctionnent sur un mode différent : le LipoSonix a pour finalité l'obtention de zones de nécrose thermique dans la graisse sous-cutanée, permettant une diminution de son épaisseur et un effet de remise en tension liée à la production d'une néosynthèse collagénique accompagnant la lipolyse, tandis que l'UltraShape vise à éliminer l'excès de graisse en créant des zones de destructions induites par cavitation.

En dermatologie, nous devons donc différencier deux types de traitements bien différents : les ultrasons microfocalisés Ulthera pour la laxité et les USFHI à visée lipolytique pour la lipolyse non invasive.

Les ultrasons microfocalisés pour la laxité

À ce jour, les ultrasons microfocalisés ne sont représentés que par l'appareil DeepSEE de la société Ulthera. Le prin-

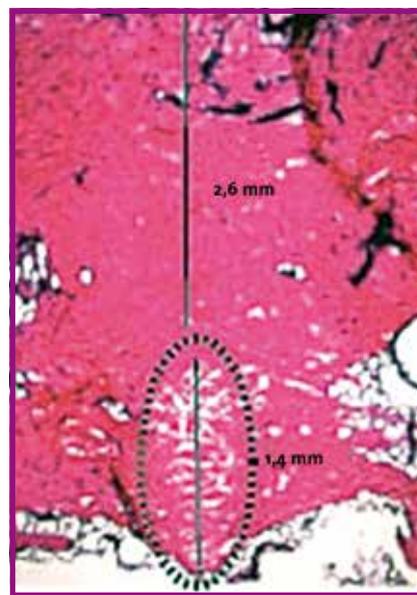


FIG. 2 : Histologie d'un impact d'ultrasons microfocalisés pour une profondeur locale de 3 mm. D'après [5].

cipe de cet appareil est de délivrer des impacts d'environ 1 mm de diamètre, de façon très précise et reproductible, en traçant des lignes de points d'environ 2 cm de long. La profondeur focale dépend du choix du transducteur. Les profondeurs varient de 1,5, 3 et 4,5 mm afin de cibler le derme profond, l'hypoderme et le SMAS des régions faciales et cervicales. L'élévation thermique au niveau du point focal est très élevée, de l'ordre de 64 °C, produisant une intense coagulation tissulaire [5-7].

Il en découle les deux indications principales: la remise en tension de l'ovale du visage et le traitement de la laxité de la paupière supérieure et du front. Précisons que si cette technique ne saurait à l'évidence être comparée à un lifting chirurgical, son efficacité étant bien moindre, il s'agit néanmoins de la première technique non chirurgicale ayant reçu de la FDA américaine l'agrément sous le terme de *brow lift*, soit "lifting du sourcil".

1. Particularité des ultrasons par rapport au phototype

Il est intéressant de savoir que, à la différence des techniques lasers, les ultrasons ne sont pas sensibles à la mélanine. L'absorption et l'interaction avec la mélanine épidermique sont nulles. La réaction inflammatoire est profonde, trop pour provoquer des risques d'hyperpigmentation post-inflammatoire. Ainsi, on peut traiter de la même façon l'ensemble des phototypes.

2. Aspects pratiques

Le traitement repose sur la réalisation de deux passages successifs sur deux profondeurs focales différentes, c'est-à-dire à 4,5 mm puis à 3 mm, de façon à traiter l'ensemble de la région concernée. Au niveau de l'ovale, les zones ciblées sont les régions sous-mentonnières, le haut du cou, le bas des joues, sous les pommettes, la région préauriculaire et éventuellement la

région située en arrière du sillon nasogénien. Les ultrasons ne doivent jamais atteindre les structures cartilagineuses et osseuses. Une connaissance de l'anatomie du visage et le respect de certaines règles simples sont indispensables. On peut s'aider, en cas de doute, par l'échographie en temps réel proposée sur l'écran de l'appareil. Au niveau du visage, il suffira d'éviter le rebord mandibulaire, la région mentonnière et, au niveau du cou, les cartilages du laryngopharynx.

Certaines zones doivent également être logiquement respectées, en particulier la région sous-commissurale des lèvres, pour ne pas entraîner un effet de tension sur les commissures labiales, source de l'amorce d'une ride d'amertume. Ainsi, les zones traitées sont les régions sous-mentonnières et sous-mandibulaire ainsi que le bas des joues. Pour réduire le relâchement des sourcils, on traitera le front, en particulier la partie externe car on doit davantage agir sur la queue du

sourcil que sur sa partie interne. Pour exercer un effet liftant sur une paupière relâchée, on traitera la partie supérieure, sous-sourcilière, des paupières.

3. Indications

Les indications sont liées à l'induction d'un effet tenseur [8-16]. À l'évidence, l'indication principale est le traitement de la laxité touchant l'ovale du visage [17] et les paupières supérieures. L'efficacité n'est à l'évidence pas celle d'un lifting chirurgical, mais elle est généralement nette dès la première séance, apparaissant progressivement et s'amplifiant dans les 3 mois qui suivent (*fig. 4 et 5*). En cas de relâchement important ou en cas de surcharge graisseuse plus marquée, une deuxième séance peut être proposée afin d'amplifier les résultats.

Notre équipe a montré que l'effet clinique était moins net sur les joues que sur les régions sous-mentale et sous-mandibulaire [17]. Sur la paupière



FIG. 4 : Avant et 4 mois après Ulthera.



FIG. 5 : Avant et 3 mois après Ulthera.

supérieure, en raison de la faible surface cutanée sur laquelle on peut délivrer des ultrasons, une deuxième séance est souvent nécessaire.

D'autres indications se développent, toutes liées à l'action profonde produisant un effet tenseur: traitement de la laxité des bras, des rides verticales du décolleté, voire du relâchement du ventre. Dans ces dernières indications, jusqu'à présent considérées à juste titre comme difficiles, les études sont encore trop rares pour conclure formellement [16, 18].

4. Suites du traitement

Du fait de la focalisation en profondeur des ultrasons, les suites sont très peu visibles, sans éviction sociale. Elles sont marquées par un érythème passager ne dépassant pas 30 minutes. Rarement [8-10, 12-14] sont observés de l'œdème, quelques vésicules de petit diamètre ou, en cas de traitement de la paupière supérieure, une diminution de la sensibilité du front durant quelques jours, mais toujours réversible. Peuvent être également observés quelques ecchymoses superficielles, de surface limitée, et un endolorissement de la région sous-mentale ou des paupières persistant quelques jours. Aucun effet secondaire significatif et problématique n'a été observé dans les différentes études. Lors d'une étude présentée dans le cadre des JDIP de juin 2013 portant sur 233 cas, nous avons souligné l'innocuité de la méthode.

La question du risque d'atteinte d'une branche du nerf facial ne se pose pas, dans la mesure où les branches les plus superficielles sont situées à plus de 9 mm de profondeur, alors que le point le plus profond effectué avec ce traitement ne dépasse pas 4,5 mm. En pratique, aucun soin n'est nécessaire après la séance.

5. Inconvénients

Le principal inconvénient réside dans le caractère relativement douloureux

qui exige du patient une certaine motivation. En effet, les points profonds peuvent provoquer des sensations de brûlures fugaces. Aucune anesthésie ne peut être utilisée dans la mesure où les crèmes anesthésiantes n'ont pas une action assez profonde pour être efficaces, et les injections de lidocaïne peuvent être responsables d'une interaction avec les ultrasons. En pratique, seule pourra être proposée la prescription d'ibuprofène et de paracétamol *per os* 1 heure avant la séance. Dans les cas où la douleur est mal supportée, ce qui s'avère en pratique exceptionnel, on peut éventuellement proposer une anesthésie respiratoire ambulatoire au protoxyde d'azote.

Concernant les paupières supérieures, précisons qu'il est habituel d'en traiter la partie supérieure, supra-osseuse. Il est inutile, car ne serait pas efficace en termes d'effet tenseur, de traiter la partie supra-oculaire, même si le caractère focalisé entraîne l'absence de risques pour l'œil (les ultrasons l'atteindraient de façon défocalisée, donc sans puissance et sans risques liés à un effet thermique...).

Les ultrasons focalisés de haute intensité à visée lipolytique

Nous l'avons vu, les ultrasons peuvent exercer deux types d'effet tissulaire au niveau du tissu adipeux: les ultrasons focalisés pulsés (UltraShape) induisent un effet de cavitation au niveau des adipocytes, source de rupture adipocytaire. Les UFSHI émettant de manière continue (LipoSonix) provoquent, par un effet thermique, une acoustico-thermolyse sélective des adipocytes.

1. Efficacité des ultrasons

Une étude multicentrique contrôlée de Teitelbaum *et al.* a évalué l'efficacité et la tolérance d'une seule séance d'ultrasons focalisés pour réduire des excès adipeux

[19]. 137 patients ont été traités à raison d'une séance avec l'appareil Contour I (UltraShape), alors que 27 constituaient un groupe contrôle. Les zones traitées étaient l'abdomen ou les cuisses ou encore les flancs. L'évaluation était réalisée 12 semaines plus tard, reposant sur la réduction de la circonférence des régions traitées. La réduction moyenne a été de 2 cm. La tolérance a été évaluée par la recherche systématique d'effets secondaires cliniques, le dosage des lipides sanguins et des échographies hépatiques.

Une autre étude [20] d'Ascher *et al.* a évalué la tolérance et l'efficacité de plusieurs séances d'ultrasons focalisés (UltraShape Contour I). Trois séances espacées de 15 jours ont été effectuées chez 25 femmes, au niveau de la région abdominale antérieure. L'efficacité était évaluée par la réduction de la circonférence abdominale, alors que la détermination de la circonférence des cuisses servait de témoin, afin d'éliminer les effets d'une perte de poids non reliée au traitement. Ainsi, alors qu'aucune réduction n'a été observée sur les cuisses (zones témoins), la réduction de circonférence abdominale a été de 3,51 cm en moyenne au 56^e jour et de 3,58 cm au 112^e jour. Aucun effet secondaire significatif n'a été observé.

Une étude [21] de Moreno-Moraga a été réalisée chez 30 patients, à raison de trois traitements espacés de 1 mois. Les zones traitées incluaient l'abdomen, les flancs abdominaux, l'intérieur des genoux et, chez les hommes, les régions mammaires (gynécomastie masculine). En termes d'efficacité, une réduction de l'épaisseur du pannicule adipeux de $2,28 \pm 0,8$ cm a été objectivée ainsi qu'une diminution de $3,95 \pm 1,99$ cm de la circonférence, sans modification du poids. Un effet chimique était visible chez la totalité des patients. La tolérance tant clinique que biologique (pas de variation des lipides sanguins) et échographique hépatique (recherche de stéatose) a été excellente.

Une étude rétrospective de Fatemi *et al.* [22] a porté sur l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité d'un système d'ultrasons focalisés haute intensité LipoSonix. 85 patients ont été traités en une session de LipoSonix sur l'abdomen antérieur ou les flancs. La réduction de circonférence, 3 mois après un seul traitement, était en moyenne de 4,6 cm. La tolérance s'est révélée excellente: 11,8 % des patients ont rapporté des effets secondaires modérés (sensibilité, ecchymoses, œdème, douleur) régressant tous spontanément, sans traitement. Aucun effet secondaire sévère ou exigeant une prise en charge n'a été observé.

2. Indications des ultrasons de lipolyse

Les ultrasons focalisés de lipolyse induisent une diminution d'épaisseur du pannicule adipeux. Afin que l'effet soit sélectif, il faut que la profondeur focale soit située en plein pannicule adipeux, en tenant compte du fait que l'effet tissulaire s'exerce sur une hauteur de l'ordre de 1 cm, donc de ½ cm de part et d'autre du point focal. En pratique, cela signifie que pour traiter un(e) patient(e), il faut que l'épaisseur du pannicule adipeux soit au moins de 1,5 cm, ce qui, pour le moins, n'est pas rare. Pour en être certain, il faut pincer la peau et s'assurer que l'épaisseur est alors de plus de 3 cm.

La bonne indication est donc le traitement d'une surcharge graisseuse diffuse sur l'abdomen, éventuellement les cuisses et la région de la "culotte de cheval". En cas de bourrelet bien localisé, ces techniques sont moins intéressantes dans la mesure où nous disposons de la cryolipolyse, efficace mais non adaptée au traitement d'une hypertrophie adipeuse diffuse. Bien sûr, dans tous les cas, ces techniques ne peuvent remplacer un régime.

Il est difficile de comparer l'UltraShape et le LipoSonix, et aucune étude clinique comparative n'a été publiée. Leur mode d'action est différent, "vibratoire" pour le premier, thermique pour le second, ce qui

entraîne des avantages et inconvénients différents. Ainsi, comparé à l'UltraShape, le LipoSonix pose le problème de la douleur du traitement et de la difficulté à traiter si le pannicule est peu épais, mais il permet une réelle amélioration de la laxité si celle-ci est présente. L'UltraShape est plus facile à réaliser, car à peine douloureux pour le patient; il peut être répété, mais il ne permet pas d'amélioration d'une éventuelle laxité associée.

3. Tolérance des ultrasons

La bonne tolérance des ultrasons basse fréquence UltraShape a été largement démontrée par la recherche systématique d'effets secondaires cliniques et par le dosage des lipides sériques. Aucune anomalie clinique significative n'a été observée en dehors d'effets secondaires mineurs et transitoires (érythème et douleurs transitoires et modérées). Aucune variation des lipides sériques n'a été rapportée.

Les deux publications de Fatemi [22, 23] ont également évalué la tolérance des ultrasons haute intensité LipoSonix. 387 patients ont été traités avec évaluation des effets secondaires. 15 % des patients ont présenté des effets secondaires bénins et transitoires ne nécessitant pas de traitement (sensibilité cutanée, ecchymoses superficielles, œdème, toujours totalement réversibles). Aucun effet secondaire sévère n'a été observé.

Dans les études pilotes, les effets secondaires cliniques ont été du même type, jamais significatifs; en particulier, aucun cas de nécrose, d'abcès, de fistule ou de microcalcifications n'a été observé. La possible libération de lipides par les adipocytes ayant fait l'objet du processus d'acoustico-thermolysé sélective ne s'est accompagnée d'aucune modification du profil lipidique: acides gras libres, triglycérides, VLDL, HDL, LDL et cholestérol total [24-32].

Les analyses sériques ne mettaient pas en évidence de variations analyses

sanguines (en particulier des amylases, lipases, numération formule sanguine). Dans l'étude clinique permettant l'agrément de la FDA, 180 patients ont été inclus et traités avec la même absence d'effets secondaires [31].

Conclusion

Les ultrasons microfocalisés Ulthera semblent particulièrement intéressants par leur effet tenseur au niveau d'une région jusqu'ici difficile à prendre en charge: l'ovale du visage. Leur intérêt est d'autant plus important que nous ne disposons pas de techniques très efficaces, en dehors, bien sûr, du lifting cervico-facial dont on connaît l'efficacité mais aussi la réticence que certaines patientes éprouvent de plus en plus souvent à son égard.

Les traitements de la silhouette vont sans doute prendre une place plus importante dans notre pratique quotidienne, à condition de disposer de méthodes réellement sans risques et apportant une réelle (c'est-à-dire visible pour le patient) efficacité [32, 33].

Le dermatologue doit donc maintenant savoir intégrer ces traitements par ultrasons dans son arsenal thérapeutique, à côté des autres sources d'énergie thermiques.

Bibliographie

1. FREUNDLICH H, SOLLNER K, ROGOWSKI F, "Klin Wochenschr" 1933;11:1512.
2. FRY WJ, BARNARD JW, FRY FJ *et al.* Ultrasonic Lesions in the Mammalian Central Nervous System with Ultrasound. *Science*, 1995;122:517-518.
3. RIBAUT M. Caractérisation ultrasonore de lésions induites par ultrasons focalisés de haute intensité. 1999. Thèse de Médecine Université Lyon 1 Claude Bernard.
4. GRENIER N, TRILLAUD H, PALUSSIÈRE J *et al.* Thérapies par ultrasons focalisés. *J Radiol*, 2007;88:1787-1800
5. LAUBACH HJ *et al.* Intense focused ultrasound: evaluation of a new treatment modality for precise microcoagulation within the skin. *Dermatol Surg*, 2008;34:727-734.

POINTS FORTS

- ➔ Les ultrasons, grâce au principe de la focalisation, permettent d'obtenir un effet thermique très puissant à des profondeurs précises et inaccessibles pour les lasers.
- ➔ Les ultrasons microfocalisés Ulthera ciblent le derme profond, l'hypoderme et le SMAS (système musculo-aponévrotique superficiel).
- ➔ La meilleure indication des ultrasons microfocalisés Ulthera est le traitement de l'ovale du visage. D'autres régions topographiques difficiles à traiter pourraient bénéficier du traitement Ulthera comme les bras et le décolleté.
- ➔ La meilleure indication des ultrasons focalisés LipoSonix est le traitement de bourrelets gras diffuse sur la région abdominale, associés à une laxité préexistante.
- ➔ La meilleure indication des ultrasons focalisés UltraShape est le traitement de bourrelets gras diffuse sur la région abdominale sans laxité associée.
- ➔ La tolérance des techniques de lipolyse non invasive par ultrasons est excellente et ne s'accompagne pas de modifications des paramètres biologiques sériques.
- ➔ Le principal inconvénient des ultrasons focalisés Ulthera et LipoSonix est la douleur pendant le traitement, du fait de l'impossibilité de proposer une anesthésie locale.

abdomen and flanks: a retrospective case series. *Aesthetic Plast Surg*, 2010;34:577-582.

6. WHITE WM *et al.* Selective creation of thermal injury zones in the superficial musculoaponeurotic system using intense ultrasound therapy: a new target for non-invasive facial rejuvenation. *Arch Facial Plast Surg*, 2007;9:22-29.
7. WHITE WM *et al.* Selective transcutaneous delivery of energy to porcine soft tissues using Intense Ultrasound (IUS). *Lasers Surg Med*, 2008;40:67-75.
8. GLIKLICH RE *et al.* Clinical pilot study of intense ultrasound therapy to deep dermal facial skin and subcutaneous tissues. *Arch Facial Plast Surg*, 2007;9:88-95.
9. ALAM M *et al.* Ultrasound tightening of facial and neck skin: a rater-blinded prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:262-269.
10. CHAN NP *et al.* Safety study of transcutaneous focused ultrasound for non-invasive skin tightening in Asians. *Lasers Surg Med*, 2011;43:366-375.
11. LEE HS *et al.* Multiple Pass Ultrasound Tightening of Skin Laxity of the Lower Face and Neck. *Dermatol Surg*, 2011.
12. SUH DH *et al.* Intense focused ultrasound tightening in asian skin: clinical and pathologic results. *Dermatol Surg*, 2011;37:1595-1602.
13. MACGREGOR JL, TANZI EL. Microfocused ultrasound for skin tightening. *Semin Cutan Med Surg*, 2013;32:18-25.
14. BROBST RW, FERGUSON M, PERKINS SW. Ulthera: initial and six month results. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2012;20:163-176.
15. SUH DH, OH YJ, LEE SJ *et al.* An intense-focused ultrasound tightening for the treatment of infraorbital laxity. *J Cosmet Laser Ther*, 2012;14:290-295.
16. SASAKI GH, TEVEZ A. Clinical efficacy and safety of focused-image ultrasonography: a 2-year experience. *Aesthet Surg J*, 2012;32:601-612.
17. NAOURI M, ARIGON V, THOUX Z *et al.* Efficacité des Ultrasons Focalisés Haute Intensité Ulthera dans la remise en tension de l'ovale du visage. *Ann Dermatol Venereol* (sous presse).
18. ALSTER TS, TANZI EL. Noninvasive lifting of arm, thigh, and knee skin with transcutaneous intense focused ultrasound. *Dermatol Surg*, 2012;38:754-759.
19. TEITELBAUM SA, BURNS JL, KUBOTA J *et al.* Noninvasive body contouring by focused ultrasound: safety and efficacy of the Contour I device in a multicenter, controlled, clinical study. *Plast Reconstr Surg*, 2007;120:779-789.
20. ASCHER B. Safety and efficacy of UltraShape Contour I treatments to improve the appearance of body contours: multiple treatments in shorter intervals. *Aesthet Surg J*, 2010;30:217-224.
21. MORENO-MORAGA J, VALERO-ALTES T, RIQUELME AM *et al.* Body contouring by non-invasive transdermal focused ultrasound. *Lasers Surg Med*, 2007;39:315-323.
22. FATEMI A, KANE MA. High-intensity focused ultrasound effectively reduces waist circumference by ablating adipose tissue from the
23. FATEMI A. High-intensity focused ultrasound effectively reduces adipose tissue. *Semin Cutan Med Surg*, 2009;28:257-262.
24. FERRARO GA, DE FRANCESCO F, NICOLETTI G *et al.* Histologic effects of external ultrasound-assisted lipectomy on adipose tissue. *Aesthetic Plast Surg*, 2008;32:111-115.
25. FODOR PB, SMOLLER BR, STECCO KA *et al.* Biochemical changes in adipocytes and lipid metabolism secondary to the use of high-intensity focused ultrasound for noninvasive body sculpting. In: American Society for Aesthetic Plastic Surgery Annual Meeting, Orlando, 21-25 Apr. 2006.
26. GADSDEN E, AGUILAR MT, SMOLLER BR *et al.* Clinical safety and histological changes associated with the use of a novel high-intensity focused ultrasound device for noninvasive body sculpting In: 5th European Masters in Aesthetic and Anti-aging Medicine, Paris, 2-3 Oct. 2009.
27. GARCIA-MURRAY E, RIVAS OA, STECCO KA *et al.* Evaluation of the acute and chronic systemic and metabolic effects from the use of high-intensity focused ultrasound for adipose tissue removal and noninvasive body sculpting. In: American Society of Plastic Surgeons Annual Meeting, Chicago, 24-25 Sept. 2009.
28. SMOLLER BR, GARCIA-MURRAY E, RIVAS OA *et al.* The histopathological changes from the use of high-intensity focused ultrasound (HIFU) in adipose tissue. In: American Academy of Dermatology 64th Annual Meeting, San Francisco, 3-7 Mar. 2006.
29. JEWELL M, BAXTER R, COX SE *et al.* Randomized sham-controlled trial to evaluate the safety and effectiveness of a high-intensity focused ultrasound device for noninvasive body sculpting. *Plast Reconstr*, 2011;128:253-262.
30. JEWELL ML, WEISS RA, BAXTER RA *et al.* Safety and tolerability of high-intensity focused ultrasonography for noninvasive body sculpting: 24-week data from a randomized, sham-controlled study. *Aesthet Surg J*, 2012;32:868-876.
31. SOLISH N, LIN X, AXFORD-GATLEY RA *et al.* A randomized single-blind, postmarketing study of multiple energy levels of high-intensity focused ultrasound for noninvasive body sculpting. *Dermatol Surg*, 2012;38:58-67.
32. MAZER JM. Lipolysis lasers. *Ann Dermatol Venereol*, 2009;136:S359-S362.
33. JEWELL ML, SOLISH NJ, DESILETS CS. Noninvasive body sculpting technologies with an emphasis on high-intensity focused ultrasound. *Aesthetic Plast Surg*, 2011;35:901-912.

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

Photoréjuvenation photodynamique (PR-PDT) : état des lieux et perspectives

RÉSUMÉ : La photoréjuvenation photodynamique est une technique de rajeunissement efficace, et son principal intérêt parmi les autres procédures de rajeunissement est certainement l'amélioration concomitante des lésions carcinomateuses et précarcinomateuses UV-induites. Son efficacité est assise sur de multiples arguments et études scientifiques. Après deux séances espacées de 1 à 2 mois, on obtient régulièrement une amélioration du teint, de la rugosité, de la texture, des lentigos, des kératoses actiniques éventuelles et sur certaines zones, notamment en périorbitaire, la régression de rides peu profondes. Sans être réellement invasive, il s'agit d'une technique assez douloureuse, présentant des suites non négligeables. Elle est par ailleurs coûteuse et donc à réserver à certains patients bien informés et consentants.



→ **A. LE PILLOUER-PROST**
Groupe Laser de la Société Française de Dermatologie,
Hôpital privé Clairval, MARSEILLE.



→ **H. CARTIER**
Groupe Laser de la Société Française de Dermatologie,
Dermatologue, ARRAS.

En dermatologie, la photothérapie dynamique (PDT) topique est largement validée depuis plusieurs années maintenant pour le traitement des kératoses actiniques et des cancers cutanés superficiels multiples et/ou étendus. Elle l'est également pour d'autres pathologies bénignes, certes hors AMM (Autorisation de mise sur le marché) en France mais avec des niveaux de preuves élevés dans la littérature internationale [1, 2]. C'est dans la publication princeps de Ruiz-Rodriguez *et al.*, en 2002, que le terme de photoréjuvenation photodynamique (PR-PDT) a été utilisé pour la première fois [3]. L'idée a ensuite été reprise par de nombreux auteurs et s'est étendue à l'utilisation de l'aminolévulinate de méthyle (MAL) et d'autres sources lumineuses, ou des techniques de propénétration assistée du photosensibilisant par microperforation.

Littérature

Les données de la littérature à analyser dans le domaine de la PR-PDT

se sont extrêmement enrichies ces dernières années grâce aux études chez l'animal, chez les transplantés d'organe (OTR) ou chez les sujets immunocompétents pour les champs de cancérisation en termes de prévention de récurrences ou de prolongation de durée sans récurrence [2].

La notion de champs de cancérisation correspond actuellement, en dermatologie pratique, à des zones plus ou moins vastes présentant de façon occulte ou incipiens des modifications prénéoplasiques multifocales avec mutations génétiques (notamment p53).

Le traitement de surfaces de plus en plus grandes a permis de mettre en évidence cliniquement un rajeunissement, car le bénéfice de la PDT ne se cantonne plus aux seules lésions précarcinologiques ou carcinologiques mais bien à toute une zone atteinte d'héliodermie sévère, et les cascades d'interactions cellulaires et cytokiniques lancées vont permettre un réel remodelage associé à l'amélioration des lésions UV-induites.

1. Pour les résultats des principales séries cliniques publiées

Depuis 2008, des séries cliniques – au moins pour certaines contrôlées, randomisées et avec mesure de critères objectifs de “rajeunissement” cutané (échographie, histologie, marqueurs immunohistochimiques [IHC]) – nous permettent de retenir globalement les points suivants :

● Pour les sources lumineuses utilisées

Le laser à colorant pulsé (LCP) est rarement utilisé pour les grandes zones (coût, nombre de passages, durée du traitement/taille du spot, etc.).

L'efficacité de la PDT par rapport à l'utilisation de la source lumineuse seule (lumière polychromatique pulsée [LPP] ou LCP) est toujours supérieure. Dès le début des publications, les auteurs ont évalué un net bénéfice à l'application préalable d'un photosensibilisant, et il semble qu'une

séance de PDT-LPP soit équivalente à trois séances de LPP seule [4-10].

Les LPP sont fréquemment utilisées et semblent donner des résultats aussi intéressants que les diodes électroluminescentes (LED en anglais) rouges et peut-être avec moins de douleurs ? [11].

Une seule étude récente a comparé les LED bleues et rouges ne montrant pas de différence d'efficacité [12].

La tendance actuelle semble plutôt à l'utilisation des LED rouges après 3 heures d'application du photosensibilisant sous occlusion par rapport aux protocoles de départ avec des LPP et de brefs temps d'incubation avec ou sans occlusion [13].

● Pour les résultats

L'amélioration des kératoses actiniques (KA) à 3-6 mois est toujours significative, de 50 à 85-90 % pour les lésions du visage,

selon les séries, en fonction du nombre de séances, avec toujours également d'excellents résultats cosmétiques (**fig. 1**).

L'amélioration du teint (sa couleur jaunâtre diminue), de la texture (épaissie, tonifiée) et de la rugosité (peau plus douce, veloutée), permettant d'objectiver cliniquement la qualité du rajeunissement et du remodelage, sont aussi régulièrement retrouvées avec des chiffres globaux d'amélioration entre 50 et 80 %.

L'amélioration des lésions pigmentaires (notamment en “mottes” ou des lentigos) est quasi constante avec des chiffres de 50-90 %. En pratique, lorsque l'on ne dispose pas d'un laser déclenché 532 nm (dit “Q-switch”) ou d'un laser alexandrite pulse court et puissant et/ou que les lentigos sont de couleur claire, peu chargés en cible spécifique mélanique, l'option d'optimiser les séances de LPP par l'application préalable de photosensibilisant (PS) peut devenir un recours (**fig. 2**).



FIG. 1 : Zone test PR-PDT. **A :** Kératoses actiniques et lentigos du bas de la joue droite : zone de test ; **B :** 8 jours après PR-PDT (MAL 3 heures – lumière polychromatique pulsée) : effet TCA-like et lésions croûteuses au niveau des KA les plus importantes ; **C :** 1 mois après PR-PDT (MAL 3 heures – lumière polychromatique pulsée) : disparition des kératoses actiniques et amélioration des lentigos.



FIG. 2 : **A :** Lentigos clairs du dos des mains avant. **B :** Effet sélectif “Q-switch-like” à J8 d'une séance de MAL (2 heures) – lumière polychromatique pulsée (LPP Photosilk ± Dekal : paramètres de réjuvenation à prédominance pigmentaire pour un PT II) ; **C :** Résultats à 1 mois.



FIG. 3 : **A :** Région périorbitaire gauche avec de multiples zones de kératose actinique pré-épithéliomateuse dont certaines inflammatoires, indurées et/ou de plus de 1 cm de diamètre; **B :** Résultats 3 mois après deux séances de MAL (3 heures) – LED rouge, c'est-à-dire de PDT "conventionnelle" avec mise en place d'une coque de protection intra-orbitaire pendant l'illumination; **C :** Cliché de la zone périorbitaire de face à 3 mois : notez l'amélioration nette du côté gauche traité par PR-PDT versus le côté droit non traité (texture et rides périorbitaires).



FIG. 4 : **A :** Champ de KA de grade I du front et du scalp (érythème diffus avec des KA plus palpables que visibles mais signes fonctionnels exacerbés chez ce patient, médecin et très sportif : tiraillements, prurit, douleurs, photosensibilité); **B :** 3 jours après PR-PDT : desquamation TCA-like; **C :** 3 mois après PR-PDT : remodelage textural, amélioration de la rugosité, disparition de tout signe fonctionnel. Une photoprotection solaire draconienne est instituée.

Pour les rides :

- de nombreux auteurs rapportent, notamment en région périorbitaire, une amélioration des rides fines avec un effet TCA-like immédiat et un remodelage "variable" entre 3 et 6 mois pour une durée également variable selon les patients (**fig. 3**);
- pour les rides profondes ou la laxité, il n'y a pas d'amélioration.

De même pour les télangiectasies, peu ou pas d'amélioration a été constatée.

En échographie haute résolution, une équipe a retrouvé un épaississement cutané et une diminution de la bande d'élastose solaire [14].

En histologie avec ou sans immunomarquage, plusieurs auteurs ont retrouvé une augmentation du collagène, une réduction des marqueurs d'élastose et de vieillissement et une augmentation

des marqueurs de restauration dermique et épidermique [15-19].

2. Modalités pratiques

La préparation est identique à celle de la PDT conventionnelle. Le MAL est appliqué en couche fine sur l'ensemble du visage et en couche plus épaisse s'il existe des KA. En général, on utilise un tube entier voire un tube et demi si l'on traite aussi le cuir chevelu. Mais on peut également traiter des décolletés, le dos des mains, etc. L'illumination, en un temps de tout le visage ou en plusieurs zones en fonction du type de lampe, se fait classiquement après les 3 heures d'application. La durée d'incubation est parfois raccourcie en PR-PDT, mais il faut en fait s'adapter à chaque patient et réfléchir en fonction de la sévérité de l'héliodermie, la sensibilité à la douleur, des suites acceptées, des possibilités d'éviction sociale, du budget et de l'effet espéré. Plus l'hélio-

dermie est sévère, plus il y a des KA et plus les réactions seront sévères.

Les suites habituelles sont un érythème et un œdème durant 2 à 4 jours (maximaux au 3^e jour) puis des croûtelles sur les zones de KA, parfois une exsudation localisée et une desquamation TCA-like durant 8 à 10 jours au total de toute la zone. Un érythème rosé ou plus intense peut persister plusieurs semaines, et il faut savoir gérer une pigmentation post-inflammatoire certes transitoire mais parfois prolongée (3-4 voire 6-9 mois) chez les sujets de phototype mat. En dehors de complications exceptionnelles (dermatite érosive pustuleuse du scalp, infection voire cellulite, sensibilisation de contact, pemphigoïde bulleuse), il n'y a jamais de cicatrice et le résultat – cosmétique ou sur les signes cliniques fonctionnels habituels de prurit, tension, inconfort – est toujours excellent [20-24] (**fig. 4**).

La douleur durant l'illumination peut être insupportable pour certaines personnes. Elle doit être atténuée par tous les moyens connus pour la PDT conventionnelle qui vont de l'analgésie verbale ou de l'air froid pulsé aux blocs sensitifs tronculaires; elle peut persister jusqu'à l'endormissement. Toute douleur persistante ou aggravation des douleurs après ces premières 24 heures, prurit marqué, exsudation malodorante, apparition de pustulettes, doit faire redouter une colonisation critique ou une infection.

3. Autres protocoles

● Concentration variable et mode de dispersion du photosensibilisant

>>> Aux États-Unis, on utilise du 5-ALA sous forme liquide à tamponner (Levulan) sur la zone à traiter et, classiquement, une lumière bleue pour l'illumination qui serait préférentiellement indiquée pour les KA peu épaisses.

>>> Depuis 2009, un laboratoire suédois met à la disposition des médecins utilisant sa lumière polychromatique pulsée un spray contenant une solution à 0,5 % d'ALA encapsulée dans des liposomes pour une meilleure pénétration. Les résultats leur apparaissent convaincants avec une réduction des ridules périorbitaires et labiales identiques *versus* PDT "classique" utilisant de l'ALA à 20 % [25-27].

>>> En France, le seul produit utilisé jusqu'à présent pour la PDT était le MAL (Metvixia, Galderma International); cependant, depuis juin 2013, des patches occlusifs transdermiques contenant du 5-ALA (Effala, Spirig) ont obtenu leur AMM. En revanche, ils sont de trop petite surface (1,8 cm²) pour envisager un traitement de PR-PDT du visage. Mais, dans le futur, de nouvelles molécules ou formes galéniques d'administration des PS pourraient voir le jour.

● Utilisation de la lumière du jour (Daylight-PDT [D-PDT])

Il s'agit, après seulement 30 minutes d'application du MAL sans occlusion, de réaliser une illumination par exposition continue durant 2 heures à la lumière du jour. L'étude princeps de Wulf, Wiegell *et al.* de l'université de Copenhague, publiée en 2008, a rapporté des résultats favorables assez inattendus avec, pour la D-PDT, 79 % d'efficacité sur les KA *versus* 71 % pour la c-PDT (*classic* ou *conventional* PDT) et un gradient d'efficacité selon le grade des KA en accord avec les données connues de la c-PDT (efficacité après une séance sur les grades I: 76 %, sur les grades II: 61 % et sur les grades III: 50 %) [29].

Les études publiées par la suite sur de plus grand nombre de patients par la même équipe [30, 31] et à présent par d'autres équipes – notamment australienne avec une série de grande envergure sur 100 patients – ont fait état du

même type de résultats, non inférieurs à la c-PDT pour les kératoses actiniques peu sévères et pour l'instant à court terme. Selon la latitude, la technique est plus ou moins faisable, plus ou moins longtemps dans l'année pour s'assurer d'une dosimétrie suffisante (8-9 J/cm²), d'une température supportable (> 10 °C et < 35 °C) et de conditions météorologiques favorables notamment d'absence de pluie. Le bénéfice majeur de la PDT en lumière du jour par rapport à l'illumination conventionnelle par la LED rouge est la diminution très importante des douleurs pendant toute la durée de l'illumination avec des scores d'EVA de seulement 0 à 2 (picotements en fin de séance) *versus* 6-7 [32].

En dehors des douleurs, les suites décrites sont identiques à celles de la c-PDT. En termes de PR-PDT, rien n'empêche d'envisager l'utilisation de cette technique d'illumination par la lumière naturelle du jour dans le photorajeunissement (*fig. 5*). Le problème est toutefois



FIG. 5: Utilisation de la lumière du jour. **A:** Avant (photographie de profil G): Champs de kératoses actiniques très inflammatoires du visage, du cuir chevelu, des oreilles, du cou et de la nuque chez ce patient de PT II, originaire des pays de l'Est et ancien légionnaire. Inconfort majeur; **B:** 3 mois après deux séances de PDT avec utilisation de la lumière du jour (photographie de 3/4 G), nette amélioration.

d'avoir un patient qui sache gérer cette exposition à la lumière du jour durant 2 heures en continu, puis d'éviction solaire totale de 36 heures (sinon risque de photoréaction majeure). Un énergimètre de poche afin de calculer la dose suffisante d'irradiation lumineuse serait judicieux mais n'est pas encore disponible en pratique courante.

4. Pro-pénétration assistée par laser fractionné ou microneedling

C'est Ruiz-Rodriguez, de nouveau le premier, qui rapporte en 2007 l'intérêt d'augmenter la pénétration du photosensibilisant par un traitement préalable par laser fractionné pour la rendre encore plus importante ou tout du moins plus homogène [34]. Le terme qu'il emploie, *Fractional PR-PDT*, ne sera pas retenu car il porte à confusion avec le simple fractionnement des doses lumineuses pendant l'illumination. Et c'est de nouveau aussi à l'université de Copenhague que les premiers travaux scientifiques (Pr M. Haedersdal *et al.*) ont débuté : tout d'abord sur l'animal (peau de porc), avec amélioration significative de la pénétration du MAL, mesurée en fluorescence protoporphyrine IX (PpIX), en surface et en profondeur jusqu'à 1850 µ, au niveau des zones "prétraitées" par laser fractionné CO₂ *versus* zones contrôles [35-36]. Depuis, au moins deux études de la même équipe sont intéressantes à rapporter pour la pratique clinique en PR-PDT assistée par laser fractionné ablatif préalable (AFL-PR-PDT) :

- Une récente étude randomisée chez l'homme pour la prise en charge des champs de KA : favorable avec une meilleure efficacité à 90 % pour la PDT assistée par laser fractionné CO₂ (AFL-CO₂-PDT) *versus* 67 % pour la c-PDT et une bonne tolérance des douleurs : EVA augmentée seulement à 6,5 *versus* 5,4 sur 10 mais sur de petites zones tests de 10 à 20 cm² maximum [37].
- Une autre plus "technique" pour la durée d'incubation, de nouveau chez l'animal : après 2 heures d'incuba-

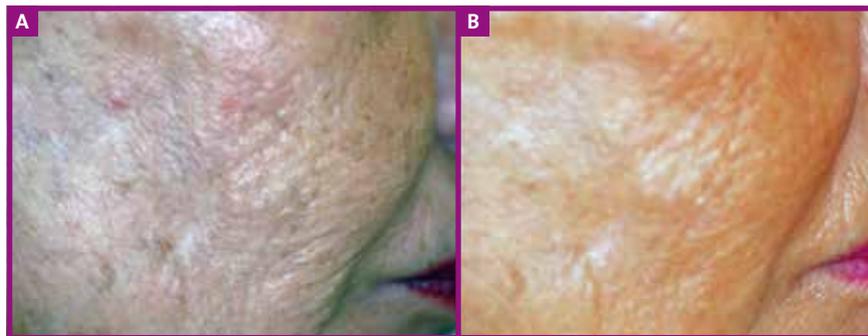


Fig. 6 : Détails au niveau de la joue droite de l'amélioration par association des deux techniques (PR-PDT et laser CO₂ en mode fractionné). **A :** Joue droite avant : KA, peau rugueuse, terne, jaunâtre, lentigos, rides superficielles marquées ; **B :** Amélioration spectaculaire 3 mois après deux séances de PR-PDT et laser CO₂ fractionné (SmartXide DOT Deka).

tion, en surface et à tous les niveaux dermiques testés (jusqu'à 1 800 µ), l'accumulation de MAL était supérieure dans les zones prétraitées par rapport aux zones contrôles avec 3 heures d'incubation [38].

Dans les études du Pr Haedersdal, de faibles fluence et densité sont conseillées, suffisantes et bien tolérées (10 mJ/mtz et 5 % pour l'appareil de Lumenis utilisé : UltraPulse, Deep FX). Sinon, le risque est de conjuguer les effets des deux techniques avec des réactions secondaires non maîtrisables, possiblement très sévères. Des cas d'erreurs avec des réactions intenses (phototoxiques et brûlures), nécessitant hospitalisation et cortico-antibiothérapie par voie générale, ont déjà été rapportés oralement lors de congrès.

D'autres équipes ont publié leurs premiers résultats cliniques, en prétraitant les zones par divers moyens pour augmenter la pénétration du photosensibilisant : laser CO₂ fractionné, laser Erbium-YAG 2 940 nm fractionné [39] ou micropunctures mécaniques à l'aide de *roller skins* sur lesquels sont fixés des micropointes de taille variable [40-41]. Appliquée à la PR-PDT, on peut espérer limiter le nombre de séance et donc le coût et augmenter l'efficacité. Enfin, avec toutes les précautions nécessaires d'information et de suivi, les deux tech-

niques de prétraitement laser pour pro-pénétration et utilisation de la lumière du jour peuvent être conjuguées (**fig. 6**).

Discussion

Bien qu'il ait été montré récemment que les techniques de remodelage notamment ablatif fractionné amélioreraient les synthèses des constituants du derme mais permettaient également d'obtenir une certaine régression de marqueurs de carcinogenèse épidermique [42], la photoréjuvenation photodynamique reste à ce jour la technique la plus "intelligente" pour améliorer à la fois les lésions carcinologiques UV-induites et permettre un remodelage dermique. Elle est donc particulièrement intéressante pour un certain type de patients : les patients avec héliodermie marquée. Les études chez la souris, les transplantés d'organe, les champs de cancérisation que nous avons cité au début de l'article témoignent largement et indiscutablement de son intérêt. Les principales améliorations porteront sur les KA, la texture (épaissie), la rugosité, les fines ridules, les lentigos et le teint qui sont régulièrement rapportées ; les rides plus profondes et les télangiectasies ne sont pas de bonnes indications. En pratique, deux séances sont conseillées à 1 mois d'intervalle pour une technique de c-PDT. Cependant, tout doit dépendre du patient et de la dosimétrie utilisée

et, comme souvent en “laser”, on peut proposer une séance “appuyée” unique ou plusieurs séances moins fortes mais répétées.

Conclusion

Si l'on fait abstraction en France des problèmes de coûts, de remboursements et de gestion de la douleur qui sont certainement à prendre en considération en pratique, l'efficacité à court terme de cette technique de réjuvenation par photothérapie dynamique semble indéniable. Toutefois, si les résultats à court terme sont excellents, ils nécessitent *a priori* plusieurs séances pour être significatifs, et les dommages UV-induits ont toujours tendance à récidiver chez l'immunocompétent comme chez l'immunodéprimé (notamment les transplantés d'organes).

En termes de prévention, le nombre et le rythme des séances d'entretien pour chaque patient seront variables et difficilement prévisibles, en fonction des dommages UV-induits cumulés, de la génétique et des possibilités de réparation de chaque patient, du respect de l'éviction solaire, etc. Pour les protocoles à utiliser, bien définis en cancérologie cutanée, ils ne le sont pas encore pour le rajeunissement et varient considérablement selon les séries. Enfin, cette technique évoluera sans doute rapidement comme la PDT topique grâce à l'apport des études sur la pénétration assistée par laser fractionné ou micropunctures, sur l'utilisation beaucoup plus simple et quasi indolore de la lumière du jour ou de nouveaux modes d'illumination à venir avec calcul en instantanée de la fluorescence émise.

Remerciements au Dr Delphine Kerob pour son aide précieuse pour la bibliographie et la relecture critique et constructive de cet article.

Bibliographie

- MORTON CA, SZEIMIES RM, SIDOROFF A *et al.* European guidelines for topical PDT part1: treatment delivery and current indications- actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Europ Acad Dermatol Venerol*, 2013;27:536-544.
- MORTON CA, SZEIMIES RM, SIDOROFF A *et al.* European guidelines for topical PDT part 2: emerging indications-field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Europ Acad Dermatol Venerol*, 2013;27:672-679.
- RUIZ-RODRIGUEZ R, SANZ-SANCHEZ T, CORDOBA S. Photodynamic Photorejuvenation. *Dermatol Surg*, 2002;28:742-744.
- GOLD MH. Intense pulsed light therapy for photorejuvenation enhanced with 20% aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Lasers Med Surg*, 2003;15:47.
- AVRAM DK, GOLDMAN MP. Effectiveness and safety of ALA-IPL in treating actinic keratoses and photodamage. *J Drugs Dermatol*, 2004;3:S36-S39.
- ALSTER TS, TANZI EL, WELSH EC. Photorejuvenation of facial skin with topical 20% 5-ALA and IPL treatment: a split-face comparison study. *J Drugs Dermatol*, 2005;4:35-38.
- KEY DJ. Aminolevulinic acid pulsed dye laser PDT for the treatment of photoaging. *Cosmet Dermatol*, 2005;18:31-36.
- MARMUR ES, PHELPS R, GOLDBERG DJ. Ultrastructural changes seen after ALA-IPL photorejuvenation: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther*, 2005;7:21-24.
- DOVER JS, BHATIA AC, STEWART B *et al.* Topical 5-aminolevulinic acid combined with IPL in the treatment of photoaging. *Arch Dermatol*, 2005;141:1247-1252.
- GOLD MH, BRADSHAW VL, BORING MM *et al.* Split-face comparison of PDT with 5-ALA and IPL versus IPL alone for photodamage. *Dermatol Surg*, 2006;32:795-801; discussion 801-803.
- BABILAS P, KNOBLER R, HUMMEL S *et al.* Variable pulsed light is less painful than LEDs for topical PDT of AKs: a prospective randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2007;157:111-117.
- PALM MD, GOLDMAN MP. Safety and efficacy comparison of blue versus red light sources for photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid in photodamaged skin. *J Drugs Dermatol*, 2011;10:53-60.
- RUIZ-RODRIGUEZ R, LOPEZ L, CANDELAS D *et al.* Photorejuvenation using topical MAL and red light. *J Drugs Dermatol*, 2008;7:633-637.
- ZANE C, CAPEZZERA R, SALA R *et al.* Clinical and echographic analysis of PDT using MAL as sensitizer in type treatment of photodamaged facial skin. *Lasers Surg Med*, 2007;39:203-209.
- ORRINGER JS, HAMMERBERG C, HAMILTON T *et al.* Molecular effects of PDT for photoaging. *Arch Dermatol*, 2008;144:1296-1302.
- APALLA Z, SOTIRIOU E, CHOVARDA E *et al.* Skin cancer: preventive PDT in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study. *Br J Dermatol*, 2010;162:171-175.
- BAGAZGOITA L, CUEVAS SANTOS J, JUARRANZ A *et al.* PDT reduces the histological features of actinic damage and the expression of early oncogenic markers. *Br J Dermatol*, 2011;165:144-151.
- ISSA MC, PINEIRO-MACEIRA J, VEIRA MT *et al.* Photorejuvenation with topical MAL and red light: a randomized, prospective, clinical, histopathologic, and morphometric study. *Dermatol Surg*, 2010;36:39-48.
- PARK MY, SOHN S, LEE ES *et al.* Photorejuvenation induced by 5-ALA PDT in patients with actinic keratosis: a histologic analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:85-95.
- WOLFE CM, HARTFIELD K, COGNETTA AB. Cellulitis as a postprocedural complication of topical 5-ALA PDT in the treatment of actinic keratoses. *J Drugs Dermatol*, 2007;6:544-548.
- GUARNERI C, VACCARO M. Erosive pustular dermatosis of the scalp following topical MAL-PDT. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:521-522.
- LÓPEZ V, LÓPEZ I, RAMOS V *et al.* Erosive pustular dermatosis of the scalp after photodynamic therapy. *Dermatol Online J*, 2012;15:18-13.
- KORSHOJ S, SVOLSTEN H, ERLANDSEN M *et al.* Frequency of sensitization to MAL after PDT. *Contact Dermatitis*, 2009;60:320-324.
- IBBOTSON SH. Adverse effects of topical PDT. *Photoderm Photoimmunol Photomed*, 2011;27:116-130.
- BJERRING P, CHRISTIANSEN K, TROILIUS *et al.* Skin fluorescence controlled photodynamic photorejuvenation (wrinkle reduction). *Lasers Surg Med*, 2009;41:327-336.
- PICCIONI A, FARGNOLI MC, SCHOINAS S *et al.* Efficacy and tolerability of 5-ALA 0.5% liposomal spray and IPL in wrinkle reduction of photodamaged skin. *J Dermatol Treat*, 2011;22:247-253.
- DE LEEUW J, VAN DER BEEK N, BJERRING P *et al.* Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid 0.5% liposomal spray and intense pulsed light in combination with topical keratolytic agents. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:460-469.
- WIEGELL SR, HAEDERSDAL M, PHILIPSEN PA *et al.* Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol*, 2008;158:740-746.

29. WIEGELL SR, HAEDERSDAL M, ERIKSEN P *et al.* Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol*, 2009;160:1308-1314.
30. WIEGELL SR, FABRICIUS S, STENDER IM *et al.* A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol*, 2011;164:1083-1090.
31. WIEGELL SR, HEYDENREICH J, FABRICIUS S *et al.* Continuous ultra-low-intensity artificial daylight is not as effective as red LED light in photodynamic therapy of multiple actinic keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011;27:280-285.
32. WIEGELL SR, FABRICIUS S, HEYDENREICH J *et al.* Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy – Protoporphyrin IX weighted daylight doses measured in 6 geographic localisations. *Br J Dermatol*, 2013;168:186-191.
33. WIEGELL SR, WULF HC, SZEIMIES RM *et al.* Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:673-679.
34. RUIZ-RODRIGUEZ R, LOPEZ L, CANDELAS D *et al.* Enhanced efficacy of PDT after fractional resurfacing: fractional photodynamic rejuvenation. *J Drugs Dermatol*, 2007;6:818-820.
35. HAEDERSDAL M, SAKAMOTO FH, FARINELLI WA *et al.* Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med*, 2010;42:113-122.
36. HAEDERSDAL M, KATSNELSON J, SAKAMOTO FH *et al.* Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after fractional CO₂ laser pretreatment. *Lasers Surg Med*, 2011;43:804-813.
37. TOGSVERD-BO K, HAAK CS, THAYSEN-PETERSEN D *et al.* Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*, 2012;166:1262-1269.
38. HAAK CS, FARINELLI WA, TAM J *et al.* Fractional laser-assisted delivery of methyl aminolevulinate: Impact of laser channel depth and incubation time. *Lasers Surg Med*, 2012;44:787-795.
39. FORSTER B, KLEIN A, SZEIMIES RM *et al.* Penetration enhancement of two topical 5-ALA formulations for PDT by erbium:YAG laser ablation of the stratum corneum: continuous versus fractional ablation. *Exp Dermatol*, 2010;19:806-812.
40. CLEMENTONI MT, RÖSCHER MB, MUNAVALLI GS. Photodynamic photorejuvenation of the face with a combination of microneedling, red light and broadband pulsed light. *Lasers Surg Med*, 2010;42:150-159.
41. TOREZAN L, CHAVES Y, NIWA A *et al.* A Pilot Split-Face Study Comparing Conventional Methyl Aminolevulinate-Photodynamic Therapy (PDT) With Microneedling-Assisted PDT on Actinically Damaged Skin. *Dermatol Surg*, 2013;39:1197-1201.
42. TRAVERS JB, SPANDAU DF, LEWIS DA *et al.* Fibroblast senescence and squamous cell carcinoma: How wounding therapies could be protective? *Dermatol Surg*, 2013;39:967-973.

Conflits d'intérêt: Le docteur Le Pillouer-Prost a reçu de l'aide pour la bibliographie et pour assister en 2012 et 2013 aux congrès de l'euro-PDT par le laboratoire Galderma International. Le docteur Cartier est expert et membre de commissions scientifiques pour le laboratoire Galderma International.

Vieillessement du cou et du décolleté : les moyens de correction en dermatologie esthétique

RÉSUMÉ : La demande de rajeunissement ne se limite plus au visage et le dermatologue est de plus en plus sollicité pour agir aussi au niveau des régions extra-faciales, cou et décolleté notamment. La plupart des techniques de Dermatologie Esthétique Interventionnelle y sont applicables en les adaptant à ces régions fragiles, où les capacités de réparation sont bien moindres qu'au visage et le risque cicatriciel et dyschromique plus élevé. Cet article analyse de façon critique les différentes procédures et la qualité des résultats, les meilleurs et les plus fidèles étant obtenus avec le comblement à l'acide hyaluronique des rides transversales, l'IPL pour la poikilodermie de Civatte, la toxine botulique pour les cordes platysmales, les lasers fractionnés et les peelings pour l'amélioration de la texture cutanée et, bien sûr, dans beaucoup de cas par les techniques combinées.



→ C. BEYLOT

Professeur émérite de Dermatologie, BORDEAUX.



→ M. DAVID

Dermatologue, METZ.

Une demande de correction esthétique de plus en plus importante

Les femmes surtout, mais aussi les hommes, souhaitent la correction du vieillissement des régions extra-faciales, en particulier du cou et du décolleté. En effet, la proximité et le contraste d'un cou et d'un décolleté vieillis et négligés avec un visage traité et rajeuni sont mal acceptés sur le plan esthétique.

Les moyens thérapeutiques sont nombreux, et nous verrons que l'on peut appliquer la plupart des techniques de dermatologie esthétique à la correction du vieillissement du cou et du décolleté. Cependant, ce n'est pas une région facile. Elle est fragile, avec un risque cicatriciel et dyschromique. Elle est assez étendue, donc consommatrice de produits et coûteuse aussi en raison des surfaces importantes à traiter. Il y a assez peu d'articles évaluant réellement – selon les principes de l'*Evidence-Based Medicine* – la qualité des résultats. Après une période d'engouement,

certaines techniques peuvent s'avérer décevantes. Comme dans d'autres localisations, les traitements combinés sont intéressants pour améliorer la qualité du résultat final.

Un peu d'anatomie

1. Le cou, une région anatomique complexe

Le cou est un carrefour où passent les voies aéro-digestives, les axes vasculo-nerveux et où siègent des organes importants tels que larynx, thyroïde, parathyroïdes.

Cou de gazelle ou cou de taureau ? La forme du cou est fonction de la statique générale du corps, du squelette vertébral, des nombreux muscles profonds et superficiels, du pannicule adipeux. Sur le plan esthétique, un cou dégagé, prolongeant un dos bien droit, avec un angle cervico-mentonnier assez fermé est l'idéal. La position de l'os hyoïde est essentielle pour la définition de cet

angle : s'il est en situation haute, l'angle est fermé, alors qu'en situation basse, l'angle est ouvert avec tendance au double menton.

Pour la pratique dermatologique, nous ne décrivons que les plans superficiels qui comprennent la peau, le tissu adipeux sous-cutané, le SMAS.

>>> La peau au niveau du cou est plus fine et fragile sur la face antérieure et sur les faces latérales. Relativement pauvre en annexes pilo-sébacées, elle a de faibles capacités de réparation, d'où un risque cicatriciel et dyschromique dont il faudra tenir compte en dermatologie interventionnelle (lasers, peelings) et adapter le traitement en conséquence. La peau est beaucoup plus épaisse et résistante dans la région de la nuque, peu concernée par la demande de correction esthétique.

>>> Le tissu sous-cutané sépare la peau du SMAS. Il est d'abondance variable, facilitant le décollement cutané chirurgical dans toute la zone antérieure et la plus grande partie des faces latérales. L'adhérence est plus forte dans la région sous-parotidienne et à la nuque. Une surcharge adipeuse peut survenir, surtout dans la région sous-mentale.

>>> Le SMAS (système musculo-aponevrotique superficiel) est en relation avec celui de la face [1]. Il enveloppe toute la partie antérieure et latérale du cou, transmettant l'action des muscles à la peau et participe au maintien de la tonicité cutanée. Dans la région parotidienne, le SMAS est fibreux et adhère à la capsule glandulaire. Au-dessous de la mandibule, le SMAS cervical inclut le muscle platysma, très aplati, qui assure la tonicité des plans superficiels du cou (**fig. 1**). Les fibres musculaires du platysma s'intriquent avec celles des muscles abaisseurs de la partie inférieure du visage (*depressor anguli oris* [DAO] surtout et aussi *depressor labii inferioris*), dont il renforce l'action [2]



FIG. 1 : Le SMAS a été disséqué et recliné vers l'avant. SMAS du cou et du décolleté sont en continuité. Au cou, le SMAS est fibreux dans la zone d'adhérence sous-auriculaire. Au-dessous de la mandibule, il inclut le muscle platysma, très aplati, qui gaine la partie antéro-latérale du cou (Photo Y. Sanan et R. Poselli [1]).

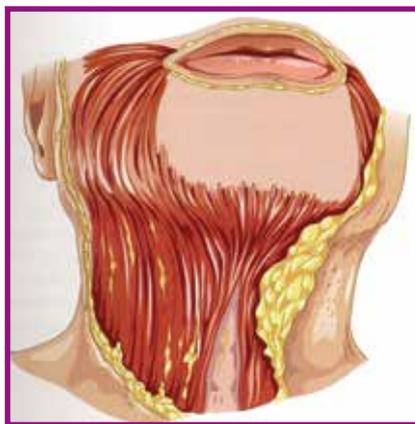


FIG. 2 : Intrication de fibres musculaires des platysmas et des muscles abaisseurs de la partie inférieure du visage (*depressor anguli oris* surtout et *depressor labii inferioris*) (Photo L. Belhouari et V. Gassia [2]).

(**fig. 2**). L'angle de jonction antéro-supérieur des deux quadrilatères formés par les platysmas est plus ou moins ouvert, et plusieurs techniques chirurgicales visent à le fermer en créant un bandeau

sous-mentonnier (corset platysmal) pour s'opposer au double menton.

2. Le V du décolleté antérieur prolonge le cou et fait partie de la même unité esthétique

Le plan superficiel, sous la peau – délicate mais moins fragile qu'au cou – est constitué d'une mince couche de tissu adipeux recouvrant les trois faisceaux du grand pectoral latéralement, les clavicules en haut et le sternum au milieu.

Le vieillissement du cou et du décolleté : ce qu'il faut corriger

Le vieillissement est très variable d'un individu à l'autre et dépend beaucoup des expositions solaires répétitives, surtout sur phototype clair, mais aussi de la tonicité des muscles platysmaux.

>>> Chez le nourrisson, le cou est peu dégagé et le pli du cou profond, propice aux intertrigos.

>>> Chez l'adolescente, la peau du cou est lisse et ferme, de coloration uniforme avec, quelquefois chez certaines, ébauche d'un ou deux petits plis transversaux qui s'accroîtront par la suite.

>>> Chez la femme, le vieillissement est surtout actinique, avec **aspect d'érythrose interfolliculaire du cou (poikilodermie de Civatte)** sur les faces latérales et antérieure, n'épargnant qu'un losange médian situé à l'ombre du menton. La peau est atrophique et laisse apparaître le réseau capillaire sous-jacent, d'où le fond rouge sur lequel les follicules pilo-sébacés non atrophiques apparaissent comme des micropapules blanches acuminées. Souvent s'associent des taches actiniques brunes et ce mélange de rouge, brun et blanc aboutit à l'aspect poikilodermique. **Les altérations actiniques intéressent aussi la région du décolleté**, où il y a davantage de lenti-

gos solaires et de kératoses actiniques susceptibles de dégénérescence carcino-mateuse. Les **rides obliques du décolleté** correspondent, semble-t-il, à des rides de froissement dues – sur une peau héliodermique – au poids des seins en décubitus latéral. À la nuque, chez les fanatiques du bronzage, on peut voir des rides profondes entrecroisées sur fond élastosique, rappelant la **nuque losangique ou rhomboïdale des marins et des cultivateurs**.

Parfois, la peau se relâche et se flétrit, prenant un aspect fripé au niveau du cou, sans qu'il y ait forcément des altérations actiniques importantes et cela est dû à un relâchement musculaire ou, au contraire, à une hypertonie platysmale réactionnelle. Des **rides transversales en accordéon** apparaissent, résultant surtout du relâchement et de la pesanteur et aussi du différentiel de relâchement du muscle platysmal et de la peau plus distendue que le muscle et qui se plie perpendiculairement à lui. Les deux muscles platysmaux s'écartent dans la zone médiane et leur bord antérieur se ramasse et devient visible, formant les **cordes platysmales antérieures** très inesthétiques. Les **cordes platysmales postérieures** sont habituellement moins visibles mais peuvent attirer vers le bas les tissus relâchés des bajoues.

Le tissu adipeux augmente parfois en région sous-mentonnière, accentuant l'aspect de double menton chez celles qui ont déjà un angle cervico-mentonnier trop ouvert du fait de la position basse de l'os hyoïde. L'excès de tissu adipeux peut s'étendre sous les mandibules, en partie du fait de la ptose de celui des joues.

>>> **Chez l'homme** se retrouvent tous ces aspects du vieillissement, mais il en est souvent moins affecté et moins demandeur de traitement. Chez lui, les altérations actiniques sont souvent moins importantes, mais la peau est plus lourde et se ptose et se relâche davan-

tage au niveau du cou et des bajoues, cela étant majoré par la tendance plus marquée à la surcharge adipeuse et au double menton, modifications qui relèvent plutôt de la chirurgie.

Les outils thérapeutiques : indications et résultats

1. La toxine botulique n'a qu'une place restreinte au cou et au décolleté

● Au niveau du cou

>>> **Rides horizontales** : Les résultats y sont peu convaincants, car ces rides sont liées davantage au relâchement cutané et à la pesanteur qu'à l'action musculaire du platysma et à la plicature qu'il pourrait entraîner. Très superficielles, les injections sont pratiquées tous les 2 cm, le long de la ride (2 U de Vistabel par point) en évitant la région médiane du cou; mais elles ne sont pas sans risque, même latéralement, car le platysma est très mince et souvent fenêtré chez le sujet âgé [2], et l'on peut aller trop profondément et provoquer – par diffusion de la toxine – une dysphagie, une dysphonie, voire des troubles respiratoires. De plus, la neutralisation du platysma peut accentuer le relâchement cutané. Mieux vaut donc s'abstenir et préférer d'emblée le comblement à l'acide hyaluronique dont les résultats sont bien meilleurs.

>>> **Cordes platysmales** : Les résultats sont ici plus intéressants, à condition de bien sélectionner les patients : hyperkinétiques dont les cordes restent visibles au repos et qui les contractent encore plus lorsqu'ils parlent. Ils ne doivent pas être trop âgés, ayant encore une bonne élasticité cutanée et une ptose minime de la graisse sous-mentonnière. Les injections dans la corde, pincée entre le pouce et l'index et attirée vers la surface (fig. 3), doivent être très superficielles, tous les 2 cm, 2 U de Vistabel par point, sans dépasser 16 U par côté [2].



FIG. 3 : Injection de toxine botulique dans la corde platysmale antérieure, pincée entre le pouce et l'index et attirée en avant (Photo L. Belhouari et V. Gassia [2]).

>>> **Le Nefertiti lift** : Mis au point par Philip Lévy [3], il associe au traitement des cordes platysmales 2 à 3 points d'injection le long et un peu au-dessous de la ligne mandibulaire, dans la zone où s'ébauchent les bajoues, à l'endroit où l'attraction vers le bas du platysma est la plus marquée (fig. 4). Là encore, il faut sélectionner des sujets pas trop âgés, avec un relâchement cutané modéré, sans surcharge adipeuse marquée. On peut adjoindre une injection au niveau du DAO. Malgré cette dénomination très attractive, les résultats sont inconstants,



FIG. 4 : Points d'injection du "Nefertiti lift". ● : corde platysmale. + : région sous-mandibulaire. + : DAO. (Photo M. DAVID).

mais dans les cas les plus favorables, chez des patientes bien choisies, il y a indéniablement un léger effet liftant et un adoucissement de la ligne mandibulaire.

● **Au niveau du décolleté**

>>> **Rides obliques :** L'indication est très discutable, car ce sont des rides de froissement, non liées à une action musculaire. Il faut donc s'attendre à des résultats très inconstants. Les points d'injection, une douzaine par côté, se disposent en V dans la partie inférieure du platysma et dans les fibres médiales du pectoralis major où l'injection, perpendiculaire, doit atteindre 4 mm de profondeur. L'acide hyaluronique en nappage à la canule ou même la mésothérapie anti-âge, associés ou non à une technique de surface (peeling moyen, laser fractionné), obtiennent des résultats supérieurs et doivent être choisis en priorité.

>>> **Aspect fripé :** Des injections intradermiques très superficielles, multiples et de très faible volume, au double de la dilution standard (MésoBotox), améliorent de façon inconstante l'aspect du décolleté. Le mécanisme d'action serait une diminution de la tension des myofibrilles dermiques. Mais il pourrait s'agir, selon une étude récente *in vitro* [4], d'une action directe sur les fibroblastes dermiques avec augmentation de leur production de procollagène et de collagène de type I et diminution des métalloprotéinases matricielles, pouvant expliquer une légère correction de la texture dermique.

2. Les injections de produits de comblement donnent de bons résultats

● **Rides horizontales du cou**

>>> **Acide hyaluronique :** C'est le produit le plus employé, le plus sûr et celui dont l'utilisation est la plus souple. On choisit un AH souple, faiblement ou moyennement réticulé selon



Fig. 5: Injection d'acide hyaluronique au niveau des rides transversales du cou (Photo M. David).

la profondeur de la ride, en général avec profil visco-élastique plutôt visqueux (Juvéderm Ultra 2, Restylane Vital ou Vital L, Emervel Touch, Esthélis Soft, Téosyal First Lines). Les injections, en très faible quantité, sont linéaires, rétrotraçantes tout le long de la ride (fig. 5). Cette technique simple obtient de bons résultats (fig. 6A et 6B).

Les Asiatiques proposent d'utiliser pour l'injection un appareil de même principe, mais beaucoup plus sophis-

tiqué qu'un Dermojet, introduisant dans la peau un jet d'AH, accéléré par pression pneumatique, par un petit point d'effraction, le produit diffusant ensuite latéralement dans le derme [5]. Immédiatement après l'intervention, l'œdème aux points d'injection est assez impressionnant, mais il disparaît rapidement et les résultats esthétiques sont bons ensuite, mais pas supérieurs à ceux des simples injections. Cependant, pour les auteurs, ce système obtiendrait plus de synthèse collagénique.

>>> **Produits à résorption lente :** Ils sont peu utilisés, car plus difficiles à manier dans ces localisations (risque de micronodules, incitant à la prudence). Ils doivent être plus dilués qu'au niveau du visage, et l'injection doit être suivie de massage immédiat et pendant plusieurs jours. L'avantage est une plus longue tenue, mais cela peut devenir un inconvénient en cas d'incident.

– Calcium hydroxyapatite: Il a été utilisé dans une vingtaine de cas, dilué à parties égales dans de la lidocaïne à 2 % [6], l'injection étant suivie de massage. Les résultats, évalués à 2 mois, sont bons mais le suivi assez court (à 4 mois, pas de diminution d'efficacité).



Fig. 6A (avant) et 6B (après) : Résultat favorable du comblement des rides transversales du cou par l'acide hyaluronique chez une femme de 54 ans (Photo M. David).

Il y a eu des petits nodules transitoires dans 2 cas.

- Acide L-poly lactique: Dilué dans 10 cm³, il a obtenu dans 36 cas de très bons résultats persistants après 18 mois. Il y a eu des micronodules visibles dans 1 cas seulement, chez une patiente qui n'avait pas respecté les consignes de massage [7].

● **Nappage à la canule au niveau du décolleté**

Il est réalisé au niveau sous-dermique. Les résultats sont modestes avec un AH peu dense. Ils semblent meilleurs avec un AH plus dense, réalisant une volumétrie du décolleté, très consommatrice de produit (4 mL) mais obtenant une amélioration de la texture et même des rides obliques.

● **Mésothérapie anti-âge pour améliorer la texture et atténuer l'aspect fripé**

Le principe est d'introduire par micro-injections dans le derme, soit en nappage, soit point par point, de très petites quantités d'AH, associé ou non à un cocktail de vitamines et/ou d'actifs humectants [8].

Il y a trois techniques :

- le nappage par injections très nombreuses, très superficielles dans la jonction dermo-épidermique d'un AH non réticulé avec divers actifs. L'aiguille pénètre rapidement en maintenant une pression constant sur le piston, le produit étant ainsi absorbé;
- l'injection dans le derme superficiel (IDS) d'un AH non réticulé, formant des micropapules qui se résorbent en 1 à 3 jours. Il y a parfois quelques ecchymoses;
- les injections point par point dans le derme profond (IDP), sans former de papules, d'un AH réticulé. Le choix se porte obligatoirement sur un AH faiblement réticulé, le plus souple possible (pôle visqueux). À réserver au décolleté.



Fig. 7A (J0) et **7B** (M5) : Atténuation des rides obliques du décolleté par mésothérapie associant nappage très superficiel au niveau de la JDE + IDP à action de comblement (trois séances) chez une femme de 42 ans (Photos M. David).

Nappage et IDS peuvent être réalisées au pistolet. Pour la mésothérapie superficielle, on propose trois séances à 15 jours d'intervalle, puis à 2 mois et enfin tous les 6 mois. Pour la mésothérapie profonde avec effet de comblement: trois séances à 1 mois d'intervalle, une séance à 3 mois et à 6 mois. Les résultats espérés sont la stimulation fibroblastique, une meilleure hydratation, un effet anti-oxydant et un léger comblement, tout ceci obtenant une amélioration texturale, notamment du fripé mais une très faible action sur les rides transversales du cou et obliques du décolleté. Ces résultats peuvent être optimisés en associant nappage et IDS ou IDP (**fig. 7A et 7B**). Les suites sont habituellement simples. Cependant, des réactions granulomateuses inflammatoires retardées

ont été signalées au niveau du cou de même que des papules persistantes, après injections trop superficielles d'AH réticulés. Ces incidents peuvent se résoudre avec la hyaluronidase.

3. Techniques de surface : peelings et lasers

Elles ont pour but d'améliorer la texture et d'atténuer l'aspect dyschromique lié aux lentigos solaires et aux télangiectasies. Il faut bien avoir conscience de la relative fragilité de la peau dans ces régions, avec peu d'annexes pilo-sébacées par rapport au visage, d'où une faible capacité de réparation et un risque cicatriciel. Il faut en tenir compte dans le choix des techniques et adapter les paramètres en conséquence.



FIG. 8A (I0) et **8B** (I17) : Effacement des lentigos solaires du décolleté par peeling TCA à 25 % (Photo M. David).

● *Peelings*

Les peelings profonds au phénol sont contre-indiqués en raison des risques liés à la fragilité cutanée. Les peelings superficiels n'obtiendront qu'un simple coup d'éclat, et on leur préférera dans cette indication la mésothérapie anti-âge.

Les peelings moyens à l'acide trichloracétique sont une bonne indication, à condition de ne pas dépasser une concentration de 20 à 25 %. Mieux vaut préférer aux formules exécutées par le pharmacien, les peelings TCA adjuvés prêts à l'emploi, plus stables, d'application plus facile et moins opérateur dépendants [9]. Avec un peeling TCA de 15 à 18 %, restant à la limite d'un peeling superficiel, on aura un résultat progressif, sans effets secondaires, en pratiquant trois séances à 15 jours d'intervalle. Un peeling TCA à 20-25 % permettra une action plus rapide (**fig. 8A et 8B**). Le givrage doit être blanc nuageux en un ou deux passages. La desquamation apparaît en 2 à 3 jours et dure une huitaine de jours. Les complications, si le choix des concentrations en TCA est prudent, sont rares. Il peut cependant y avoir des dyschromies et des cicatrices hypertrophiques.

● *Lasers de relissage*

Les lasers ablatifs impulsionnels traditionnels, CO₂ et même Erbium, sont contre-indiqués au niveau du cou et du décolleté en raison du risque cicatriciel.

Les lasers fractionnés permettent de traiter les régions extra-faciales, dont le cou et le décolleté, avec de bons résultats (fig. 9A et 9B) bien que légèrement inférieurs à ceux observés sur le visage avec le laser non ablatif 1 550 nm (à 3 mois, score d'amélioration : 1,81 versus 2,23 au visage, même écart à 6 et 9 mois) [10]. Avec un laser fractionné ablatif, les résultats seraient supérieurs sur l'érythème, les télangiectasies (65 %)



FIG. 9A (avant) et **9B** (après) : Amélioration de la texture et du relâchement. Atténuation des dyschromies. (Photo : Fraxel Reliant).



Fig. 10A et 10 B : Laser fractionné CO₂ : pas si inoffensive en cas de paramètres inadaptés à la fragilité cutanée du cou → érythème et œdème (10A), puis ride cicatricielle (10B). (Photos DJ. Fife [12]).

et les dyschromies (66,7 %) à ceux obtenus sur la texture cutanée (51,7 %) et la laxité (52,5 %) [11]. Mais attention, si les risques cicatriciels n'ont pas été signalés avec les lasers non ablatifs, ils existent avec les lasers fractionnés ablatifs CO₂, et les quelques cas décrits concernaient presque tous le cou et le décolleté [12] et étaient liés à un traitement trop agressif (énergie et/ou densité) (fig. 10A et 10B). Compte tenu de la vulnérabilité du cou et du décolleté, il faut – pour les éviter – adapter les paramètres, l'énergie et la densité devant être plus faibles qu'au visage.

● **Lasers vasculaires et IPL pour traiter la composante vasculaire de la poikilodermie de Civatte**

>>> **Lasers vasculaires :** C'est le laser à colorant pulsé, plus que le KTP, qui est

utilisé dans cette indication. Les résultats sont bons sur la composante rouge, mais il y a un risque d'effet résille si les impacts ne se chevauchent pas suffisamment. Pour l'éviter, il vaut mieux baisser la fluence (3 J/cm² avec un diamètre d'impact de 10 mm) et chevaucher à 50 %. Dans cette région fragile, on doit éviter les fluences trop élevées qui donneront un aspect trop blanc, ou pire, à la fois blanc et cicatriciel. De plus, les surfaces à traiter sont assez étendues et mal limitées et il faut s'entendre avec le patient sur le devis avant de commencer le laser, car le contraste peau traitée et non traitée est toujours assez inesthétique si on ne peut aller jusqu'au bout du traitement prévu. Deux séances au moins seront nécessaires.

>>> **IPL (lumière intense pulsée) :** Cette technique plus douce est bien adaptée à la fragilité du cou et du décolleté ; elle a ainsi tendance à supplanter les lasers vasculaires dans cette indication (fig. 11A et 11B). Les impacts assez



Fig. 11A et 11 B : Poikilodermie de Civatte avant et après IPL (Photos : S. Loubeyres).

larges permettent de couvrir assez rapidement une grande surface. Si la forme du cristal est par endroits visible, cela peut être corrigé à la séance suivante. Généralement, trois séances sont effectuées à 3 ou 4 semaines d'intervalle. Dans une série de 175 cas, une amélioration très marquée est obtenue dans plus de 80 % des cas [13]. L'avantage de l'IPL est d'agir aussi sur la composante brune, liée au pigment mélanique de la PC et d'avoir aussi un effet de réjuvenation qui n'est pas négligeable, car une étude histologique montre que le calibre et le nombre des vaisseaux ne diminuerait que de 35,7 % et que ce serait la stimulation fibroblastique et la néocollagenèse qui cacheraient les vaisseaux restants [14], ce qui est assez logique puisque dans la PC c'est surtout l'atrophie dermique qui permet la visualisation des vaisseaux.

4. Techniques de remise en tension du derme profond et du tissu sous-cutané par sources d'énergie

La région du cou, en particulier sous-mentonnaire, souvent relâchée au cours du vieillissement, est une cible de choix pour ces techniques qui permettent d'éviter la chirurgie si le relâchement reste modéré [15]. Les formes les plus accentuées restent du domaine de la chirurgie qu'il faut conseiller aussi à celles qui veulent un résultat rapide et très complet.

● **Lampes intenses pulsées**

La lampe infrarouge Titan émet entre 1 100 et 1 800 nm et permet la synthèse de collagène dans le derme moyen et profond. Chez 42 patientes traitées par deux séances, une amélioration visible est notée dans 90 % des cas, avec un score de 1,83 sur une échelle de 0 à 4 [16]. La Lux IR émet entre 850 et 1 350 nm avec une profondeur d'action de 3 mm.

● **La radiofréquence monopolaire**

Elle s'adresse à des patientes pas trop âgées (moins de 60 ans), avec



Fig. 12A et 12B: Avant et après radiofréquence monopolaire. Remise en tension de la peau et du tissu sous-cutané du cou (Photos: J.M. Mazer).

un relâchement modéré et pas de surcharge adipeuse. Le traitement est effectué en une seule séance. Les résultats, parfois satisfaisants (**fig. 12A et 12B**), sont cependant inconstants (25 à 30 % d'échecs même avec une bonne sélection); c'est ce qu'il faut bien expliquer à la patiente avant ce traitement onéreux.

● Ultrasons focalisés

La focalisation des ultrasons obtient une forte énergie d'où un effet thermique important – exclusivement en profondeur, à des niveaux très précis –, les plus utilisés se situant à 3 et 4,5 mm. L'intervention, assez douloureuse et longue (45 minutes), se fait en une seule séance. Il n'y a pas d'effets secondaires indésirables. Les résultats sur cette zone sous-mentonnière sont satisfaisants (mais inconstants ou recul insuffisant) comme sur l'ovale du visage, souvent traité en même temps.

5. Les traitements combinés

Au cou et au décolleté, si la patiente est motivée et en a les moyens financiers, les traitements combinés permettent souvent d'optimiser le résultat. Les **figures 13A à 13E** en sont la démonstration. On choisira en fonction des altérations ce qui est le plus efficace :

le comblement des rides transversales, la toxine botulique sur les cordes platysmales, un peeling ou un laser fractionné et/ou de l'IPL et parfois une technique de remise en tension. La mésothérapie anti-âge peut donner aussi des résultats intéressants.

Bibliographie

1. SABAN Y, POSELLI R. Atlas of surgical Anatomy of the Face and Neck. Masson, 1994.
2. BELHOUARI L, GASSIA V. L'art de la toxine botulique en esthétique et des techniques combinées. 2e édition. Arnette. Wolters et Kluwer France 2013. Cou: p142-146.
3. LÉVY PM. The "Nefertiti Lift" a new technique for specific re-contouring of the jawline. *J Cosmet Laser Ther*, 2007;9: 249-252.
4. OH SH, LEE Y, SEO YJ *et al.* The potential effect of Botulinum Toxin Type A on Human Dermal Fibroblasts: an In Vitro Study. *Dermatol Surg*, 2012;38:1689-1694.
5. HAN TY, LEE JW, LEE JHK *et al.* Subdermal minimal surgery with hyaluronic acid as an effective treatment for neck wrinkles. *Dermatol Surg*, 2011;37:1291-1296.
6. CHAO YY, CHIU HH, HOWEL DJ. A novel injection technique for horizontal neck lines using Calcium Hydroxyapatite. *Dermatol Surg*, 2011;37:1542-1545.
7. MAZZUCO R, HEXSEL D. Poly-L-Lactic Acid for neck and chest rejuvenation. *Dermatol Surg*, 2009;35:1228-1237.



Fig. 13A à 13E: Les traitements combinés optimisent les résultats. **13A:** Toxine botulique (visualisation des cordes platysmales en contraction forcée avant traitement) + comblement à l'acide hyaluronique des rides horizontales du cou (**13B** avant et **13C** après) + mésothérapie (nappage très superficiel au pistolet: **13D**). Résultat final (**13E**) (Photos: M. David).

POINTS FORTS

Cou et décolleté : ce qui marche vraiment

Défaut à corriger	Très bien	Bien	Moyen ou inconstant	Décevant
Rides transversales du cou	Comblement AH			Toxine B
Rides obliques du décolleté			Lasers fractionnés Peeling TCA	Toxine B
Cordes platysmales		Toxine botulique		
Nefertiti lift			Toxine botulique	
Texture		Lasers fractionnés Peelings TCA		
Aspect fripé			Mésothérapie anti-âge	Toxine B
Poikilodermie de Civatte	IPL	LCP Lasers fractionnés		
Relâchement sous-mentonnier			Techniques de remise en tension	

Intérêt de l'association des techniques dans beaucoup de cas

8. PONS-GUIRAUD A, BUI P. L'art du comblement et de la volumétrie en esthétique. Éditions Arnette. Wolters Fluwer France 2009, *Revitalisation* (Mésolift): p229-233.

9. BECHAUX S, EHLINGER-MARTIN A. Les peelings TCA adjuvés. *Nouv Dermatol*, 2011; 30:106-110.

10. WANNER M, TANZI EL, ALSTER TS. Fractional photothermolysis: treatment of facial and non facial cutaneous photodamage with a 1550 nm erbium-doped fiber laser. *Dermatol Surg*, 2007;33:23-28.

11. TIERNEY EP, HANKE CW. Treatment of poikiloderma of Civatte with ablative fractional laser resurfacing: prospective study and review of literature. *J Drugs Dermatol*, 2009;8:527-534.

12. FIFE DJ, FITZPATRICK RE, ZACHARY CB. Complications of fractional CO2 lasers resurfacing. *Lasers Surg Med*, 2009;41:179-184.

13. RUSCIANI A, MOTTA A, FINO P *et al*. Treatment of poikiloderma of Civatte using intense pulsed light source/7 years of experience. *Dermatol Surg*, 2008;34:314-319.

14. SCATONE L, DE AVELAR ALCHORNE MM, MICHALANY N *et al*. Histopathologic changes induced by Intense Pulsed Light in the treatment of Poikiloderma of Civatte. *Dermatol Surg*, 2012;38:1010-1016.

15. MORDON S. Remodelage dermique sans effraction de l'épiderme par sources d'énergie. EMC Cosmétologie et Dermatologie Esthétique 2013; article 50-370-E-15:1-6.

16. TAUB AF, BATTLE EF, NIKOLADIS G. Multicenter clinical perspectives on a broadband infrared light device for skin tightening. *J Drugs Dermatol*, 2006;5:771-778.

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

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

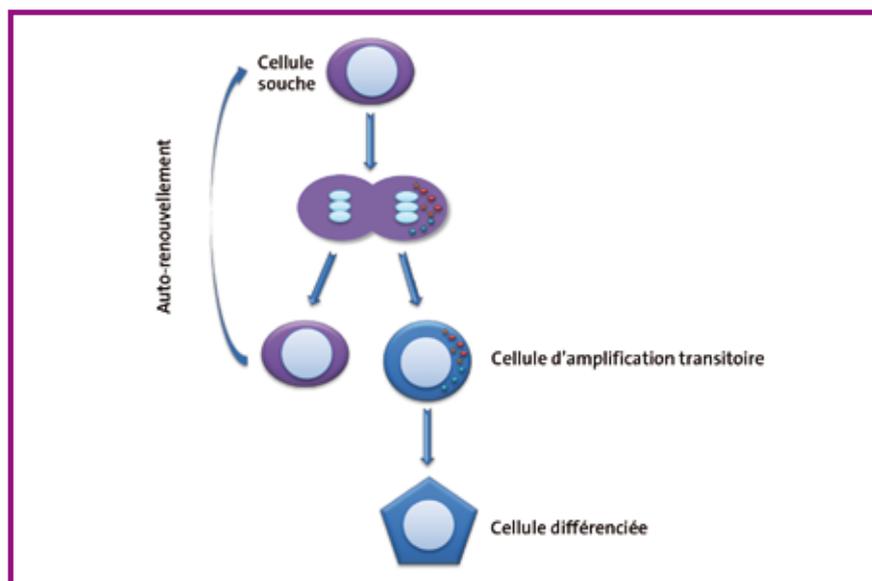


Fig. 1 : Au cours de la division asymétrique d'une cellule souche, les déterminants moléculaires régissant le destin cellulaire se répartissent de façon asymétrique dans une seule des deux cellules de la descendance ; celle-ci s'engagera alors dans un processus de différenciation tandis que l'autre cellule 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-β1, 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 pileaire 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

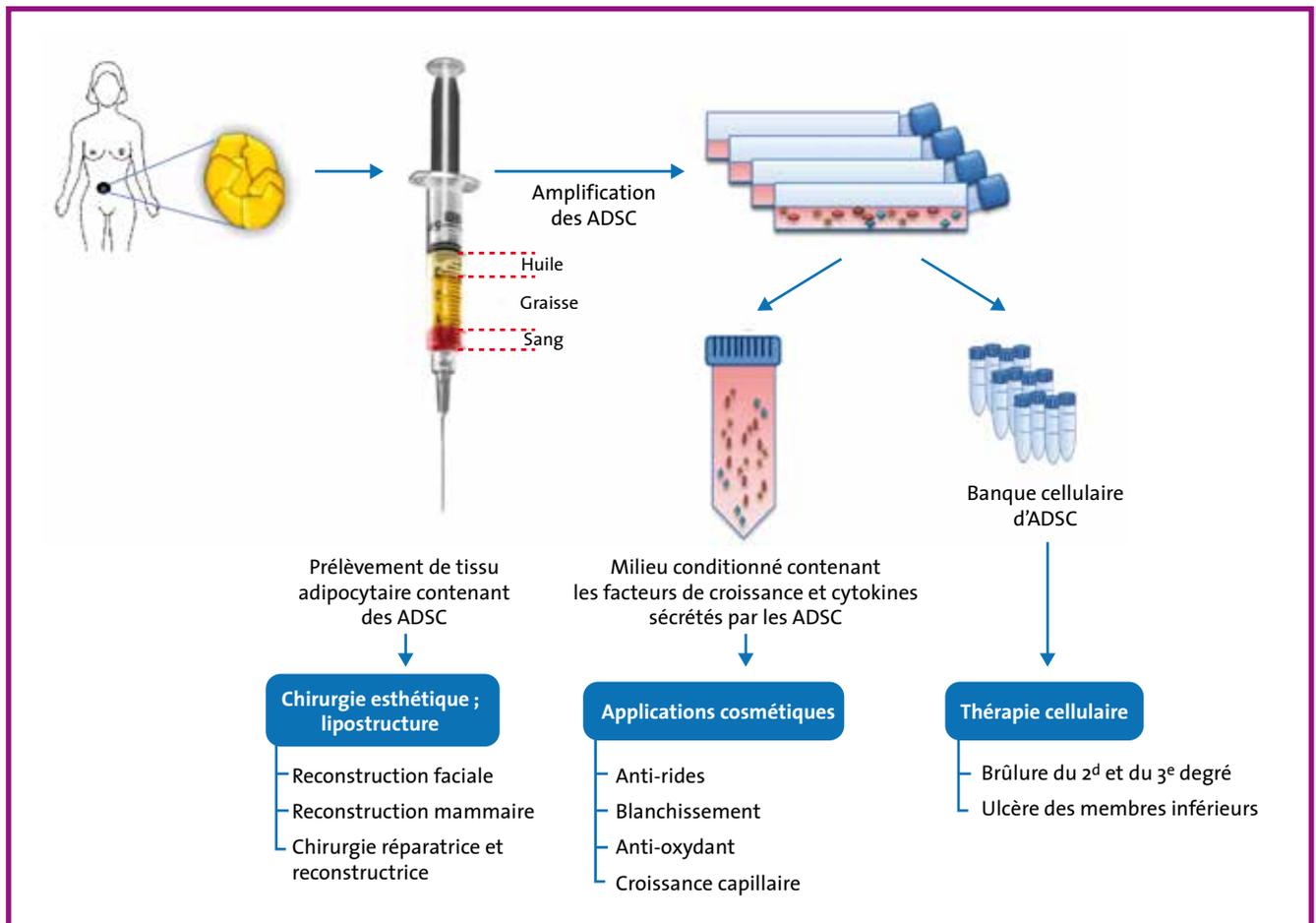


Fig. 2 : Applications des cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipocytaire (ADSC) en cosmétologie et médecine esthétique et régénératrice.

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

Princess[®]

Préservez votre beauté naturelle !

Les injectables à base d'acide hyaluronique



FILLER

Traitement pour le comblement des rides et la restauration de volume

VOLUME

RICH

Traitement par mésothérapie

Découvrez les masques



MASQUE À L'ACIDE HYALURONIQUE
à Source d'Hydrolysat[®] H

MASQUE AU THE VERT
à Source de combat[®] H

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, SZPALSKI 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. LEMAITRE 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, LEMAITRE G, PESCHANSKI M *et al.* Coloring skin with pluripotent stem cells. *Cell Cycle*, 10:3985-3986.

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


CROMA
BIOSCIENCE - COSMETOLOGY

Les produits de Princess sont des médicaments. Ils doivent être utilisés en respectant les modalités d'emploi et les contre-indications. Ils ne sont pas destinés à être utilisés en l'absence de prescription médicale. Ils ne sont pas destinés à être utilisés en l'absence de prescription médicale. Ils ne sont pas destinés à être utilisés en l'absence de prescription médicale.

Quel acide hyaluronique choisir ? Pourquoi et comment ?

RÉSUMÉ : L'AH peut être utilisé en esthétique interventionnelle comme produit de comblement, volumateur ou revitaliseur. À chaque indication correspondent un produit spécifique et une technique d'injection. Trois paramètres définissent les propriétés rhéologiques des différents produits: la réticulation qui conditionne la capacité de comblement et la durabilité, la calibration et la concentration. Le comblement nécessite des produits stabilisés, faiblement ou moyennement réticulés, la volumétrie des produits fortement réticulés, la revitalisation des produits non réticulés ou stabilisés à adapter selon les localisations, le type de peau et les résultats attendus.



→ D. BOINEAU
Dermatologue, BORDEAUX.

L'acide hyaluronique (AH) – utilisé comme produit de comblement, volumateur ou revitaliseur – fait partie des techniques efficaces, fiables, maniables et sûres dans les mains des praticiens spécialisés en esthétique interventionnelle ambulatoire. Au fil des années, les indications se sont multipliées, justifiant l'utilisation de produits de plus en plus spécifiques dont le choix, face aux diverses situations cliniques, exige une bonne connaissance théorique et une excellente expérience pratique.

Le but de cette mise au point est de préciser les connaissances permettant de choisir les caractéristiques rhéologiques de l'AH adapté aux spécificités anatomiques et physiopathologiques de chaque indication.

En 1981, l'utilisation du collagène bovin biodégradable, agréé par la FDA, est autorisée pour le comblement des rides du visage; cependant, immunogène, il nécessite un double test ID avant injection, et ses indications restent marginales. À partir de 1996, l'AH biodégradable s'est imposé en raison de ses propriétés:

- absence de spécificité d'espèce et de tissu, épargnant un test préalable;
- viscoélasticité et hydrophilie.

Par la suite les produits ont évolué, se sont multipliés, et les techniques d'injection s'y sont adaptées (des aiguilles aux canules).

L'AH permet actuellement dans des sites variés – visage, décolleté, mains, corps – de combler ridules, rides et sillons, de restaurer les volumes, d'hydrater et revitaliser le derme, de réparer des disgrâces post-chirurgicales, de traiter des cicatrices post-traumatiques ou d'acné ou de simples défauts morphologiques mal tolérés, tout en privilégiant le résultat, la tolérance, la longévité, la "perception" de l'implant, le confort avec une sécurité maximale.

En fonction de ces exigences, les demandes très hétérogènes appellent des réponses adaptées (produits et techniques) spécifiques de l'indication (vieillesse ou disgrâce) et de sa topographie (sillons nasogéniens, vallées des larmes, cernes, rides péribuccales, lèvres, plis d'amertume, etc.).

L'acide hyaluronique

1. Pourquoi? Comment?

La molécule d'AH, simple ou modifiée, de par ses propriétés physico-chimiques (hygroscopie: véritable éponge), ses propriétés physiques (viscoélasticité) et chimiques (antioxydantes) répond à ces objectifs, mais la rapidité naturelle de sa dégradation par le système enzymatique intracellulaire (hyaluronidase) et les radicaux libres, d'où sa durée de vie brève dans les tissus (de quelques jours à 6-18 mois), constitue un handicap que l'industrie pharmaceutique s'est attachée à vaincre. Le procédé de réticulation (ou de stabilisation) visant à créer des ponts entre les molécules grâce à des agents réticulants (le plus utilisé, le plus efficace et le moins toxique étant le BBDE) a permis de transformer l'AH en un produit de comblement durable.

2. Tous les AH sont-ils équivalents?

La réponse à cette question tient à leurs caractéristiques rhéologiques et à leur interaction avec l'hôte. Trois paramètres sont essentiels: la réticulation, la calibration de la particule de gel, la concentration.

>>> **La réticulation** (plus ou moins importante en fonction de la concentration de l'agent réticulant) permet la stabilisation de l'AH et a une incidence sur la capacité de comblement et la tolérance. Cependant, plus la réticulation est importante, plus l'inflammation locale est élevée (preuve histologique) entraînant en clinique un érythème et parfois la dureté des sites, le confort du patient s'en trouvant diminué. En outre, l'inflammation activant la dégradation, on peut penser que les produits les plus réticulés ne durent pas. La réticulation optimale est celle permettant d'obtenir une viscoélasticité adaptée au site injecté avec un niveau optimal de tolérance et une durée maximale d'efficacité.

>>> **La calibration** donne au gel son aspect visuel (aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*); elle participe à l'injectabilité du produit et à sa performance; elle doit donc être adaptée au niveau de profondeur de l'injection, à calibration augmentée, meilleure capacité de soulèvement:

- plus le défaut à corriger est profond, plus la capacité de soulèvement nécessaire est importante;
- en injection superficielle, si la calibration du produit est élevée, le risque de visibilité des fragments d'AH sous la peau est élevé.

>>> **La concentration** est aussi un paramètre important; elle augmente la longévité, mais ne peut être augmentée car elle augmente la dureté et la force d'extrusion, ce qui favorise l'inflammation et diminue la satisfaction du patient. Certaines gammes proposent une concentration constante et font varier le degré de réticulation, d'autres choisissent un degré de réticulation identique dans toute la gamme mais une concentration en AH différente.

3. Les techniques

Le gel est injecté avec des aiguilles ou des microcanules fines. Il faut donc que l'aiguille ou la microcanule soit adaptée à la calibration afin d'éviter un risque de rupture des particules de gel. En pratique, chaque firme propose les aiguilles adaptées et conseille les tailles des microcanules.

4. Le comportement de tous les AH dans la peau est-il le même?

La densité de la peau diminue avec la profondeur: plus on injecte profondément, plus il y a un risque que le produit puisse s'étaler par diffusion et perde une partie de son effet. Il faut donc adapter la taille de calibration en fonction de la profondeur visée, car il est important d'avoir une calibration qui donne une dispersion la plus homogène possible.

L'acide hyaluronique: lequel selon l'indication?

1. Vieillessement

À ce jour, la prise en charge du vieillissement facial consiste à réfléchir non plus en termes de symptômes (rides, sillons, etc.) mais de zone anatomique justifiant une réparation globale avec des produits sinon spécifiques du moins adaptés à ces zones. Il faudra, dans le choix de l'AH, tenir compte des niveaux de profondeur à injecter, de l'épaisseur des tissus sus-jacents, de la qualité de la peau ainsi que du résultat attendu. Le traitement du vieillissement est différent au niveau:

- du tiers moyen du visage;
- des tempes, des cernes et de la région périorbitaire;
- de la bouche et la zone péribuccale.

2. Produits rides et sillons (tableau I)

- Restylane Restylane / Perlane / Vital
- Surgiderm 18 / 30 / 24XP / 30XP
- Juvéderm Ultra 2 / Ultra 3
- Teosyal Global / Deep / First Lines
- Teosyal Redensity II Eyes
- Esthélis Basic / Soft
- Emervel Touch / Classic / Deep
- Stylage SML
- Glytone 2, 3
- Princess Filler / Rich
- Dermyal 24R / 32 HR
- Filorga M-HA18 / X-HA3
- Pluryal Pluryal

TABLEAU I.

3. Le traitement du tiers moyen du visage

Cette zone justifie une correction volumétrique visant à restaurer la convexité de la zone malaire avec un produit réticulé dit "volumateur" dont la capacité de soulèvement est importante, injecté soit avec une aiguille adaptée, soit avec

une microcanule à bout mousse limitant le risque de blessure vasculaire ou nerveuse de l'injection à l'aiguille et plus confortable pour le patient. Pour compléter ce geste essentiel, des produits moyennement réticulés, injectés plus superficiellement permettent d'affiner le résultat. Il est souhaitable d'utiliser la même gamme de produits.

4. Le traitement de la zone péribuccale et des lèvres

Les produits de comblement à privilégier sont différents selon le défaut à corriger (**tableau II**):

- AH modérément réticulé pour redéfinir l'ourlet et le contour;
- AH fluide peu réticulé ou stabilisé pour traiter les rides superficielles verticales de la lèvre blanche où la peau est fine;
- si la zone de la lèvre supérieure est très marquée, on fera le choix d'un AH moyennement réticulé en nappage sur

Produits "lèvres"
● Restylane Lip Volume
● Juvéderm Ultra Smile-Volbella
● Teosyal Kiss
● Emervel Lips
● Stylage Lips

TABLEAU II.

toute la surface de la partie cutanée de la lèvre;

- l'affaissement des commissures labiales peut justifier selon l'importance d'un AH fortement réticulé lors d'une première séance suivi en fonction du résultat d'un AH modérément réticulé lors du contrôle à 1 mois;
- l'augmentation du volume des lèvres se fera avec un AH modérément réticulé ou souvent un produit spécifique "lèvres".

5. Le traitement des cernes

Possédant un effet très rajeunissant, il doit être envisagé dans le cadre de la prise en charge globale de la région orbitaire comportant la vallée des larmes et les cernes.

Le choix du produit :

- AH moyennement réticulé pour la vallée des larmes, déposé dans le derme profond;
- AH moyennement réticulé dans le cerne creux pour éviter l'inflammation et à hydrophilie moyenne pour éviter l'œdème. Le produit est déposé au contact osseux le long du rebord orbitaire soit à l'aiguille, soit à la microcanule (Pix'L 27 g ou 25 g).

6. Volumateurs

Dans notre recrutement, l'indication principale de ce type de produits

Volumateurs
● Restylane SubQ
● Juvéderm Ultra 4 / Voluma
● Teosyal Ultra Deep / Ultimate
● Esthélis Fortelis Extra / Modelis Shape
● Emervel Volume
● Emervel Deep
● Stylage XL / XXL
● Glytone 4
● Princess Volume
● Filorga X-HA Volume
● Pluryal Volume

TABLEAU III.

concerne la restauration du galbe des pommettes. Leur injection se fera – selon le cas – soit dans la graisse malaire profonde, soit bolus dans la graisse malaire plus superficielle. On utilisera un AH hautement réticulé avec lidocaïne. En fonction du type d'injection (bols dans la graisse profonde, nappage dans la graisse superficielle), on utilisera une aiguille ou une canule (**tableau III**).

7. Revitalisation

L'acide hyaluronique endogène confère au derme élasticité, fermeté et résistance et constitue le principal facteur d'hydratation dermique (retient mille

Nom	Principe actif	Concentration	Profondeur d'injection	Marquage CE
Restylane Vital	AH stabilisé	20 mg/mL	Derme profond	Oui
Restylane Vital White (Q-Med)		12 mg/mL	Derme moyen	
Hyaluderm Revitalize (LCA)	AH non réticulé	20 mg/mL	Derme superficiel	Oui
ACHyal (Himed)	AH non réticulé	10 mg/mL	Derme superficiel	Oui
Juvéderm Hydrate (Allergan)	AH non réticulé	13,5 mg/mL	Derme superficiel	Oui
Teosyal Méso (Teoxane)	AH non réticulé	15 mg/mL	Derme superficiel	Oui
Mésolis	AH non réticulé	14 mg/mL	Derme superficiel	Oui
Mésolis Plus (Antéis)	AH non réticulé + glycérol	18 mg/mL	Derme superficiel	
Hyalskin	AH non réticulé	12 mg/mL	Derme superficiel	Oui
Glytone 1 (Merz)	AH non réticulé	14 mg/mL	Derme superficiel	Oui
IAL System (Phytogen)	AH non réticulé		Derme superficiel	Oui
Stylage HYDROmax (Vivacy)	AH non réticulé	12,5 mg/mL	Derme superficiel	Oui
Pluryal Booster (MD Skin)	AH non réticulé	18 mg/mL	Derme superficiel	Oui
Princess Rich	AH non réticulé + glycérol	18 mg/mL	Derme superficiel	Oui

TABLEAU IV: AH peu ou non réticulés pour la revitalisation.

Laboratoires	Produit	Concentration	Phase	Réticulant	Réticulation
Q-MED	(Vital)				+
	Restylane	20 mg	Biphasiques	BDDE	+
	Restylane Perlane	20 mg			+++
	Restylane Lip Volume	20 mg			++
	Restylane SubQ	20 mg			++++
GALDERMA	Emervel Touch	20 mg/mL	Monophasiques	BDDE	+
	Emervel Classic	20 mg/mL			++
	Emervel Deep	20 mg/mL			++++
	Emervel Lips	20 mg/mL			+++
	Emervel Volume	20 mg/mL			+++
ALLERGAN	Surgiderm 18	18 mg/g	Monophasiques	BDDE	+
	Surgiderm 30	24 mg/g			++++
	Surgiderm 24 XP	24 mg/g			++
	Surgiderm 30 XP	24 mg/g			++++
ALLERGAN	Juvéderm Ultra 2	24 mg/mL	Monophasiques	BDDE	++
	Juvéderm Ultra 3	24 mg/mL			+++
	Juvéderm Ultra 4	24 mg/mL			++++
	Juvéderm Ultra Smile	24 mg/mL			+++
	Juvéderm Voluma	20 mg/mL			+++++
	Juvéderm Volbella	15 mg/mL			++
TEOXANE	Teosyal First Lines	20 mg	Monophasiques	BDDE	+
	Teosyal Redensity II Eyes	15 mg/g			+
	Teosyal Global	25 mg/g			+++
	Teosyal Deep Lines	25 mg/g			++++
	Teosyal Ultimate	22 mg			+++++
	Teosyal Kiss	25 mg			+++++
	Teosyal Ultra Deep	25 mg			+++++
ANTÉIS	Esthélis Soft	20 mg/g	Monophasiques	BDDE	++
	Esthélis Basic	22,5 mg/g			++
	Fortélis Ultra	25,5 mg/g			+++
	Fortélis Extra	25,5 mg/g			+++
	Modelis Shape	26 mg/g			++++
VIVACY	Stylage S	16 mg/mL	Monophasiques	BDDE	+
	Stylage M	20 mg/mL			++
	Stylage L	24 mg/mL			+++ (+ mannitol)
	Stylage XL	24 mg/mL			++++
	Stylage XXL	21 mg/mL			+++++
	Stylage Lips	16 mg/mL			+
MERZ	Glytone 2	20 mg/mL	Monophasiques	BDDE	++
	Glytone 3	23 mg/mL			+++ (+ mannitol)
	Glytone 4	24 mg/mL			++++ (+ mannitol)
COSMO SCIENCE	Dermyal	18 mg/mL	Monophasiques	BDDE	++
	Dermyal 24R	24 mg/mL			+++
	Dermyal 32 HR	25 mg/mL			++++
FILORGA	M-HA 18		Monophasiques	BDDE	++
	X-HA 3				+++
CROMA	Princess Filler	23 mg/mL	Monophasiques	BDDE	+++
	Princess Volume	23 mg/mL			+++
	Princess Rich	18 mg/mL			Non réticulé (+ glycérol)
MD SKIN	Pluryal Pluryal/Pluryal Volume	23 mg/mL	Monophasiques	BDDE	++
		23 mg/mL			+++

TABLEAU V.

fois son poids en eau). Si sa demi-vie est courte (16 heures), les fragments de dégradation induisent la prolifération des fibroblastes et la synthèse d'AH et de collagène. Ces propriétés sont mises à profit dans les techniques de bio-rajeunissement (**tableau IV**).

La mésothérapie consiste à injecter superficiellement (à 2 mm de profondeur), en papules, un cocktail de vitamines et d'AH non réticulé, au pistolet de mésothérapie ou à l'aiguille fine. Les résultats cliniques et histologiques de ces protocoles sont discrets et peu durables.

La technique des *skin boosters* consiste à injecter par nappage à l'aiguille ou à la microcanule (pixel 27) dans le derme moyen et profond un AH stabilisé. Les études cliniques concluent à une action biochimique se traduisant par une restauration de la matrice extracellulaire et une supériorité clinique par rapport aux AH non stabilisé (**tableau V**).

Pour en savoir plus

• BUI P. Produits injectables volumateurs. *In: L'art du comblement et de la volumétrie en esthétique*. Arnette Éd., Paris 2009.

POINTS FORTS

- ↳ L'AH est le produit injectable de référence dans la prise en charge médicale du vieillissement.
- ↳ C'est la réticulation qui confère à l'AH son pouvoir de comblement et sa durabilité.
- ↳ Selon ses propriétés rhéologiques, l'AH permet la réhydratation dermique et la stimulation fibroblastique, le comblement ou la volumétrie.
- ↳ La prise en charge globale du visage justifie l'utilisation d'AH différents selon la zone traitée et parfois leur association.
- ↳ Le choix du calibre des aiguilles et des canules est à adapter aux propriétés rhéologiques de chaque produit.
- ↳ Bien que l'AH soit un produit sûr, son utilisation est un acte médical nécessitant un interrogatoire et un examen soigneux, le choix d'un produit adapté et une surveillance attentive.

- PONS-GUIRAUD A. Choix du produit de comblement en fonction du site. *In: L'art du comblement et de la volumétrie en esthétique*. Arnette Éd., Paris 2009.
- PONS-GUIRAUD A. Actualisation des acides hyaluroniques. Cours DU injectables, Paris, janvier 2013.
- WILLIAMS S, TAMBURIC S, STENSVIK H. Changes in skin physiology and clinical appearance after microdroplets placement of hyaluronic acid in aging hands. *J Cosmet Dermatol*, 2009;8:216-225.
- DISTANTE F, PAGANI V, BONFIGLI A. Stabilised hyaluronic acid of non-animal origin for

rejuvenation the skin of the upper arm. *Dermatol Surg*, 2009;35:389-394.

- JÄGER *et al.* Bioactive agents used in mesotherapy for skin rejuvenation in vivo induce diverse processes in human skin fibroblasts in vitro – a pilot study. *Exp Dermatol*, 2011;21:70-80.

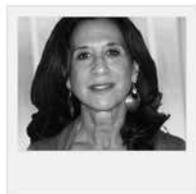
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

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. KIZOULIS¹, T. ODDOS²**

¹ Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc., SKILLMAN, NJ, États-Unis.

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

Le 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- β) 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^e 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^e 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, CRETTEAZ 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^e 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®

