

Dermo-cosmétiques et prévention du vieillissement cutané

Dermo-cosmetics and prevention of skin aging

C. Dangoisse

Service de Dermatologie, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, U.L.B.

RESUME

Le vieillissement cutané est la résultante du vieillissement intrinsèque ou vieillissement chronologique et du vieillissement extrinsèque ou vieillissement induit par les facteurs d'environnement dont le principal est l'exposition solaire (vieillissement actinique).

Les mécanismes physiopathologiques du vieillissement cutané sont de mieux en mieux connus. Les UV agissent soit directement sur l'ADN soit par l'intermédiaire des radicaux libres. Le vieillissement cutané se traduit par le déclin de nombreuses fonctions cutanées. Ses manifestations cliniques sont accentuées en peau photo-exposée.

Lutter contre le vieillissement cutané, c'est avant tout le prévenir par une photoprotection efficace, une hygiène de vie adéquate et le recours à une prévention spécifique : α -hydroxyacides, rétinoïdes et antioxydants.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 365-70

ABSTRACT

Skin aging is the result of the addition of intrinsic aging (chronological aging) and extrinsic aging induced by environmental factors among whose ultraviolet radiation plays a predominant role (actinic aging).

The physiopathological mechanisms of skin aging are well better known. UV radiations act either directly on DNA either through the formation of free radicals.

The skin aging is characterized by the decline of numerous skin functions. Its clinical presentation is accentuated in UV exposed-skin.

To struggle against skin aging is first of all to prevent it by means of an efficient photoprotection, an adequate general life style and preventive treatments as α -hydroxyacids, retinoids and antioxidants.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 365-70

Key words : skin aging, dermo-cosmetics, prevention

INTRODUCTION

Le vieillissement est un processus physiologique complexe touchant normalement un organisme vivant dans la dernière période de sa vie et se caractérisant par un déclin fonctionnel aboutissant à une inadaptation progressive^{1,2}.

La peau est le révélateur du vieillissement humain. Le vieillissement cutané peut entraîner une altération de perception de l'image corporelle avec à terme la survenue de symptômes dépressifs.

L'impact psychosocial et physiologique du vieillissement cutané sur les personnes âgées a suscité le besoin d'une meilleure compréhension de ses mécanismes physiopathologiques et une demande pressante pour des traitements efficaces.

Le vieillissement cutané résulte de la conjonction du vieillissement intrinsèque (ou vieillissement chronologique) et du vieillissement extrinsèque. Le vieillissement intrinsèque est un processus naturel déterminé par des facteurs chronologiques et génétiques auxquels sont soumis tous les organes tandis que le vieillissement cutané extrinsèque est la conséquence de l'influence de multiples facteurs d'environnement externes dont le principal est l'exposition solaire (vieillissement actinique).

MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Vieillissement intrinsèque

En 1961, Hayflick et Moorhead³ ont démontré que les fibroblastes possèdent un potentiel limité de répliation qui dépend de l'espèce animale et de l'hérédité

individuelle. Le potentiel de division de fibroblastes d'embryons humains mis en culture est de 50 en moyenne capacité de prolifération avec le temps se traduisant par une inadaptation progressive de la peau à son environnement. Chaque cellule de l'organisme possède un potentiel de réplication. Il existe une corrélation nette entre l'espérance de vie d'une espèce et le potentiel de réplication. Il existe donc pour chaque espèce une horloge vitale déterminée par le processus de sénescence répliative.

Hayflick et Moorhead ont émis l'hypothèse que le vieillissement est une voie naturelle pour protéger l'organisme du développement de néoplasies. Le processus de vieillissement s'accompagne d'un déséquilibre progressif entre les phénomènes de dégradation cellulaire et les systèmes de réparation. L'horloge biologique qui met fin à la vie de la cellule est un mécanisme de défense qui empêche les cellules mutées de se reproduire indéfiniment.

L'étude du processus du vieillissement repose également sur l'étude de modèles cliniques. Certaines maladies génétiques (progérie de Hutchinson-Guilford, maladie de Werner, de Bloom, de Rothmund-Thomson, etc.) sont caractérisées par un vieillissement précoce, la survenue précoce de cancers et une diminution du potentiel de réplication et sont dues à une déficience en une enzyme intervenant dans la réparation de l'ADN : la DNA hélicase de type RecQ4.

Plusieurs éléments clé du vieillissement cellulaire ont pu être cernés au cours de ces dernières années :

- le rôle majeur des mécanismes de réparation de l'ADN permettant la réparation des mutations spontanément générées ou induites par des agressions extérieures. Certains systèmes de réparation assurent une restitution *ad integrum* de l'ADN et d'autres une survie de la cellule moyennant la perte d'une partie de l'information génétique⁵ ;
- l'importance des télomères en tant qu'horloge biologique^{1,2}. Localisées à l'extrémité de chaque chromosome, les télomères sont des structures spécialisées, complexes de nucléoprotéines, qui protègent l'extrémité des chromosomes d'un dommage et de fusion bout à bout, qui empêchent l'activation inadéquate des mécanismes de réparation de l'ADN⁶ et qui peuvent reconnaître un dommage de l'ADN. Dans toutes les espèces de mammifères, les télomères sont des répétitions en tandem de la séquence ADN "TTAGGG". Durant le processus de division cellulaire, les chromosomes se répliquent grâce à l'enzyme DNA polymérase qui est incapable de répliquer les bases initiales des télomères. Ainsi, à chaque cycle de division cellulaire, une partie du télomère n'est pas répliquée et le télomère est raccourci, ce qui aboutit à un raccourcissement progressif du chromosome⁷. Dans le derme, cette perte progressive des télomères au sein des fibroblastes expliquerait leur perte de capacité de prolifération et de synthèse de la matrice extra-cellulaire⁸. En particulier, l'activation de la protéine p53, probablement par raccourcissement critique des télomères, va

déclencher la sénescence ou l'apoptose de la cellule en fonction du type cellulaire. p53 est une phosphoprotéine d'environ 390 AA dont le gène est localisé sur le chromosome 17. p53 est classiquement activée par tout dommage de l'ADN et est considérée comme le gardien du génome². La sénescence résultant habituellement des divisions cellulaires successives apparaît donc comme une des réponses possibles à tout dommage de l'ADN ;

- le rôle nocif des radicaux libres provenant du métabolisme cellulaire¹. Les espèces réactives de l'O₂ vont altérer l'ADN nucléaire et mitochondrial induisant des mutations. Les multiples dommages provoqués par les radicaux libres sont, avec l'âge, moins efficacement contrôlés par les moyens de défense progressivement moins efficaces de l'organisme vieillissant : agents antioxydants (glutathion, sélénium, acide L-ascorbique, vitamine E, etc.) et l'activité catalytique des systèmes enzymatiques de défense (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase, etc.).

Le vieillissement cutané intrinsèque résulte également de l'influence des altérations fonctionnelles sélectives d'autres organes secondaires au processus général du vieillissement¹ :

- les altérations endocriniennes semblent jouer un rôle important :
 - syndrome post-ménopausique ;
 - carence en déhydroépiandrostérone (DHEA) ;
 - diminution de l'activité thyroïdienne (diminution des poils et xérose cutanée) ;
 - diminution de la production de vitamine D (diminution du taux de 7-déhydrocholestérol épidermique par unité de surface cutanée avec l'âge, exposition solaire insuffisante) ;
- l'importance du vieillissement du système immunitaire¹. Le thymus involue dès la puberté pour être quasi fibrosé à 60 ans. Le vieillissement s'accompagne d'une diminution du nombre total de lymphocytes circulants, d'une diminution de la capacité fonctionnelle du système immunitaire avec diminution de la réponse aux TTL mitogènes et de l'hypersensibilité retardée, d'une survenue accrue de processus auto-immuns et d'une diminution des moyens de défense contre les infections et les néoplasies.

L'état cutané peut également être influencé avec l'âge par :

- la nutrition, notamment en modifiant le stress oxydatif par la restriction calorique et par l'apport d'antioxydants, qui intervient dans la balance entre phénomènes de dégradation et systèmes de réparation cellulaire ;
- certaines maladies cataboliques telles les infections chroniques, les cancers, etc. ;
- la pratique d'un sport qui, permettant de conserver un bon tonus musculaire, retentit sur le tonus cutané ;
- le psychisme qui détermine des contractions transitoires des muscles peauciers selon la personnalité face aux émotions faisant apparaître des rides d'expression.

Vieillesse extrinsèque

Le vieillissement cutané intrinsèque va subir l'influence de multiples facteurs d'environnement externes :

- l'exposition solaire constitue le facteur externe prépondérant déterminant le vieillissement actinique. Gilcrest² a démontré que les kératinocytes de la peau insolée ont en culture une durée de vie inférieure à celle des kératinocytes des zones couvertes. L'importance des altérations observées dépend de la durée, de l'intensité et des conditions de l'exposition (altitude, latitude, saison, réflexion du sol, etc.) mais aussi des mécanismes de protection et de réparation de l'organisme (épaisseur de la couche cornée, pigmentation mélanique, intégrité des systèmes de réparation de l'ADN, etc.)¹.

Les mécanismes d'action des UV sont multiples⁵ :

- formation au sein de l'ADN de dimères de thymidine pouvant conduire à des mutations, à la mort cellulaire, voire l'initiation d'une carcinogenèse ;
- induction de radicaux libres responsables de dommages cellulaires⁹ ;
- augmentation de l'expression des métalloprotéinases aboutissant à une dégradation accrue du collagène et des autres macromolécules de la matrice extra-cellulaire du derme ;
- diminution des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes entraînant une insuffisance fonctionnelle de la vitamine A à l'échelle cellulaire ;
- autres facteurs extrinsèques dont le mécanisme d'action est encore mal connu :
 - le vent et l'humidité potentialiseraient les effets des UV ;
 - la pollution atmosphérique : certains agents chimiques (par exemple, l'arsenic) pourraient agir directement sur la peau ;
 - divers traitements comme la puvarthérapie, la corticothérapie systémique, la D-pénicillamine, etc. ;
 - le tabac aggraverait les effets des UV par l'induction de métalloprotéinases qui diminueraient la teneur en collagène de la matrice extra-cellulaire du derme¹⁰, induirait une altération des fibres élastiques de type "élastose tabagique" qui serait responsable des rides des fumeurs¹¹. L'action délétère du tabac serait liée à la toxicité des radicaux libres induits.

CARACTERISTIQUES DU VIEILLESSE CUTANÉ^{12,13}

Avec l'âge, les différentes structures cutanées sont modifiées, à la fois sur le plan morphologique et fonctionnel, ce qui a pour conséquences principales un déclin des fonctions de défense, de cicatrisation, de perception et de thermorégulation. Ces altérations engendrent des réponses moins bien adaptées aux différentes agressions extérieures.

Les caractéristiques du vieillissement intrinsèque sont étudiées en peau non exposée alors que les caractéristiques du vieillissement actinique s'observent naturellement en peau photo-exposée.

Vieillesse intrinsèque¹

Le vieillissement intrinsèque se caractérise par une peau jaunâtre, sèche et rugueuse, lâche et ridée, souvent atrophique. La peau manifeste des troubles de la pigmentation et une propension à former des tumeurs bénignes et malignes.

Dans l'ensemble, l'épiderme vieillit bien et le derme mal.

A l'échelon épidermique, l'épaisseur de la couche cornée apparaît constante, de même que son aspect morphologique. Les kératinocytes tendent à montrer une disparité de taille. Le nombre de mélanocytes actifs par unité de surface diminue progressivement et la répartition devient inharmonieuse. Une production incontrôlée de mélanine peut également s'observer dans certaines zones. Il en résulte une diminution progressive de la barrière contre les UV et le développement de plages de pigmentation inhomogènes et inesthétiques. Les cellules de Langerhans diminuent également en nombre de façon notable au cours du temps, d'où la perturbation des réponses immunitaires observées dans la peau âgée.

C'est au niveau de la jonction dermo-épidermique (JDE) que se situe la différence la plus frappante entre la peau adulte et celle d'une personne âgée : aplatissement de la JDE en microscopie optique, importante diminution des projections microvillosités des kératinocytes basaux et duplication de la *lamina densa* en microscopie électronique. Il en résulte une importante diminution de l'adhésion et de la surface d'échanges dermo-épidermiques, ce qui expliquerait la propension de la peau âgée aux abrasions à la suite de traumatismes minimes et la formation de bulles en zones œdématisées. Chez l'adulte, en comparaison, la JDE est très sinueuse avec des villosités développées permettant un taux élevé d'échanges et déterminant une fonction d'ancrage solide.

Quant au derme, les altérations y sont particulièrement importantes. Le derme perd environ 20 % de son épaisseur avec l'âge. Cette diminution d'épaisseur diffère selon le sexe et est plus marquée chez la femme. La synthèse des fibres et de la matrice extra-cellulaire du derme se modifie avec l'âge : la synthèse de l'élastine diminue après l'âge de 40 ans de même que celle des glycoprotéines de structure et des glycosaminoglycans, responsables de la turgescence cutanée ; il y a augmentation de la synthèse de collagène de type III, donc de fibres minces, ce qui joue un rôle dans la diminution d'épaisseur du derme avec l'âge.

Le nombre de ponts intercaténaux du collagène augmente au cours du vieillissement par formation de liaisons covalentes, ce qui entraîne un accroissement de la stabilité chimique et mécanique du collagène. Ceci implique une diminution de l'absorption d'eau c'est-à-dire une moindre turgescence et une fibrose progressive. Par conséquent, les qualités toniques et rhéologiques du derme qui interviennent dans l'exten-

sibilité, l'élasticité et la compressibilité diminuent avec le temps. Il s'ensuit une désorganisation architecturale.

En microscopie optique, le derme est aminci, relativement peu cellularisé et vascularisé ; le réseau des capillaires dermiques superficiels est altéré et désorganisé ; le réseau des fibres élastiques perd ses connexions avec l'épiderme, s'épaissit et se ramasse sur lui-même.

La microscopie électronique permet de préciser les altérations des fibroblastes, des fibres élastiques et des vaisseaux. Les fibroblastes âgés sont moins nombreux et leur activité de synthèse est amoindrie (diminution du réticulum endoplasmique) ; ils contiennent des granules cytoplasmiques denses correspondant à des produits de dégénérescence cytoplasmique et leurs noyaux sont de grande taille par rapport au cytoplasme. Les altérations des fibres élastiques constituent un des éléments les plus importants du derme âgé : d'abord, apparaissent au sein des fibres, des kystes et des lacunes ; les fibres deviennent ensuite poreuses et enfin, elles se fragmentent chez le sujet âgé. La paroi des vaisseaux devient avec l'âge de plus en plus mince et les cellules adventitielles perdent progressivement leur efficacité. Ces modifications dermiques ont pour corrélation clinique :

- le teint jaunâtre, éventuellement translucide de la peau lié à l'amincissement du derme et aux altérations des fibres élastiques ;
- la réduction de l'élasticité cutanée ;
- le purpura de Bateman ;
- les cicatrices stellaires ;
- les rides ;
- les troubles de thermorégulation liés aux altérations vasculaires.

La ride semble être un trouble configurationnel résultant de tensions mécaniques en peau lâche, dont l'élasticité est devenue très restreinte. Kligman et coll. ont montré qu'il n'y a pas de différence histologique entre les rides et le tissu avoisinant¹.

Des modifications s'observent également au niveau des annexes cutanées :

- le nombre de follicules pileux du cuir chevelu passe d'une moyenne de 615/cm² dans la trentaine à 500/cm² après 50 ans ; le nombre de mélanocytes actifs diminue lentement, la mélanine du cheveu se raréfie et vers 50 ans en moyenne, 50 % des cheveux sont dépigmentés ; les poils du corps se dépigmentent plus lentement ;
- les glandes eccrines se raréfient également, leur morphologie reste identique mais c'est surtout leur production qui diminue (diminution de plus de 70 % après 75 ans), participant ainsi aux troubles de thermorégulation de la personne âgée ;
- les glandes apocrines ont la même involution ;
- les glandes sébacées gardent une morphologie identique mais voient également leur sécrétion diminuer, d'où la pauvreté relative du film hydrolipidique de surface chez la personne âgée ;
- le nombre de corpuscules de Meissner et de Pacini

diminue également avec comme corollaire une diminution des sensations tactiles.

Vieillesse actinique¹

Le facteur d'exposition solaire, responsable du vieillissement actinique est l'élément aggravant principal du vieillissement chronologique. Les UVB mais également les UVA jouent un rôle majeur par le biais des métalloprotéinases et des altérations de l'ADN nucléaire et mitochondrial.

En microscopie optique, avec coloration à l'orcéine, sous l'épiderme dont le dessin papillaire s'est estompé et sous une étroite bande de tissu conjonctif normal, s'observent de grosses fibres élastiques tortueuses, recroquevillées, boursoufflées, s'étalant en masses amorphes et occupant la partie superficielle du derme réticulaire. Cette "élastose actinique", résultat de l'action des UVA sur le derme, correspond à une néoformation de fibres élastiques anormales qui subissent une dégénérescence progressive.

En microscopie électronique, la stimulation des fibroblastes est évidente. Les fibres élastiques de diamètre anormalement grand ont un aspect tigré caractéristique puis subissent ensuite une vacuolisation en dentelle et se résolvent enfin en un matériau amorphe granuleux.

L'action des UVA sur l'épiderme détermine l'apparition d'éphélides par stimulation des mélanocytes et sur le derme, le développement de l'élastose actinique.

Les UVB déterminent au sein de l'épiderme des anomalies cellulaires aboutissant au développement de kératoses actiniques, de carcinomes baso- et spinocellulaires et de mélanomes malins.

PREVENTION ET TRAITEMENTS MEDICAUX DU VIEILLESSE CUTANE

Prévention générale

Lutter contre le vieillissement cutané, c'est d'abord apporter à la peau une protection complète contre les agressions la menaçant quotidiennement et maintenir son intégrité et ses ressources de départ. Il est donc essentiel de l'hydrater, de la nourrir et de maintenir ses fonctions dans les meilleures conditions possibles.

Une prévention efficace de base devrait comporter trois axes principaux :

- la lutte contre le dessèchement cutané ;
- le blocage des radicaux libres ;
- la photoprotection.

Une formulation anti-vieillesse idéale doit inclure des filtres solaires couvrant le spectre UVB mais aussi UVA, des agents hydratants tels les agents occlusifs, hygroscopiques et les huiles riches en acides gras essentiels (acide linoléique et acide γ -linoléique) et

des bloqueurs de radicaux libres (vitamine C, vitamine E, etc.). Dans ce contexte s'est développé le concept des "cosmétiques internes" comportant des agents hydratants, des acides gras essentiels et des bloqueurs de radicaux libres tels la gamme Oenobiol®, Inneov®, Imedeen®, etc.

D'autres voies de travail concernent la stimulation du métabolisme cellulaire, du renouvellement cellulaire et l'amélioration des propriétés mécaniques de la peau faisant appel à des macromolécules (collagène, élastine, etc.), des extraits biologiques et des substances à haut pouvoir hydrorétenteur.

D'autres démarches préventives générales s'adressent aux autres facteurs du vieillissement cutané comme :

- les facteurs hormonaux par une hormonothérapie de substitution chez la femme ménopausée¹⁵ ;
- les facteurs comportementaux par l'arrêt des drogues comme le tabac et l'alcool et par la pratique régulière d'un sport ;
- les facteurs nutritionnels par la prévention de l'obésité et un régime riche en bloqueurs de radicaux libres.

Prévention spécifique et traitements médicaux

*Alpha-hydroxyacides (AHA)*¹⁶

Ditre *et al* ont montré que les AHA en application topique peuvent améliorer de façon significative les altérations épidermiques et dermiques du vieillissement actinique. Au niveau de l'épiderme, les AHA (acide glycolique, acide lactique, acide citrique à la concentration de 25 %) augmentent de façon significative son épaisseur, corrigent les atypies des cellules basales ainsi que la dispersion de la mélanine. Le dessin papillaire est presque normalisé. Les auteurs constatent une augmentation de l'épaisseur de la peau vraisemblablement due à une synthèse accrue de glycosaminoglycans et du collagène mais pas secondaire à la formation d'œdème. A de plus faibles concentrations, ces effets sont plus modestes.

Rétinoïdes^{1,5,17}

L'utilisation préventive de rétinoïdes par voie topique dans les 48 h précédant l'exposition solaire permet d'inhiber la production des métalloprotéinases et l'acide rétinoïque agit de façon antagoniste sur le facteur de transcription AP-1 diminuant ainsi la production des métalloprotéinases. L'utilisation préventive d'acide rétinoïque permet de diminuer la perte de récepteurs nucléaires aux rétinoïdes induite par les UV, responsable de l'insuffisance fonctionnelle de la vitamine A.

Les effets biologiques démontrés des rétinoïdes topiques sont une augmentation des fibres élastiques, du collagène et des glycosaminoglycans avec une augmentation de l'épaisseur du derme, une diminution de l'épaisseur de l'épiderme et une diminution de la mélanine épidermique, la réapparition d'une JDE sinusoidale et la normalisation des atypies épidermiques. Les

rétinoïdes topiques permettent donc de prévenir le développement de néoplasies cutanées.

La trétinoïne s'applique en crème de 0,05 % à 0,1 % et le maximum d'efficacité s'observe après 6 à 12 mois d'application. Son efficacité a été démontrée sur les ridules superficielles, la rugosité et les plages d'hyperpigmentation. Les effets secondaires sont un érythème, une irritation et parfois une xérose sévère.

Beaucoup de cosmétiques incluent des précurseurs de la vitamine A acide tels le rétinol et le rétinaldéhyde (principe des "cosméceutiques")¹⁸. Leur intérêt vient de leurs effets secondaires moins importants.

Vitamines C et E^{19,20}

La peau utilise naturellement des antioxydants pour se protéger des effets néfastes du soleil. Dans la peau âgée, le taux d' α -tocophérol (vitamine E) et d'acide L-ascorbique (vitamine C) sont significativement réduits de 60 à 70 %²¹. Dans de nombreux systèmes biologiques, les vitamines C et E travaillent en synergie : quand la vitamine E est oxydée par les radicaux libres, elle est régénérée dans la membrane cellulaire par la vitamine C.

La vitamine E (dont la nature lipophile rend intéressante son application sur la peau) et la vitamine C réduisent les dommages photo-induits par les UVB et les UVA^{22,23}.

Len *et al* ont démontré que l'effet "photoprotecteur" d'une combinaison d'acide L-ascorbique à 15 % et d' α -tocophérol à 1 % est supérieur à celui de chacun des antioxydants séparément¹⁹.

La vitamine C est, de surcroît, nécessaire à la synthèse du collagène. C'est un cofacteur essentiel de la prolylhydroxylase et de la lysylhydroxylase, enzymes clé pour la structure et le *cross-linking* du collagène. Une étude récente *versus* placebo démontre l'efficacité de la vitamine C dans le traitement des rides superficielles²⁴.

Peelings^{1,5}

Les peelings se réalisent à l'aide de différentes substances chimiques en solution telles par exemple, les AHA (acide glycolique, acide malique, acide lactique, etc.), l'acide trichloroacétique, la résorcine, le phénol, etc.

Les peelings améliorent les signes de l'élastose actinique et tabagique ainsi que les ridules superficielles. Ils permettent de corriger les plages d'hyperpigmentation inesthétiques. L'effet secondaire à craindre chez les phototypes mats est la dyschromie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dangoisse Ch : Le vieillissement cutané. Cours du DES de

2. Gilchrist BA : Skin aging 2003 : recent advances and current concepts. *Cutis* 2003 ; 72 (Suppl 3) : 5-10
3. Hayflick L, Moorhead PS : The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961 ; 25 : 595-621
4. Furuichi Y : Premature aging and predisposition to cancers caused by mutations in RecQ family helicases. *Ann NY Acad Sci* 2001 ; 928 : 121-31
5. Passeron Th, Ortonne JP : Le vieillissement cutané et sa prévention. *Presse Med* 2003 ; 32 : 1474-82
6. Chong L, Van Steensel B, Broccoli D et al : A human telomeric protein. *Science* 1995 ; 270 : 1663-7
7. Harley CB, Fritcher AB, Greider CW : Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990 ; 345 : 458-60
8. West MD : The cellular and molecular biology of skin aging. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 87-95
9. Berneburg M, Grether-Beck S, Kurten V et al : Singlet oxygen mediates the UVA-induced generation of the photo-aging associated mitochondrial deletion. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 15345-9
10. Lanmann C, Bergmann L, Harisson G, Yang AR : Matrix metalloproteinases-1 and skin-aging in smokers. *Lancet* 2001 ; 357 : 935-6
11. Shuster S : Smoking and wrinkling of the skin. *Lancet* 2001 ; 358 : 330
12. Fenske NA, Lober CW : Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 571-85
13. Leyden J : What is photoaged skin ? *Eur J Dermatol* 2001 ; 11 : 165-7
14. Calderone D, Fenske NA : The clinical spectrum of actinic elastosis. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 1016-24
15. Dunn LB, Damesyn M, Moore AA, Reuben DB, Greendale GA : Does oestrogen prevent skin aging ? *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 339-42
16. Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF et al : Effects of α -hydroxyacids on photoaged skin : a pilot clinical, histologic and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 187-95
17. Kang S, Voorhees JJ : Photoaging therapy with topical tretinoin : an evidence-based analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 39 : 555-61
18. Creid P, Humbert P : Clinical use of topical retinaldehyde on photoaged skin. *Dermatology* 1999 ; 199 : 49-52
19. Len JY, Selim MA, Shea CR et al : UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 48 : 866-74
20. Thiele JJ : Oxidative targets in the stratum corneum : a new basis for antioxidative strategies. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001 ; 14 : 87-91
21. Rhio G, Shin MH, Sco JY et al : Aging and photoaging-dependant changes of enzymic and non enzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin *in vivo*. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 1212-7
22. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinell S : Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 247-53
23. Jurkiewicz BA, Bissett DL, Briettner GR : Effect of topically applied tocopherol on ultraviolet radiation-mediated free radical damage in skin. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 484-8
24. Humbert P : Topical vitamin C in the treatment of photoaged skin. *Eur J Dermatol* 2001 ; 11 : 172-3

Correspondance et tirés à part :

C. DANGOISSE
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
Service de Dermatologie
Avenue J.J. Crocq 15
1020 Bruxelles

Travail reçu le 22 juin 2004 ; accepté dans sa version définitive le 29 juin 2004.