

PHOTOBIOLOGIE CELLULAIRE

P. QUATRESOOZ (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2), G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : Les diverses lignées cellulaires de l'épiderme et du derme peuvent être activées ou, au contraire, altérées par l'irradiation actinique. Les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules conjonctives en sont les cibles majeures.

MOTS-CLÉS : *Kératinocyte - Fibroblaste - Cellule de Langerhans - Mélanocyte - Ultraviolet*

Les altérations tissulaires, séquelles d'expositions aiguës et chroniques aux rayonnements ultraviolets (UV) du Soleil ou de sources artificielles de lumière, résultent d'une vaste gamme de réponses photobiologiques touchant diverses lignées cellulaires de la peau et de l'œil. La peau est un organe complexe associant plusieurs structures tissulaires très hétérogènes de nature épithéliale, conjonctive, musculaire, vasculaire et nerveuse.

Les réactions photochimiques sont le premier événement de toute réaction photobiologique. Elles produisent des modifications de la structure moléculaire des chromophores eux-mêmes ou d'autres molécules ayant accepté l'énergie libérée par des chromophores. En conséquence, les activités métaboliques cellulaires peuvent être altérées soit directement par les produits photochimiques, soit indirectement par l'induction de processus enzymatiques et de réparation ou par la stimulation de l'expression de gènes. Les modifications sont en général spécifiques pour la longueur d'onde des rayons absorbés.

EPIDERME

L'épiderme constitue la couche la plus superficielle de la peau et la recouvre intégralement. C'est un épithélium malpighien stratifié et kératinisant. Il est composé de plusieurs types cellulaires dont les principaux sont les kératinocytes, les mélanocytes et les cellules de Langerhans.

A) KÉRATINOCYTE

Activation kératinocytaire

Les kératinocytes représentent 95% des cellules de l'épiderme. Sous l'action aiguë des UV, les kératinocytes réagissent et présentent des modifications du réseau complexe de signaux de transduction, menant à une activation temporaire

CELLULAR PHOTOBIOLOGY

SUMMARY : The various cell lines of the epidermis and dermis can be activated or conversely altered by actinic irradiations. Keratinocytes, melanocytes, Langerhans cells and connective tissue cells are the main targets.

KEYWORDS : *Keratinocyte - Fibroblast - Langerhans cell - Melanocyte - Ultraviolet light*

de facteurs de transcription et à la synthèse de nouvelles protéines. Un phénomène d'activation kératinocytaire survient ainsi lors de l'irradiation par les UVA et les UVB (Tableau I). Un des effets est de protéger la cellule. Cependant, beaucoup d'autres manifestations biologiques n'ont pas la même finalité et entraînent elles-mêmes des dégâts secondaires. C'est, en fait, l'ensemble de l'axe fonctionnel neuro-immuno-cutané et, en particulier, le système neuro-immuno-kératinocytaire qui est affecté d'une manière plus ou moins sévère et plus ou moins spécifique selon la nature et l'intensité de l'irradiation UV (1-3).

Les prostaglandines (PG), en particulier la PGE₂, sont des métabolites de l'acide arachidonique et des médiateurs de l'inflammation libérés sous l'influence des UV. Ceux-ci de types A et B activent la phospholipase A₂, induisant la libération d'acide arachidonique et la production subséquente de PGE₂. De plus, les UVB augmentent l'expression de la cyclo-oxygénase COX-2 participant à la synthèse de PGE₂.

Il existe des voies d'activation kératinocytaire communes pour les UVB et les UVA, mais certaines sont préférentiellement activées par un type particulier de rayonnement. L'irradiation UVA des kératinocytes induit des réactions en grande partie médiées par la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) avec inhibition de l'activité des enzymes antioxydantes, catalase et superoxyde dismutase. Les UVA sont capables d'activer le facteur AP-1 en fonction de l'état redox de la cellule. L'activation du facteur AP-2 et l'inhibition de NFκB sont quant à eux des phénomènes dépendant de la production d'oxygène singulet. En plus de leurs effets intrinsèques spécifiques, les rayonnements UV ont une activité réciproque régulatrice de leurs effets. Les UVA suppriment l'induction de IL-1 par les UVB, ils inhibent légèrement la stimulation de TNF-α induite par les UVB et totalement celle de VEGF, mais agiraient en synergie avec les UVB en stimulant la synthèse d'IL-8 ou de TGF-β1.

La voie de transduction impliquant les MAP kinases (mitogen-activated protein kinase) est

(1) Chef de Laboratoire adjoint, (2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie

TABLEAU I : ACTIVATION KÉRATINOCYTAIRE PAR LES RAYONNEMENTS UV

	UVA		UVB	
	<i>Stimulation</i>	<i>Inhibition</i>	<i>Stimulation</i>	<i>Inhibition</i>
Cytokines pro-inflammatoires	IL-12 IL-8	TNF- α IL-1	TNF- α IL-1 IL-6 IL-8 IL-2 IL-15 (?) GMCSF	
Ecosanoïdes Cytokines immuno-suppressives	PGE-2 TGF- β IL-10 (?)		PGE-2 TGF- β IL-10 MIF	
Facteurs de croissance		VEGF	bFGF TGF- β 1 VEGF NGF	
Neuromédiateurs/ hormones			ACTH α -MSH POMC β -endorphines	
Récepteurs/ molécules d'adhérence	ICAM-1		IL-1R1 IL-1R2 IL-1RA	KGFR IL1-R1 IL1-R2
Protéines de stress			Hème-oxygénase Ferritine Métallothionéine Hsp-70 Superoxyde dismutase Catalase Oxyde nitrique Cyclo-oxygénase	
Molécules signalisatrices			NF- κ B Phospholipase A2 Raf-1 Src tyrosine kinases <i>c-fos</i> <i>c-jun</i> HIV-1 promoter <i>bcl-1/bax</i> <i>fas</i> <i>fasL</i> Ras Map kinase	

activée par les UVB. Ceux-ci induisent la phosphorylation des récepteurs membranaires de l'EGF. Elle pourrait résulter d'une inhibition des tyrosine phosphatases, d'une activation des tyrosine kinases, ou de la production de H₂O₂. Cette activation entraîne une réaction en chaîne des MAP kinases, aboutissant à l'activation des kinases ERK1, ERK2, P38/RK et JNK1. Celles-ci phosphorylent à leur tour les facteurs de transcription. Cependant, l'intervention des ERO ne

peut être négligée dans cette chaîne réactive. L'activation de AP-1, par phosphorylation de *c-fos* et *c-jun*, semble médiée à 60% par le stress photo-oxydatif. La production d'ERO et plus particulièrement celle de H₂O₂ pourrait être impliquée dans l'activation de ERK1, ERK2 et P38 par les UVB dans les kératinocytes humains normaux.

La DD-PCR (Differential Display Polymerase Chain Reaction) identifie les mécanismes molé-

culaires impliqués dans la réponse aux UV en analysant systématiquement les altérations de l'expression des gènes par ces irradiations. Elle offre la possibilité de comparer les niveaux de transcription de tous les gènes de différentes populations cellulaires. Cela permet d'identifier ceux qui sont sensibles aux UV et régulés positivement ou négativement.

Le bouleversement induit par les UV dans la panoplie des facteurs kératinocytaires sécrétés entraîne un profond changement du microenvironnement épidermique, affectant ainsi l'activité des kératinocytes et celle des autres cellules. La sécrétion de certaines cytokines peut induire la stimulation d'autres facteurs par une boucle autocrine sur les kératinocytes. Ainsi, la surexpression de TNF- α après irradiation UVB est impliquée dans la stimulation de VEGF. De même, les stimulations d'IL-6 ou d'ICAM-1 par les UVB, sont en partie médiées par la synthèse d'IL-1 α . Ces réactions constituent la phase retardée de la réponse aux UV.

La photoactivation des kératinocytes peut aussi avoir une action au niveau dermique en contribuant à l'induction des molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales et à un afflux leucocytaire.

Photodyskératose

Certaines modifications fonctionnelles des kératinocytes ont des répercussions morphologiques. L'aspect d'un épiderme humain exposé aux UV dépend de la dose d'irradiation utilisée. A faibles doses, les UV provoquent une hyperprolifération des kératinocytes et un épaissement de la couche cornée. Des dégâts cellulaires sont toujours présents, et cela d'autant plus que la dose d'UV reçue est élevée. Le devenir à long terme de cellules endommagées est variable. Il peut en fait y avoir une récupération fonctionnelle intégrale, une mort ou une mutation en sommeil préparant la progression ultérieure de carcinomes.

A fortes doses, dites érythémateuses, apparaissent des kératinocytes apoptotiques photodyskératosiques encore appelés "sunburn cells". Ils apparaissent précocement après l'irradiation et leur nombre dépend de la dose reçue et de la longueur d'onde. Ces cellules sont induites principalement par les UVB et UVC, alors que les UVA en produisent beaucoup moins. Elles sont toujours dispersées parmi des kératinocytes apparemment normaux. Elles sont présentes dans la couche supra-basale lorsque l'irradiation a été faible et dans tout le corps muqueux si elle a été intense. Ce sont des kératinocytes au cytoplasme hyalinisé et éosinophile contenant de nombreuses vacuoles et un noyau hyperchroma-

tique et pycnotique. En microscopie électronique, ces kératinocytes se caractérisent par un halo périnucléaire, une agglutination de tonofilaments, une réduction des desmosomes, une vacuolisation cytoplasmique, une absence de kératinosomes et une dégénérescence nucléaire. Ces cellules disparaissent plus vite que ne le laisserait supposer le renouvellement cellulaire épidermique. En fait, elles sont en apoptose et disparaissent par fragmentation cellulaire et phagocytose. Elles illustrent l'intensité et la complexité de l'agression, tant directe que médiée par les ERO, du matériel génétique cellulaire après une exposition solaire brutale.

Effets protractés cumulatifs

Les effets visibles de faibles doses chroniques d'UV sur les kératinocytes sont relativement discrets et consistent principalement en une diminution lentement progressive de leur prolifération et de l'épaisseur de l'épiderme avec une réduction de la hauteur des crêtes épidermiques. La jonction dermo-épidermique devient progressivement plane. Une certaine irrégularité se manifeste dans la taille et la forme des kératinocytes. Cette anisocytose est cependant parfois importante et accompagnée d'altérations dégénératives majeures à l'échelle ultrastructurale. En certains sites photoexposés, des zones d'acanthose focale apparaissent de même que des lésions préneoplasiques (kératoses actiniques) ou néoplasiques (carcinomes basocellulaires et spinocellulaires, kératoacanthomes). Bien avant l'apparition de ces lésions, l'exposition chronique aux rayons UV entraîne des modifications fonctionnelles identifiables par immunohistochimie. Un des marqueurs est l'accroissement du nombre de kératinocytes riches en ferritine. Il s'agirait d'un processus réactionnel de protection à l'encontre du stress oxydant. En outre, les dinucléotides, résultant de l'excision des dimères ralentissent pendant quelques heures la prolifération kératinocytaire, permettant des réparations nécessaires de l'ADN pendant l'arrêt du cycle cellulaire.

Une xérose par rétention des cornéocytes se développe. Elle est le reflet d'une inégalité de la cohésion entre les cornéocytes qui s'accumulent, donnant une sensation rugueuse au toucher. La taille des cornéocytes semble augmenter au cours du vieillissement chronologique. En revanche, elle peut diminuer en couverture de l'atrophie épidermique en zone photoexposée. La fonction barrière de la couche cornée n'est cependant pas affectée par ces modifications de structure. Des foyers de parakératose peuvent aussi se développer, accentuant la xérose ou définissant les lésions de type prokératose actinique.

B) MÉLANOCYTE

Régulation de la mélanogénèse

Les mélanocytes sont des cellules de la partie profonde de l'épiderme qui assurent naturellement une certaine couleur à la peau dans les zones non habituellement exposées. Ils sont stimulés directement ou indirectement par les UV, de manière épisodique lors des expositions solaires récréatives, ou chronique subissant alors les fluctuations naturelles des radiations UV solaires au cours de l'année et du cycle nyctéméral (4). Les mélanines sont produites et concentrées dans des organelles appelés mélanosomes, limités par une membrane, pour être transférées vers les dendrites mélanocytaires, puis ensuite dans le cytoplasme des kératinocytes voisins. Chaque mélanocyte est au centre d'une unité épidermique de mélanisation, une entité physiologique responsable de la typologie cutanée.

De nombreux gènes sont impliqués dans la régulation de la pigmentation chez les mammifères et pas moins de 80 locis interviennent directement ou indirectement dans la mélanogénèse. Chaque gène a des fonctions comparables dans toutes les espèces de mammifères. Ces gènes codent pour des facteurs de transcription, de croissance ou leurs récepteurs. Certains gènes assurent la distribution des mélanocytes dans les tissus, d'autres sont responsables plus particulièrement de la synthèse du pigment mélanique au niveau cellulaire et de son transfert vers les kératinocytes. Leurs mutations sont impliquées dans différentes pathologies pigmentaires humaines.

La synthèse des mélanines fait intervenir au moins quatre enzymes-clés, dont la séquence d'activation conduit aux polymères mélaniques :

- la tyrosine-hydroxylase ou tyrosinase transformant la tyrosine en dihydroxy-phénylalanine (DOPA),
- la DOPA-quinone,
- la dihydroxy-indole oxydase (DHI-oxydase),
- l'acide dihydroxy-indole carboxylique-oxydase (DHICA-oxydase),

La DOPA quinone est considérée comme la charnière avant la voie de synthèse oxydative du DOPochrome ou celle de la phaeomélanine par adjonction d'une molécule de glutathion ou de cystéine. Les phaeomélanines sont des dimères ou trimères de faible poids moléculaire absorbant les UV et le rayonnement visible dans le domaine du bleu-vert, ce qui leur confère une couleur rougeâtre. Le DOPochrome, de couleur brunâtre, est la molécule pivot qui conduit, par oxydation (DHI-oxydase) à la production de l'indole-5,6-quinone et des DHI-mélanines à partir du dihydroxy-indole (DHI) ou bien, par l'enzyme DOPochrome-tautomérase (TRP2, tyrosine-related protein 2), au DHICA, puis par la DHICA-oxydase, aux DHICA-mélanines. Les mélanines produites à partir du DOPochrome sont des eumélanines de couleur noire, biopolymères très hautement polymérisés (+ 150 unités) de DHICA-mélanines et de DHI-mélanines. Ces eumélanines absorbent quasiment complètement la lumière visible et les UV. Elles sont responsables de l'aspect plus ou moins sombre de l'épiderme. La tyrosinase agit à plusieurs étapes de la synthèse et le produit de chacune des réactions agit comme répresseur ou comme accélérateur de la réaction elle-même. La typologie cutanée résulte du mélange de phaeomélanine et d'eumélanine dont les rapports quantitatifs respectifs sont déterminés génétiquement.

Il est reconnu que la sensibilité de l'épiderme aux UV dépend des quantités et qualités des chromophores mélaniques présents dans la totalité de l'épiderme. La couleur de la peau dépend des transferts de mélanosomes aux kératinocytes, de la rapidité de digestion de ces organelles dans les kératinocytes et de leur élimination par desquamation. La longueur des dendrites mélanocytaires détermine en plus le nombre de kératinocytes recevant la mélanine. Il est évident que les signaux émis par les kératinocytes et d'autres cellules modulent le nombre des mélanocytes présents dans la couche basale de l'épiderme, ainsi que le nombre et la longueur des dendrites.

L' α -MSH (melanocyte-stimulating hormone α), hormone stimulant la pigmentation, oriente la production de l'eumélanine. Cette hormone, produite par l'antéhypophyse à partir de pro-opiomélanocortine (POMC), trouve des récepteurs spécifiques à la surface des mélanocytes. La saturation de ces récepteurs déclenche la production d'eumélanine. La POMC et la MSH sont également produites par les kératinocytes et les mélanocytes eux-mêmes via une sécrétion autocrine assurant la production mélanique de base non stimulée responsable de la pigmentation naturelle (5,6). La production de phaeomélanine est sous la dépendance de la stimulation par la MSH hormonale qui se fixe sur ses récepteurs dont la structure en acides aminés est modifiée par une ou des mutation(s) spécifique(s). Ces mutations entraînent le mélanocyte vers une production partielle ou totale de phaeomélanine. En partie antagoniste de la MSH, la protéine signal Agouti réduit, pratiquement en totalité, l'expression des gènes responsables de la mélanogénèse.

Photostimulation

Sous l'influence de facteurs tels que l'endothéline-1 (ET-1) et l' α -MSH libérés par la pho-

toactivation des kératinocytes, les mélanocytes prolifèrent et leur mélanogenèse s'accroît. Cette synthèse accrue de mélanine, se traduisant par le bronzage, constitue un moyen de défense contre des agressions répétitives par des UV car les mélanosomes se regroupent en chapeau au-dessus des noyaux des kératinocytes, protégeant ainsi l'ADN des agressions UV subséquentes.

Après expositions répétées aux UVB, le nombre des mélanocytes, leur dendriticité, et la mélanine produite augmentent. La quantité totale de mélanine présente dans l'épiderme est majorée par l'épaississement de l'épiderme, portant sur le corps de Malpighi et la couche cornée, conséquence de la vague mitotique des kératinocytes en réponse à l'agression par les UVB. Deux voies de stimulation directe des mélanocytes par les UV sont possibles. D'une part, les dommages induits par les UV à l'ADN ou à ses mécanismes de réparation déclencheraient directement le bronzage et d'autres réponses photoprotectrices. Celles-ci pourraient être liées à l'augmentation de l'expression des récepteurs pour la MSH. D'autre part, le bronzage résulterait d'effets directs des photons UV sur les membranes plasmiques. Il apparaît en fait une concentration des récepteurs transmembranaires, une activation de la phospholipase A2 avec relargage d'acide arachidonique et clivage du diacyl-glycérol à partir des lipides de membranes. Ce clivage entraîne l'activation de la protéine kinase C (PKC) qui active à son tour directement la tyrosinase par phosphorylation des résidus sérine/thréonine dans son domaine cytoplasmique. Après agression par les UV, l'enzyme T4 endonucléase V catalyse les étapes initiales de l'excision des dimères de pyrimidine. Il a été montré que l'irradiation UV de mélanocytes humains, lorsque ceux-ci sont traités au préalable par l'endonucléase, produit des quantités plus importantes de mélanines. Après exposition au soleil, les dimères de thymine (80% des photoproduits de l'ADN), les dinucléotides de thymidine ainsi que d'autres fragments d'ADN sont responsables de la production des ARNm de la tyrosinase. Cet événement est parallèle à l'augmentation de la fixation de la MSH à la surface des mélanocytes.

Densité mélanocytaire

L'influence chronologique est responsable d'une réduction progressive de la densité numérique des mélanocytes qui a été estimée à 10 % par décennie au niveau des zones photoprotégées. De plus, certains deviennent moins dendritiques et la production de mélanosomes matures diminue. La réduction du nombre et de l'activité des mélanocytes est en partie responsable d'une

hétérogénéité du contenu mélanique des kératinocytes (Fig. 1).

Comme l'eumélanine est un filtre solaire, la réduction de sa densité permet l'expression des propriétés pathogènes des rayons UV au niveau du compartiment germinatif de l'épiderme, de même qu'au niveau du derme. L'eumélanine est également un capteur de radicaux libres produits sous l'influence des UV, de l'inflammation, et dans le décours du métabolisme de divers cancérigènes. La réduction du nombre et de l'activité des mélanocytes serait donc une cause indirecte de l'accumulation de substances favorisant la transformation néoplasique. Il existe en fait une relation entre l'hétérogénéité fractale de l'héliodermie hétérochrome et le risque de développement d'un carcinome cutané.

Nonobstant la réduction du nombre des mélanocytes sur l'ensemble du revêtement cutané, la peau exposée au soleil devient hétérogène dans sa pigmentation avec des zones d'hyperpigmentation focale alternant avec des zones de dépigmentation. Les facteurs génétiques sont prépondérants dans l'installation de cette hétérochromie comme en témoigne l'aspect cutané des phototypes sensibles et du *xeroderma pigmentosum*. Cette hétérochromie actinique résulte de modifications de la densité en mélanocytes qui peuvent être considérablement accrus ou réduits en nombre, en association avec des altérations focales de la capacité de captation des mélanosomes par les kératinocytes. Les lentigines actiniques en sont un exemple (Fig. 2). Aux endroits exposés chroniquement aux rayonnements actiniques, l'accumulation de mélanocytes néoplasiques est à l'origine du lentigo malin et du mélanome qui y prend racine.

C) CELLULE DE LANGERHANS

La cellule de Langerhans est une cellule dendritique, sentinelle immunologique intercalée

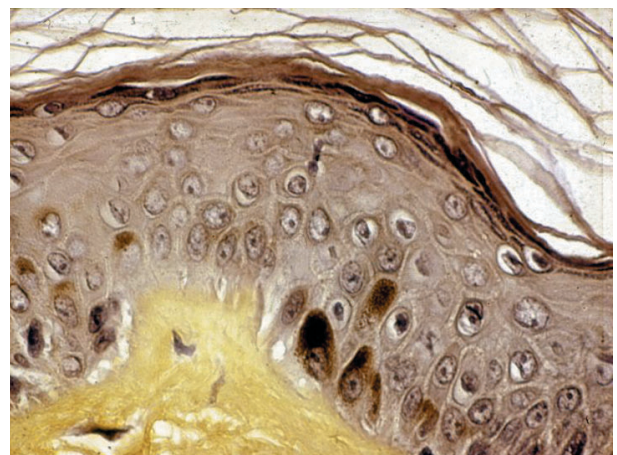


Fig. 1 : Hétérogénéité du contenu mélanique des kératinocytes

entre les kératinocytes. Elle est capable de capturer un antigène introduit dans l'épiderme, de migrer vers les ganglions lymphatiques et de présenter l'antigène à des lymphocytes. Cette fonction immunitaire de la peau est altérée par la conjugaison du facteur chronologique et de l'agression de l'environnement. Les cellules de Langerhans et les mécanismes généraux de défense en sont les deux cibles principales.

Une réduction du nombre des cellules de Langerhans survient avec l'âge et elle est plus manifeste sur les zones photoexposées. Les cellules de Langerhans perdent leur capacité de présentation antigénique, suite à la production accrue de TNF- α sous l'influence des UV. Elles migrent également hors de l'épiderme (7). Ces phénomènes participent à l'immunosuppression photo-induite. D'autres cellules dendritiques, similaires aux dendrocytes, habituellement confinées au derme peuvent alors les remplacer dans l'épiderme. En plus de leur diminution numérique, les cellules de Langerhans perdent en partie leur caractère dendritique. Elles voient leur fonction altérée au niveau de la capture des exo-antigènes par les endosomes, leur fragmentation en petits peptides et leur expression en surface par les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. Bien souvent, ces modifications fonctionnelles s'accompagnent d'une perte de certains marqueurs immunoréactifs.

La conjonction de ces modifications explique certains troubles des fonctions immunorégulatrices dépendant des lymphocytes, eux-mêmes altérés par le vieillissement. Il en est ainsi des potentialités réduites d'immuno-stimulation chez le sujet âgé, de la production d'une réponse immunosuppressive et de l'altération du contrôle de la prolifération des cellules néoplasiques de même que de la proportion accrue de certaines maladies virales comme le zona.



Fig. 2 : Lentigo actinique

DERME

Le derme est un tissu conjonctif ordonné, composé de faisceaux de collagène et de fibres élastiques enrobés dans une matrice amorphe riche en protéoglycanes. Plusieurs types cellulaires le forment et l'habitent.

A) FIBROBLASTE, FIBROCYTE ET DENDROCYTE

Le temps induit une raréfaction des fibroblastes, des fibrocytes et des dendrocytes (Fig. 3). Leur réticulum endoplasmique devient moins développé. Les cellules perdent en partie leur contact étroit avec les faisceaux de collagène. Sur les zones photoexposées, l'action des UV est directe sur les cellules dermiques, mais aussi indirecte par le biais des cytokines libérées par les kératinocytes, premières cibles cellulaires des UV. La réduction du nombre de dendrocytes est cependant freinée et, parfois même, leur densité devient supérieure à celle d'individus jeunes. Ces cellules perdent cependant en grande partie leur aspect dendritique pour devenir globuleuses. Les mastocytes sont parfois accrus en nombre. Tout comme dans l'épiderme, beaucoup de cellules dermiques voient leur contenu en ferritine accru.

B) MATRICE EXTRACELLULAIRE

La sollicitation chronique du derme par le spectre des radiations actiniques allant des UV aux IR accroît certains aspects de l'atrophie tissulaire survenant au cours du vieillissement. Elle va cependant en partie à l'encontre de certains autres effets du vieillissement chronologique en provoquant une hypertrophie plutôt qu'une atrophie conjonctive. Cette situation contrastée est illustrée par l'aspect nettement différent entre l'élastose actinique atrophique développée sur les avant-bras et le dos des mains

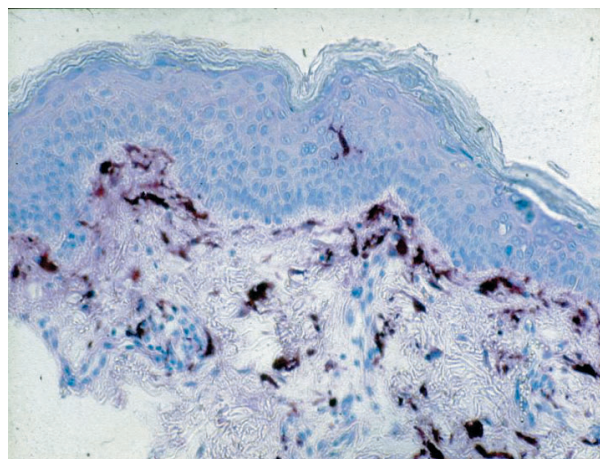


Fig. 3 : Dendrocytes dermiques

et celle hypertrophique du visage et du cou des mêmes individus.

Une actinodermatose est caractérisée par des modifications du stroma conjonctif qui se manifestent de manière distincte dans les trois étages superposés du derme.

L'étage le plus superficiel remplace le derme adventiciel du sujet jeune. Il correspond à une zone soulignant l'épiderme où les fibrilles de collagène sont désorganisées et souvent compactes. A l'échelle moléculaire, les quantités relatives des collagènes de types I, III et VII sont perturbées. De plus, diverses protéases voient leur activité accrue. Les métalloprotéases matricielles (MMP) sont activées et participent à la dégradation du collagène fibrillaire. Ces enzymes sont une collagénase (MMP-1), la stromélysine 1 (MMP-3) et les gélatinases A (MMP-2) et B (MMP-9). L'activateur du plasminogène est lui-aussi stimulé. Des dépôts de ténascine se marquent à la jonction dermo-épidermique.

Le réseau microvasculaire, et, en particulier, les anses capillaires du derme papillaire, est soumis aux effets des irradiations UV. Des molécules d'adhérence comme VCAM-1 sont exprimées. Sur les zones soumises à un remaniement élastotique, certaines parties du derme superficiel paraissent avascularisées alors qu'en périphérie des angiectasies se développent.

Le relief cutané, en particulier celui du réseau des lignes primaires, dépend de la structure du derme papillaire et des propriétés biomécaniques globales de la peau. Il est donc possible de visualiser et de quantifier le vieillissement cutané, en particulier le photovieillissement sur des biopsies de surface au cyanoacrylate.

L'étage intermédiaire du derme est le siège d'une hyperplasie anarchique du réseau des fibres élastiques qui prend place dans le compartiment réticulaire supérieur et moyen (Fig. 4). Dans cette élastose actinique, la structure des fibres est altérée et résulte de l'accumulation et de l'agencement anarchique d'élastine, de fibrilline, de fibronectine et de diverses protéoglycanes et glycosaminoglycanes telles que la décorine et le versican. Le lysozyme et l' α 1-antitrypsine couvrent abondamment ces fibres (8). Leur activité antiprotéase les protège vraisemblablement contre les effets des MMP. Une immunoréactivité pour des immunoglobulines, en particulier les IgG, est presque constante. Tout cet ensemble forme, à l'extrême, un amas compact évoquant un matériel de surcharge amorphe, séquestré dans le derme.

L'étage inférieur du derme, sous l'élastose actinique est un compartiment relativement pho-

toprotégé. Sa structure est donc le reflet du vieillissement intrinsèque.

ANNEXES CUTANÉES

A) FOLLICULE PILEUX

Le follicule pileux est une structure complexe qui est encore loin d'avoir livré tous ses secrets. Son développement est rythmé par l'interférence de plusieurs cycles dont le plus remarquable est certainement le cycle pileux. Toute perturbation de ce dernier est responsable des effluviums et des alopecies. Une même séquence de messages entre le derme et l'épithélium pileux se reproduit à chaque nouveau cycle.

Une fois le poil formé, sa croissance devient cyclique. Elle comporte une phase de croissance active, appelée phase anagène qui, pour le cheveu, peut atteindre 2 à 5 ans. La phase anagène est suivie d'une courte phase d'involution, la phase catagène, et d'une phase de repos, la phase télogène, qui peut durer jusqu'à 3 mois (9).

Les cellules souches du follicule se situent plutôt à l'extrémité inférieure de sa portion permanente, près de l'isthme du poil. Cette région, parfois dénommée "bulge", comprend en effet une sous-population de kératinocytes appartenant à la gaine épithéliale externe, ayant pour caractéristiques d'être structurellement indifférenciées et d'avoir un grand potentiel prolifératif avec un cycle de prolifération lent. Cette zone du bulge est bien vascularisée et à l'abri des traumatismes résultant de l'arrachage accidentel du poil.

A la fin du stade télogène, lors de la régression partielle du follicule, la papille pileux remonte et vient au contact de la base de l'isthme pileux. L'initiation du nouveau cycle pileux se déroule alors selon une séquence de messages rappelant la formation initiale du poil.

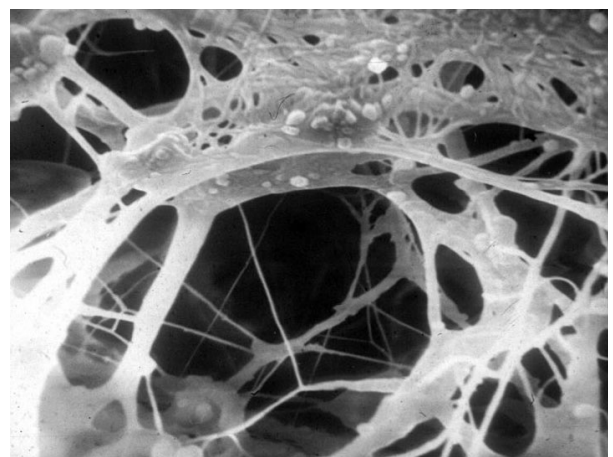


Fig. 4 : Élastose actinique

Les cellules du pool germinatif du poil, activées par la papille, prolifèrent activement pour reformer une structure épithéliale dont la partie profonde enveloppe la papille et la repousse vers le bas. Les cellules épithéliales qui ont enveloppé la papille sont alors stimulées par un second message dermique. Elles reconstituent une nouvelle matrice pileuse, se divisant rapidement et se différenciant pour former une nouvelle hampe pileuse et sa gaine épithéliale interne. Les cellules souches du follicule restent localisées dans la région du bulge et, une fois le cycle pileux réinitialisé et la papille refoulée vers le bas, retrouvent leur cycle de prolifération lent qui leur conserve leur potentiel prolifératif prolongé et minimise les erreurs qui peuvent se produire dans la réplication de l'ADN.

Si certaines cellules de l'isthme pileux peuvent être considérées comme de vraies cellules souches, les cellules de la matrice représenteraient quant à elles des cellules amplificatrices transitoires. Par définition, ces cellules, finalement destinées à subir une différenciation terminale, ont un potentiel prolifératif limité, ce qui se termine à la phase catagène. Dans cette hypothèse, la longueur de la phase anagène dépendrait de propriétés prolifératives intrinsèques des cellules matricielles. De même, c'est le programme génétique des cellules matricielles de chaque follicule qui déterminerait leur différenciation en types cellulaires précis et la synthèse de protéines particulières.

Les mécanismes précis qui contrôlent les cellules souches et la croissance du poil ne sont pas totalement élucidés. De toute évidence, la croissance du poil est avant tout régulée par un programme génétique particulier en fonction de chaque localisation cutanée. Ce programme génétique détermine la durée du cycle, la vitesse de croissance du poil, le type et la qualité du poil formé ainsi que sa sensibilité à divers facteurs dont la nature et l'intensité de l'irradiation lumineuse (9-11).

Glande sébacée

Alors que le débit d'excrétion sébacée et que le nombre de glandes sébacées fonctionnelles diminuent avec l'âge, le volume des acro-infundibulums et de certains lobules tend à augmenter sur les zones chroniquement photoexposées. Il en résulte à l'extrême les lésions de la maladie de Favre et Racouchot ainsi que des hyperplasies sébacées séniles particulièrement présentes sur le visage.

Glandes sudoripares eccrines et apocrines

Les pelotons sudoripares eccrines et apocrines sont localisés profondément dans le derme et dans la partie haute de l'hypoderme. Leurs structures et fonctions ne sont pas influencées directement par la lumière. Les glandes eccrines répondent cependant aux sollicitations neurologiques induites par une élévation de la température corporelle.

RÉFÉRENCES

1. Beissert S, Schwarz T.— Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1999, **4**, 61-64.
2. Misery L.— The neuro-immuno-cutaneous system and ultraviolet radiation. *Photoderm Photoimmunol Photomed*, 2000, **16**, 78-81.
3. Seiffert K, Granstein RD.— Neuropeptides and neuroendocrine hormones in ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *Methods*, 2002, **28**, 97-103
4. Petit L, Piérard GE.— Skin-lightening products revisited. *Int J Cosmet Sci*, 2003, **25**, 169-181.
5. Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A et al.— Production and release of pro-opiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture. Regulation by ultraviolet B. *Biochim Biophys Acta*, 1996, **1313**, 130-138.
6. Wintzen M, Gilchrist BA.— Pro-opiomelanocortin, its derived peptides, and the skin. *J Invest Dermatol*, 1996, **106**, 3-10.
7. Seit S, Zucchi H, Moyak I, et al.— Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation : quantitative and morphological study. *Br J Dermatol*, 2003, **148**, 291-299.
8. Piérard GE, Uhoda I, Piérard-Franchimont C.— From skin microrelief to wrinkles. An area ripe for investigations. *J Cosmet Dermatol*, 2003, **2**, 21-28.
9. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Explorer les secrets du patrimoine cheveux. *Skin*, 2002, **5**, 115-119.
10. Piérard-Franchimont C, Uhoda I, Saint Léger D, Piérard GE.— Androgenic alopecia and stress-induced premature senescence by cumulative ultraviolet light exposure. *Exog Dermatol*, 2002, **1**, 203-206.
11. Piérard-Franchimont C, Petit L, Loussouarn G, Saint Léger D, Piérard GE.— The hair eclipse phenomenon : sharpening the focus on the hair cycle chronobiology. *Int J Cosmet Sci*, 2003, **25**, 295-299.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Quatresooz, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.
E-mail : pascale.quatresooz@chu.ulg.ac.be