

Mémoire pour le

**DIPLOME INTER UNIVERSITAIRE DE
MEDECINE MORPHOLOGIQUE ET ANTI-AGE
IMAGE CORPORELLE ET PREVENTION
DANS LE VIELLISSEMENT**

2013

**Vitamines A, C, E : effets cutanés en médecine
morphologique et anti-âge**

Soutenu publiquement par : **Samuel Chemla**

**Directeurs : Pr Eustase Janky
Dr Lydia Hourì**

Coordination Pédagogique et Scientifique

Pr Yves COHEN - Pr Philippe CAIX - Pr Christian DUBREUIL – Pr Eustase JANKY
Dr Lydia HOURI-REBY- Dr Robert VERGEREAU- Dr Charles VITELLO

Vitamines A, C, E : effets cutanés en médecine morphologique et anti-âge

Résumé

Qu'attendre des vitamines A, C et E en médecine morphologique et anti-âge ? Notre réponse à cette question passe par une revue de la littérature récente, à partir de 2008. Dans une stratégie globale contre le vieillissement cutané, quelle est la place de l'alimentation, des suppléments en vitamines, des applications locales (avec les voies de recherches les plus récentes), de la mésothérapie ?

Mots-clés : anti-oxydants, vitamines A,C,E, micro-émulsions, liposomes, nano-particules, mésolift, mésothérapie, anti-age, applications cutanées, topiques

Ces dernières années, les vitamines A, C et E ont été largement utilisées pour traiter le vieillissement cutané. Que peut-on attendre de ces vitamines en médecine morphologique et anti-âge ? Pour répondre à cette question, nous avons effectué une revue de la littérature récente (à partir de 2008). Elle s'est focalisée sur les effets cutanés de ces trois vitamines.

1. Introduction

Depuis son apparition dans les années 90 aux U.S.A. [8], la médecine morphologique et anti-âge a connu une expansion rapide. Le vieillissement cutané est causé par le processus chronologique inévitable et par des facteurs exogènes. Il semble de plus en plus manifeste que le vieillissement lié à l'âge et celui photo-induit partagent la même chronologie moléculaire et répondent aux mêmes traitements [17, 23]. Parmi les thérapeutiques à la disposition du praticien, les anti-oxydants, et notamment les vitamines A, C et E. Nous avons souhaité faire le point sur la place de ces trois vitamines en médecine morphologique et anti-âge, en nous concentrant sur leurs effets cutanés. Nous aborderons les points suivants : quelle stratégie globale envisager ? Quels sont les effets de chacune des trois vitamines sur la peau ? Qu'attendre des associations des vitamines A, C et E ? Que penser du mésolift ?

2. Méthode

Nos recherches bibliographiques ont été essentiellement conduites sur les bases PubMed (Medline), Embase.com et Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Elles ont été faites à partir de mots-clés, uniques ou couplés. N'ont été retenues que les publications récentes (à partir de 2008). Elles sont pour leur grande majorité en langue anglaise. Nous nous sommes concentrés sur les effets cutanés.

3. Une stratégie globale

Hormis toute action thérapeutique, les bases d'une prévention des effets de l'âge sur la peau sont connues : bonne hygiène de vie, alimentation équilibrée ; évitement du soleil (photo-protection), du tabac et du stress ; sommeil réparateur, exercice physique régulier et tendance à l'optimisme [7]. Dans les soins cutanés, la tendance est d'associer alimentation, suppléments oraux et applications locales. On peut également avoir recours à la mésothérapie.

3.1 La photo-protection

En matière de photo-protection, les écrans solaires – utilisés seuls – n’offrent pas de protection adéquate contre le stress oxydatif induit par les UVA. D’où l’incorporation d’anti-oxydants dans les écrans solaires. Toute la difficulté est de concilier la pénétration des antioxydants et le maintien des filtres UV à la surface cutanée [6].

3.2 Les sources de vitamines A, C, E

Au niveau alimentaire, rappelons quelques notions sur les vitamines A, C et E. La vitamine A (ou rétinol) ne peut pas être synthétisé : elle se trouve à concentrations élevées dans les patates douces, le chou frisé, les carottes, les mangues, les graines de navet, les épinards et la papaye. Le lait écrémé, la margarine et les céréales sont fréquemment enrichis en vitamine A. Les réserves en vitamine A se trouvent à 90 % dans le foie. La vitamine C, ou acide L-ascorbique, ne peut pas non plus être synthétisée (chez l’homme). Nombre de chercheurs estiment que ses sources naturelles, comme les légumes ou les agrumes, sont la meilleure méthode pour restaurer les réserves. Pour d’autres, les fruits peu mûrs actuellement proposés sont déficients en vitamine C, d’où l’importance d’une supplémentation en vitamine C synthétique. Quant à la vitamine E, ses stocks sont maintenus grâce à la consommation de légumes, d’huiles, de graines, de maïs, de soja, de farine de froment, de margarine, de noisettes, de quelques viandes et produits laitiers [9].

3.3 La supplémentation vitaminique

Pour obtenir une peau saine, les compléments alimentaires (dont les vitamines et d’autres anti-oxydants) sont habituellement couplés aux applications locales [9]. L’emploi de compléments alimentaires augmente avec l’âge (la moitié des personnes âgées utilise une supplémentation vitaminique). Mais l’apport d’anti-oxydants n’est pas sans danger : la littérature sur les bénéfices et inconvénients de leur supplémentation est très contradictoire [18]. Une méta-analyse s’est penchée sur les effets des suppléments d’anti-oxydants sur la mortalité (prévention en double-aveugle). Le bêta-carotène, la vitamine A, la vitamine E ont tous causé une augmentation de la mortalité d’environ 5 %. Autant dire que cela pose question pour les patients qui utilisent des doses excessives de compléments vitaminés [19]. De surcroît, il est difficile de réaliser des études cliniques examinant l’apport de vitamines alimentaires sur le vieillissement : trop de facteurs sont impliqués. Deux travaux ont montré l’avantage d’une supplémentation orale vitaminique, mais ils souffrent de trois biais : d’une part, ils ont été conduits sur des populations trop restreintes (29 et 18 sujets) ; d’autre part, les formulations contiennent de nombreux ingrédients ; enfin, aucune des deux études n’examine les différences de modes de vie entre le groupe traité et celui sous placebo [23].

4. Les applications locales de vitamines

Les vitamines A, C et E peuvent aussi être utilisées en application locale. Elles constituent l’un des réseaux de défense de la peau humaine. Les autres anti-oxydants sont les enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase, etc.), les caroténoïdes et d’autres substances (flavonoïdes, mélanine, acide lipoïque, sélénium, co-enzyme Q, etc.). Ces multiples anti-oxydants agissent de manière synergique : en neutralisant les radicaux libres, ils se protègent les uns les autres d’une destruction directe. Les anti-oxydants sont beaucoup plus efficaces quand ils sont combinés [13, 15]. Ces dernières années, on a observé un intérêt croissant dans l’utilisation locale des vitamines A, C et E pour combattre le vieillissement cutané. Elles agissent comme des cosméceutiques : leur application induit des changements cutanés, elle apporte autant de sécurité qu’un cosmétique, sans être un médicament [1, 17]. Nous examinerons les effets locaux de chacune des trois vitamines, leurs associations et quelques nouvelles stratégies pour les apporter au niveau cutané.

4.1 Effets locaux des vitamines A, C et E

Si les apports accrus de vitamines par voie orale restent controversés, leurs applications locales semblent prometteuses.

4.1.1 La vitamine A

Le rétinol et ses dérivés sont efficaces dans le traitement du photo-vieillessement. La Food and Drug Administration a approuvé l'usage de crèmes à la trétinoïne (0,02 et 0,05 %) et à au tazarotène (0,1 %) dans l'indication suivante : les ridules, la rugosité de la peau, la pigmentation mouchetée, causés par l'âge (et l'exposition au soleil). Trois études cliniques étendues ont conclu à l'efficacité d'une crème à 0,1% de tazarotène pour minimiser les ridules et la pigmentation mouchetée. Un des travaux a montré que des concentrations de tazarotène à 0,025 % et 0,01 % sont moins actives que la trétinoïne à 0,05 %. Une autre étude a prouvé l'efficacité du rétinol à 0,4 % dans le vieillissement intrinsèque (application sur le haut du bras). Mais l'un des freins à l'usage des rétinoïdes locaux reste la fréquence des effets secondaires : irritations cutanées, rougeurs, peau qui pèle... [23]. Ces effets secondaires semblent disparaître lorsque l'on diminue la concentration : une étude en double-aveugle a été menée avec une lotion de rétinol à 0,1 %. Appliquée neuf mois, elle n'a pas provoqué d'irritation significative. Et le bénéfice a été net sur les rides sous les yeux, les ridules et la régularité du teint [5].

4.1.2 La vitamine C

La vitamine C est l'antioxydant majeur – et le seul essentiel – dans le compartiment aqueux de la cellule. Ses applications locales augmentent de manière significative sa concentration cutanée. Des études ont prouvé le potentiel anti-âge des applications locales de vitamine C. Elles réduisent les rides et améliorent l'apparence de la peau âgée [13, 20]. Malheureusement, ces travaux ont été menés sur un nombre trop réduit de patients : entre 10 et 20. Bien que leurs résultats soient encourageants, leur validation passe par un nombre plus important de sujets, et par l'apport de preuves histologiques. Par ailleurs, les applications locales de vitamine C se sont souvent montrées décevantes pour différentes raisons : l'acide L-ascorbique est instable dans ses formulations et l'on ignore quelle proportion reste sur la peau après son application ; son oxydation est rapide, ce qui le rend inactif ; les produits ne pénètrent pas la couche cornée [11]. Quant à ses dérivés plus stables (largement présents dans les cosméceutiques), leur usage n'a pas encore été validé par des études contrôlées [23].

4.1.3 La vitamine E

La vitamine E constitue la première ligne de défense contre la peroxydation des lipides. Elle est incorporée dans de nombreuses préparations topiques : leur efficacité dépend de sa pénétration, de son métabolisme, de sa biodisponibilité, de sa concentration et de sa métabolisation [3]. La vitamine E diminue les rides et ridules induites par le photo-vieillessement. Excellent humidificateur de la peau, elle augmente sa douceur et sa souplesse. Dernier point positif, elle ne provoque que rarement des irritations cutanées ou des réactions allergiques [11]. Les données scientifiques manquent pour savoir quelle forme de vitamine E aurait la meilleure pénétration et la meilleure bio-disponibilité. Tout au plus, sait-on que les formulations à 0,2 % d'alpha-tocophérol augmentent le niveau de vitamine E dans la couche cornée [23]. Autant dire que l'usage local de vitamine E attend des études complémentaires [9, 21, 22].

4.2 Les associations de vitamines

Pour offrir une protection maximale contre les radicaux libres, les anti-oxydants ne doivent pas être vus comme des entités individuelles, mais comme des composés à utiliser de manière synergique. Les vitamines E et C, même si elles occupent des compartiments différents de la cellule, agissent de manière synergique. La vitamine C – principalement

localisée dans le cytoplasme – renforce l'efficacité protectrice de la vitamine E, localisée elle dans les membranes cellulaires [11].

4.2.1 Dérivés estérifiés et liposolubles

En application locale, les dérivés estérifiés des vitamines A, C et E se montrent plus stables : rétinyl palmitate, ascorbyl tétraisopalmitate, tocophéryl acétate. Cependant, même dans leur forme estérifiée, les formulations vitaminiques peuvent présenter une demi-vie insuffisante [12].

4.2.2 Formulations combinées

C'est dire l'intérêt de formulations combinées contenant les dérivés liposolubles des vitamines A, C et E. Une étude a évalué la stabilité physique et chimique d'une formulation contenant 1 % de rétinyl palmitate, ascorbyl tétraisopalmitate, tocophéryl acétate... seuls ou combinés. Lorsque les formulations associent des dérivés vitaminés, leur dégradation est nettement ralentie, la demi-vie allant jusqu'à doubler. Il apparaît souhaitable de combiner la vitamine E à des anti-oxydants qui la recyclent, comme la vitamine C. Donc d'apporter conjointement vitamine C et vitamine E [12].

4.3 De nouvelles stratégies

Compte tenu des difficultés physico-chimiques ou biopharmaceutiques, différentes stratégies ont été mises en place pour apporter à la peau des vitamines anti-oxydantes. Les deux principales approches sont les modifications chimiques et les nouvelles voies pharmacologiques [11].

4.3.1 Modifications chimiques

De nombreuses modifications des molécules ont été tentées. Elles visent à obtenir des dérivés plus stables, augmenter leur solubilité, prolonger leur demi-vie in vivo, les protéger de la dégradation / de l'inactivation par le tractus gastro-intestinal.

4.3.1.1) Dérivés de la vit. C

Des modifications chimiques de la vitamine C ont conduit à des formes plus stables, telles que des esters ou des sels de phosphate. L'ascorbyl palmitate est plus stable, mais encore insuffisamment. Mais la formulation seule ne contribue que peu à la stabilité du produit. Ont été également proposés des sels de l'acide ascorbique : ce sont parmi ses dérivés les plus stables. Leur efficacité s'accroît lorsqu'ils sont incorporés dans des micro-émulsions.

4.3.1.2) Dérivés de la vit. E

En ce qui concerne la vitamine E, ses esters d'acétate et de succinate acide sont utilisés communément pour leur haute stabilité. De nouvelles molécules de synthèse sont à l'étude, comme l'alpha – tocophérol glucoside et des esters de l'alpha – tocophérol.

4.3.2 De nouvelles voies d'administration

L'acide L-ascorbique est intrinsèquement instable et la vitamine E susceptible de photo-dégradation. La recherche s'est donc orientée vers de nouvelles formulations : micro-émulsions, liposomes et "somes", nanoparticules...

4.3.2.1) Les micro-émulsions

Les micro-émulsions sont des dispersions claires, thermodynamiquement stables. Elles sont composées d'eau, du huile et de surfactant. Leur structure spécifique leur permet de véhiculer – dans le même système – la vitamine E lipophile et la vitamine C hydrophile. Précieux avantage, lorsque l'on sait qu'il est souhaitable de combiner au moins deux anti-oxydants. L'action locale est améliorée par l'ajout d'un épaississant approprié, tel que la silice colloïdale [12].

4.3.2.2) Les liposomes et autres "somes"

Les liposomes et niosomes sont définis comme des sphères concentriques de doubles couches de lipides séparées par de l'eau. Les liposomes sont formés de manière prédominante par des phospholipides, alors que les niosomes sont préparés à partir de surfactants non

ioniques. Autre formulation, les transfersomes, vésicules élastiques hautement déformables : elles pénètrent des pores bien plus petits que leur propre taille. Les transfersomes augmentent la photo-stabilité de l'alpha-tocophérol et multiplient par quatre son dépôt cutané [12].

4.3.2.3) Les nano-particules lipidiques

Les nano-particules lipidiques sont des systèmes colloïdaux. Il s'agit de particules lipidiques sphériques et solides, dont la taille va de 20 à 1.000 nm. Les nano-particules solides et lipidiques permettent l'incorporation de rétinol et de vitamine E [12].

4.3.2.4) D'autres pistes

D'autres pistes galéniques facilitent la pénétration locale : par exemple, les émulsions multiples et l'encapsulation de molécules lipophiles [12]. Ou bien l'acide férulique couplé aux vitamines C et E, pour stabiliser et augmenter leurs effets anti-oxydants. Il est également possible de recourir à un piègeur d'électrons, telle que la phenyl-butyl-nitronne : elle est supposée travailler de manière synergique avec les vitamines C et E [13].

5. La mésothérapie, le mésolift

Ultime technique en médecine morphologique et anti-âge, la mésothérapie (ou bio-réjuvenation, bio-revitalisation, mésolift). Elle consiste en l'injection dans le derme de très petites quantités de produits (biocompatibles et biodégradables) [4]. Dans la littérature anglo-saxonne, elle est largement controversée [2]. On notera que la société américaine des chirurgiens plasticiens n'a pas approuvé l'usage de la mésothérapie, quelle qu'en soit l'indication. Elle a recommandé que des travaux complémentaires soient menés sur son efficacité et son innocuité [10]. Il est clair que les études cliniques sur un grand nombre de cas, versus placebo, font défaut [4]. Dans notre pays, la mésothérapie anti-âge est largement utilisée. En complément de l'application quotidienne d'un écran solaire et d'une absence de tabagisme, le mésolift aide à maintenir une peau globalement ferme et lumineuse [14].

5.1 Des techniques variables

Les injections peuvent être manuelles ou non. Sur le plan manuel, il peut s'agir d'intra-épidermique (ou nappage), d'intradermique superficielle (ou point par point), d'intradermique profonde, d'injection rétro-traçante. Les autres techniques sont notamment les pistolets électroniques, les injecteurs mécaniques, les micro-canules et les cylindres. Le choix du protocole dépend de la technique utilisée, des produits injectés, du degré de déshydratation de la peau et de l'âge du patient [4]. La bio-revitalisation utilise un produit, ou une combinaison de produits, sous la forme de micro-gouttelettes : acide hyaluronique, vitamines (A, C, D, E), oligoéléments, anti-oxydants. Chaque médecin emploie son propre cocktail. Les complexes de vitamines aident à l'activation des différents métabolismes biologiques de la peau et à une restructuration du tissu cutané. Il s'agit d'une bio-revitalisation à action immédiate (coup d'éclat) et à effet prolongé (lorsque les séances sont répétées). On peut appliquer ce traitement sur les joues et l'ovale du visage, la région périorbitaire (pattes d'oie et pommettes), les paupières inférieures (en restant très superficiel), le cou et le décolleté. Ce traitement mérite d'être renouvelé, car il est efficace à court terme (luminosité du teint) et à long terme (ridules, texture cutanée) [16].

5.2 Avantages-inconvénients, effets secondaires

Les avantages de la mésothérapie sont multiples : c'est une technique ambulatoire, de réalisation facile, peu douloureuse. Ses résultats sont immédiats, sans éviction sociale. Renouvelable à la demande, elle offre une bonne prévention du vieillissement modéré. Les inconvénients sont peu nombreux : la mésothérapie n'est pas adaptée au vieillissement sévère ; le coût des produits est élevé ; les patients sous anticoagulants doivent

être prévenus du risque d'hématomes ou de saignements [4]. Les effets secondaires, sont minimales : papules et rougeurs disparaissent en quelques heures, d'où une réintégration socioprofessionnelle le jour même. S'il y a des micro-croûtes ou des petits bleus, ils s'effacent en quelques jours [16].

6. Conclusion

À l'issue de cette revue de la littérature récente, les vitamines A, C et E ont une place indéniable en médecine morphologique et anti-âge. Elles s'intègrent dans une stratégie globale. Toutefois, un certain nombre de questions restent posées : Quel est l'intérêt d'une supplémentation vitaminique orale, et à quelle dose ? Quel est l'impact de l'alimentation dans la lutte contre le vieillissement ? Quel est le rôle individuel de chaque vitamine, par voie orale et locale ? Comment augmenter leur bio-disponibilité ? Comment améliorer les synergies entre les vitamines, et aussi entre les vitamines et les autres anti-oxydants ? Les réponses à ces interrogations seront fournies par des études sur une large échelle, en double aveugle contre placebo.

-

Abstract

What can we expect from Vitamins A, C, E in anti-aging medicine? To answer this question, we did a survey of references beyond 2008. In a global anti-aging strategy, what place should be given to nutrition, vitaminic supplementation, topical applications (with the most recent research clues) and mesotherapy?

Références bibliographiques

1. Anunciato TP, da Rocha Filho PA. Carotenoids and polyphenols in nutricosmetics, nutraceuticals, and cosmeceuticals. *J Cosmet Dermatol*. 2012 Mar;11(1):51-4.
2. Atiyeh BS, Ibrahim AE, Dibo SA. Cosmetic mesotherapy: between scientific evidence, science fiction, and lucrative business. *Aesthetic Plast Surg*. 2008 Nov;32(6):842-9.
3. Auffret N., Antiradicalaires topiques. *EMC, Cosmétologie et Dermatologie esthétique*. 2009, 50-160-C-14.
4. Béchaux S., Mésothérapie et vieillissement, *EMC, Cosmétologie et Dermatologie esthétique*. 2012, 50-330-B-20.
5. Bellemère G, Stamatas GN, Bruère V, Bertin C, Issachar N, Oddos T. Antiaging action of retinol: from molecular to clinical. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(4):200-9.
6. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):1013-24.
7. Cohen-Letessier A. Actualités cosmétiques dans le vieillissement cutané. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135:S211-4.
8. De Jaeger C. Médecine anti-âge, médecine esthétique, médecine morphologique et anti-âge, médecine et physiologie de la longévité, *Méd & Longévité*, 2010, 2:1-3.
9. Draelos ZD. Nutrition and enhancing youthful-appearing skin. *Clin Dermatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):400-8.
10. El-Domyati M, El-Ammawi TS, Moawad O, El-Fakahany H, Medhat W, Mahoney MG, Uitto J. Efficacy of mesotherapy in facial rejuvenation: a histological and immunohistochemical evaluation. *Int J Dermatol*. 2012 Aug;51(8):913-9.
11. Gašperlin M, Gosenca M. Main approaches for delivering antioxidant vitamins through the skin to prevent skin ageing. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011 Jul;8(7):905-19.
12. Gianeti MD, Gaspar LR, Camargo FB Jr, Campos PM. Benefits of combinations of vitamin A, C and E derivatives in the stability of cosmetic formulations. *Molecules*. 2012 Feb 22;17(2):2219-30.
13. Graf J. Antioxidants and skin care: the essentials. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Jan;125(1):378-83.
14. Iorizzo M, De Padova MP, Tosti A. Biorejuvenation: theory and practice. *Clin Dermatol*. 2008 Mar-Apr;26(2):177-81.
15. Lademann J, Patzelt A, Schanzer S, Richter H, Meinke MC, Sterry W, Zastrow L, Doucet O, Vergou T, Darvin ME. Uptake of antioxidants by natural nutrition and supplementation: pros and cons from the dermatological point of view. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(5):269-73.
16. Latouche X. La Médecine Esthétique (« Belles, beaux sans bistouri ! »), Ed. Hachette (Paris), 2009.
17. Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol*. 2009 Sep-Oct;27(5):469-74.
18. Obrenovich ME, Nair NG, Beyaz A, Aliev G, Reddy VP. The role of polyphenolic antioxidants in health, disease, and aging. *Rejuvenation Res*. 2010 Dec;13(6):631-43.
19. Skully R, Saleh AS. Aging and the effects of vitamins and supplements. *Clin Geriatr Med*. 2011 Nov;27(4):591-607.
20. Stamford NP. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *J Cosmet Dermatol*. 2012 Dec;11(4):310-7.
21. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol*. 2011 Jan-Feb;29(1):3-14.
22. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Hormonal therapy of intrinsic aging. *Rejuvenation Res*. 2012 Jun;15(3):302-12.

23. Zussman J, Ahdout J, Kim J. Vitamins and photoaging: do scientific data support their use? *J Am Acad Dermatol.* 2010 Sep;63(3):507-25