

KERATIN

actualités en recherche dermatologique
N° 13 - 2007

Utilisation thérapeutique
de la radiofréquence

Cellules souches de l'épiderme

Utilisation de l'Imagerie
par Résonance Magnétique (IRM)
en dermatologie

21^e Congrès Mondial de Dermatologie

Toulouse

Buenos Aires

ÉDITIONS
Privat



Platinum Sponsor



N° 13 - OCTOBRE 2007

Directeur de publication :

J. Fabre

Rédacteur en chef :

A. M. Schmitt

Rédacteur en chef adjoint :

D. Wallach

Secrétaire de rédaction :

A. Couffignals

*Centre de Recherche
sur la Peau Pierre Fabre*

2, rue Viguerie

B.P. 3071

31025 Toulouse CEDEX 3 France

Tél. : + 33 5 62 48 85 00

Fax. : + 33 5 62 48 85 45

E-mail : anne.couffignals@pierre-fabre.com

Comité scientifique

N. Basset-Seguin (Paris)

E. Delaporte (Lille)

D. Dhouailly (Grenoble)

MT. Leccia (Grenoble)

M. Lecha (Barcelone)

J. Mazereeuw (Toulouse)

L. Misery (Brest)

JM. Naeyaert (Gent)

JF. Nicolas (Lyon)

JH. Saurat (Genève)

D. Schmitt (Lyon)

G. Serre (Toulouse)

N. Stavrianeas (Athènes)

A. Taieb (Bordeaux)

Sommaire

Articles scientifiques

Utilisation thérapeutique de la radiofréquence

A. Filippo, P. Notaroberto

p. 6

Cellules souches de l'épiderme

P. Cambiaso, R. Galimberti, P. Argibay

p. 8

Utilisation de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)
en dermatologie

D. Gensanne

p. 16

Edito

Keratin, journal d'« Actualités sur la Recherche en Dermatologie » est une revue réalisée par le Centre de Recherche sur la Peau des Laboratoires Pierre Fabre Dermocosmétique.

Ce Centre de Recherche situé à l'Hôtel Dieu St Jacques à Toulouse repose sur un fonctionnement original. Issu du rapprochement entre l'industrie, les Hôpitaux et l'Université, il développe outre son activité propre - Recherche et Exploration de la Peau - un partenariat avec les organismes de recherche privés et publics.

C'est donc tout naturellement que des experts dans le domaine de la peau proposent un article dans leurs domaines d'intérêt. Qu'ils en soient ici remerciés.

Pour ce numéro spécial Congrès Mondial, nous avons sélectionné des articles venant de 3 pays différents et traitant chacun d'un domaine d'actualité.

Le Professeur Galimberti, Chef du service de l'Hôpital Italien de Buenos Aires, Directeur de l'unité de dermatologie expérimentale et Président de l'organisation de ce congrès mondial nous propose un article sur les cellules souches de l'épiderme.

L'identification, la caractérisation, la plasticité et le potentiel de ces cellules offre des perspectives thérapeutiques passionnantes dans plusieurs axes de recherche en dermatologie comme les brûlures, atrophies cutanées, anomalies congénitales ou acquises des follicules pileux...

Le deuxième article nous est proposé par le Dr Alexandre Filippo, directeur du département laser de la société brésilienne de dermatologie. Si l'utilisation des lasers occupe une part de plus en plus grande dans la pratique quotidienne des dermatologues, l'auteur a choisi ici de s'intéresser à une technique plus récente pour la prise en charge des phénomènes de relâchement cutané: la radiofréquence.

Enfin le dernier article s'intéresse à l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en dermatologie.

L'imagerie médicale est certainement un des domaines qui a le plus progressé ces vingt dernières années.

C'est pour nous un outil de mesure de la peau utilisable dans des protocoles de recherche et des essais thérapeutiques. Le Dr David Gensanne du laboratoire de chimie bioinorganique de l'Université de Toulouse nous présente les dernières avancées en terme d'IRM cutanée et de son intérêt pour l'exploration de derme et de l'hypoderme.

Vous en souhaitant une bonne lecture.

Utilisation thérapeutique de la radiofréquence

A. FILIPPO, P. NOTAROBERTO

(Rio de Janeiro - Brésil)

Résumé

L'utilisation thérapeutique de la radiofréquence (RF) a débuté au cours des années 20 quand l'électrocautérisation fut introduite par Bovie et Gusting. En 1950, les neurochirurgiens utilisaient la RF pour effectuer, en intraopératoire et de façon précise, des lésions localisées du système nerveux central. L'ablation de nodules par RF est reconnue depuis les années 60 comme étant une technique efficace et sans risque pour traiter des arythmies cardiaques induites par un foyer nodulaire ectopique. La technologie de la RF est à présent utilisée dans de nombreux domaines médicaux, principalement pour la cautérisation ou l'ablation.

Un appareil de RF non-invasif et non-ablatif a récemment été utilisé en dermatologie pour traiter des relâchements cutanés du visage et du corps, pour réduire masses grasses localisées, cellulite et cicatrices d'acné, en chauffant le derme profond et les tissus sous-cutanés.

Le but de cette étude est de résumer la littérature actuelle portant sur l'utilisation de la radiofréquence pour le traitement du relâchement cutané facial et corporel, la réduction des masses grasses localisées, de la cellulite et des cicatrices d'acné.

Introduction

Jusqu'à présent le seul moyen de traiter de façon efficace et à long terme le relâchement tissulaire au niveau de la face, était la chirurgie par blépharoplastie ou rhytidectomie. Les rides étaient auparavant traitées par ablation au dioxyde de carbone et par laser erbium. Bien

que les lasers soient efficaces, le temps de récupération était très long. De plus, les lasers de lissage et la chirurgie plastique sont souvent associés à des risques accrus d'infections, de dyschromie, de saignement et de cicatrices.¹

Les méthodes non-ablatives récemment introduites pour le traitement de rides comprennent les lasers pulsés, le laser YAG (yttrium - aluminium - garnet) ainsi que les sources de lumière intense pulsé (IPL) qui sont efficaces et évitent les risques associés et un temps de récupération trop long comme c'est le cas pour les procédures chirurgicales ablatives. Cependant, les thérapies non-ablatives nécessitent des traitements multiples et apportent des améliorations faibles ou modérées.¹

La radiofréquence (RF) est couramment utilisée dans de nombreux domaines de la médecine pour la cautérisation et l'ablation et ce depuis le début du siècle. En Novembre 2002, un nouvel appareil basé sur les principes de la radiofréquence non-ablative a été introduit pour retendre la peau du visage. La FDA a donné son approbation pour que cet appareil soit utilisé pour le traitement des rides et ridules dans la région périorbitale ainsi que pour le relâchement cutané du visage et du cou. Cet appareil produit de la chaleur qui va se répendre de façon uniforme au niveau du derme et va retendre la peau.²⁻⁷

Développement

Les sources de lumière (IPL et lasers) induisent un réchauffement des tissus basé sur l'absorption par la cible de différentes longueurs d'onde (chromophore).

Ce principe décrit par Anderson et Parrish en 1983, est appelé photothermolysé sélective.⁸ Contrairement aux lasers, un système de RF non-ablatif produit une chaleur uniforme volumétrique qui est générée par la résistance naturelle des tissus (Impédance) au mouvement des électrons dans un champ de RF.^{2,9,10}

Le mécanisme d'action de la RF est fondé sur la loi physique de Ohm ($Energie = I^2 \cdot Z \cdot t$) qui dit que l'impédance Z (ohms) aux électrons crée une chaleur qui dépend de la quantité de courant I (amps) et de la durée t (secondes). L'énergie est mesurée en joules.¹⁰

Les appareils de RF de première génération (Therma-cool TC™ de Thermage® Inc.) sont composés d'un signal de RF en courant alternatif de 6-megahertz qui atteint la peau à travers une pointe jetable équipée d'un mécanisme de refroidissement cryogénique et de capteurs. Un ordinateur interne enregistre la température de la peau, la force appliquée et l'impédance pour produire une énergie suffisante afin d'obtenir le résultat voulu. Ce dernier peut également suspendre le traitement si un des paramètres préprogrammés se dérègle.^{2, 9, 10} Le degré et la profondeur (jusqu'à 5-6 mm¹¹) de chauffage dépendent de la taille de la pointe de traitement et de la quantité d'énergie délivrée. 2, 9, 10 L'application locale ou l'injection de produits anesthésiants ou de sédation sont parfois nécessaires afin de réduire la douleur induite par le traitement.^{9, 12} En comparant les résultats obtenus avec ou sans anesthésie, on constate que l'utilisation de ces produits n'affecte en aucun cas l'efficacité finale du traitement.¹² Un nouvel appareil de RFA (Accent™ de Alma Lasers®) produit de l'énergie en radiofréquence contrôlée grâce à des manettes unipolaires et bipolaires pour une pénétration respectivement profonde (jusqu'à 20 mm) et superficielle (2-4mm) du champ de RF (*données du constructeur*). En revanche, il ne possède pas de système de refroidissement et la pointe n'est pas jetable.

Le mécanisme qui permet de retendre les tissus demeure mal compris. Le système volumétrique de la RF permet de chauffer entre 65 et 75°, température à laquelle le collagène se dénature.⁷ Les signes cliniques peuvent résulter d'un double effet. Des modifications primaires sont observées immédiatement ou quelques minutes après le traitement et sont dues aux perturbations des liaisons hydrogène sous l'effet de la chaleur, ce qui change la structure en triple hélice de la molécule de collagène et provoque la contraction de cette dernière. La modification secondaire est due à la réponse de cicatrisation qui est caractérisée par une contraction plus progressive du collagène et par la néocollagénèse (remodelage du tissu) qui s'étale sur plusieurs (2-6) mois.^{2, 10}

Le chauffage en profondeur, induit par la pointe unipolaire, stimule la circulation sanguine locale (vasodilatation et hyperémie) et le drainage des dépôts graisseux vers le système lymphatique, tout en dégradant les acides gras et en provoquant l'apoptose thermo-induite des cellules adipeuses (*données du constructeur*).

D'autre part, lorsqu'une quantité excessive d'énergie pénètre la peau, de nombreuses complications cliniques peuvent être observées, notamment une atrophie ou la formation de cicatrices, qui sont liées à une

mort cellulaire thermo-dépendante.⁷ L'innocuité de ces nouvelles techniques dans le cas de patients équipés d'implants cardiaques électroniques n'a pas encore été évaluée. Les fabricants de ces appareils cardiaques n'ont pas encore publié de recommandations pour l'utilisation de ces nouvelles technologies chez des patients implantés.¹³

Une nouvelle méthode pour stimuler le renouvellement cutané en utilisant la synergie électro-optique a récemment été introduite et consiste à combiner l'énergie optique intense pulsée et l'énergie bipolaire RF en une seule impulsion (Aurora SR, Syneron®).^{11, 14} Il n'existe aucune donnée pour confirmer l'hypothèse que cette méthode soit plus efficace que la RF ou que des sources de lumière utilisées seules.

Résultats de l'étude

En 2003, Ruiz-Esparza a publié une étude dans laquelle 14 des 15 patients traités pour un lissage de la peau du visage par une séance de RF ont constaté une amélioration esthétique satisfaisante.⁵ Narins a observé que 18 des 20 patients traités ont remarqué une amélioration mais que celle-ci était progressive sur une période allant jusqu'à 4 mois dans la plupart des cas.² Hsu a traité 16 patients pour retendre le bas du visage et le cou et a obtenu des résultats insatisfaisants chez 11 patients. La conclusion fut que le faible taux d'amélioration était dû à la faible quantité d'énergie par impulsion et au nombre d'impulsion par site.¹⁵

Plusieurs cas d'acné vulgaire ont aussi été traités par RF avec d'excellents résultats dans 82 % et une réponse modérée dans 9 % des 22 patients âgés de 16 à 28 ans, et ceci grâce à la diminution du volume des glandes sébacées quelques semaines après le traitement.¹⁶

Le traitement par RF des plis nasolabiaux, des bajoues et des lignes de marionnette a été décrit pour la première fois par Jacobs qui a observé une amélioration visible chez 17 des 24 patients traités, 1 à 3 mois après une seule séance. Dans une étude multicentrique incluant 86 patients, le traitement par RF a apporté une amélioration clinique modérée du relâchement de la peau périorbitale avec un réhaussement du sourcil chez 80% de patients.¹⁸

Des évaluations histologiques et structurales menées en 2004, confirment l'hypothèse que la contraction des fibrilles de collagène a lieu immédiatement après le traitement provoquant la contraction tissulaire et la formation de lésions thermo-induites qui vont stimuler la production de collagène.¹⁹

En 2004, Ruiz-Esparza a montré que la RF était une méthode sûre et efficace pour traiter le relâchement cutané au niveau des paupières inférieures.⁴ Alster a observé une amélioration significative du relâchement de la peau de la joue et du cou et ceci d'après un protocole d'indice de satisfaction du patient.¹⁹

Nahm et cols ont publié en 2004, la première étude évaluant les améliorations cliniques grâce à des techniques de mesures pouvant quantifier les modifications.³

Quatre points importants doivent être précisés: (1) les patients avec des types de peau ethnique peuvent être traités sans risque²⁰, (2) une fluence plus élevée

engendre des résultats plus reproductibles, (3) le nombre de traitement est corrélé à l'amélioration clinique, (4) plus le patient est jeune plus le traitement sera efficace.

Conclusion

La radiofréquence (RF) est une solution alternative non-ablative et non-invasive pour traiter le relâchement tissulaire du visage et du cou. De plus, il peut être utilisé pour réduire les cicatrices d'acné distendues ainsi que les lésions acnéiques actives.

Bien que cette technique n'améliore pas le relâchement comme le fait la chirurgie plastique, elle a l'avantage d'éviter des longues périodes de récupération ainsi que les complications éventuelles liées à la chirurgie. Les points positifs associés à l'utilisation de la RF pour des applications dermatologiques sont: l'absence de douleurs associées, des effets secondaires rares et un temps de récupération très court.

Des études plus poussées randomisées en double aveugle sont nécessaires pour valider les observations obtenues sur des petites séries et pour encourager l'utilisation de cette technique pour des applications dermatologiques, notamment dans le traitement du relâchement cutané du corps, et dans la réduction des masses grasses localisées et de la cellulite.

Bibliographie

- 1 - Fisher GH, Jacobson LG, Bernstein LJ, Kim KH, Geronemus RG. Nonablative Radiofrequency Treatment of Facial Laxity. *Dermatol Surg* 2005; 31:1237-1241.
- 2 - Finzi E, Spangler A. Multipass Vector (M-pave) Technique with nonablative Radiofrequency to treat Facial and Neck Laxity. *Dermatol Surg* 2005; 31:916-922.
- 3 - Narins DJ, Narins RS. Non-surgical Radiofrequency Facelift. *J Drugs Dermatol* 2003; 2(5):495-500.
- 4 - Nahm WK, Su TT, Rotunda AM, Moy RL. Objective changes in Brow Position, Superior Palpebral Crease, Peak Angle of the Eyebrow, and Jowl Surface Area after Volumetric Radiofrequency Treatments to Half of the Face. *Dermatol Surg* 2004; 30:922-928.
- 5 - Ruiz-Esparza J. Noninvasive Lower Eyelid Blepharoplasty: a New Technique Using Nonablative Radiofrequency on Periorbital Skin. *Dermatol Surg* 2004; 30:125-129.
- 6 - Ruiz-Esparza J, Gomez JB. The Medical Face Lift: A Noninvasive, Nonsurgical Approach to Tissue Tightening in Facial Skin Using Nonablative Radiofrequency. *Dermatol Surg* 2003; 29:325-332.
- 7 - Hsu TS, Kaminer MS. The Use of Nonablative Radiofrequency Technology to Tighten the lower face and neck. *Semin Cutan Med Surg* 2003; 22:115-123.
- 8 - Anderson RR, Parrish JA. Selective Photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983;220:524-527.
- 9 - Samuel A. Energy delivery Devices for Cutaneous Remodeling. *Arch Dermatol* 2003;139:1351-1360.
- 10 - Jacob CI, Kaminer MS. Skin Tightening with Radiofrequency. *Lasers and Lights*
- 11 - Sadick NS. Combination Radiofrequency and Light Energies: Electro-optical Synergy Technology in Esthetic Medicine. *Dermatol Surg* 2005; 31:1211-1217.
- 12 - Kusschikata N, Negishi K, Tezuka Y, Takeushi K, Wakamatsu S. Is Topical Anesthesia Useful in Noninvasive Skin Tightening Using Radiofrequency? *Dermatol Surg* 2005;31:526-533.
- 13 - Yu SS, Whitney DT, Grekin RC. Cardiac Devices and Electromagnetic Interference Revisited: New Radiofrequency Technologies and Implications for Dermatologic Surgery. *Dermatol Surg* 2005;31:932-940.
- 14 - Sadick NS, Alexiades-Armenakas, Bitter Jr P, Hruza G, Mulholland S. Enhanced Full-Face Skin Rejuvenation Using Synchronous Intense Optical and Conducted Bipolar Radiofrequency Energy (ELOS): Introducing Selective Radiophotothermolysis. *J Drugs Dermatol* 2005;4(2):181-186.
- 15 - Hsu TS, Kaminer MS. The Use of Nonablative Radiofrequency Technology to Tighten the Lower Face and Neck. *Semin Cut Med and Surg* 2003; 22(2):115-123.
- 16 - Ruiz-Esparza J, Gomez JB. Nonablative Radiofrequency for Active Acne Vulgaris: The Use of Deep Dermal Heat in The Treatment of Moderate to Severe Active Acne Vulgaris (Thermotherapy): A report of 22 Patients. *Dermatol Surg* 2003; 29:333-339.
- 17 - Jacobson LGS. Treatment of Nasolabial Folds and Jowls with a Noninvasive Radiofrequency Device. *Arch Dermatol* 2003;139(oct):1371-1372.
- 18 - Fitzpatrick R, Geronemus R, Goldberg D et al. Multicenter Study of Noninvasive Radiofrequency for periorbital skin Tightening. *Lasers Surg Med* 2003; 33:232-242.
- 19 - Zelickson BD et cols. Histological and Ultrastructural Evaluation of the Effects of a Radiofrequency-Based Nonablative Dermal Remodeling Device. *Arch Dermatol* 2004; 140 (feb):204-209.
- 20 - Alster T, Tanzi E. Improvement of neck and Cheek Laxity With a Nonablative Radiofrequency Device: A lifting Experience. *Dermatol Surg* 2004; 30:503-507.
- 21 - Munavalli GS, Weiss RA, Halder RM. Photoaging and Nonablative Photorejuvenation in Ethnic Skin. *Dermatol Surg* 2005; 31:1250-1261.
- 22 - Shah GM, Kilmer SL. Combined Nonablative Rejuvenation Techniques. *Dermatol Surg* 2005; 31 1206-1210.

Cellules souches de l'épiderme

P. CAMBIASO, R. GALIMBERTI, P. ARGIBAY
(Buenos Aires - Argentine)

Introduction

L'épiderme des mammifères est composé de l'épiderme interfolliculaire et de structures annexes telles que les poils et les glandes sébacées. Le principal type de cellule présent dans l'épiderme est une cellule épithéliale appelée kératinocyte. L'épiderme interfolliculaire est constitué de plusieurs couches de kératinocytes. La couche basale de cellules, fixée à la membrane basale qui la sépare du derme, contient des kératinocytes capables de se diviser et des cellules qui abandonnent cette couche basale pour se différencier tout en se déplaçant vers la superficie de la peau. Il résulte de

cette différenciation une cellule anuclée, fortement spécialisée, appelée squame, emplies de protéines insolubles (telles que les kératines).

L'épiderme constitue un tissu dynamique qui se renouvelle constamment, dans un délai de 7 jours pour une souris et de 60 jours pour un être humain.

Cellules souches de l'épiderme

Les cellules souches sont définies comme des cellules capables de se reproduire à l'état indifférencié et pour une durée prolongée ou indéterminée ; à cela s'ajoute la propriété de se différencier en se transformant en plusieurs types de cellules dotées de fonctions bien définies.¹

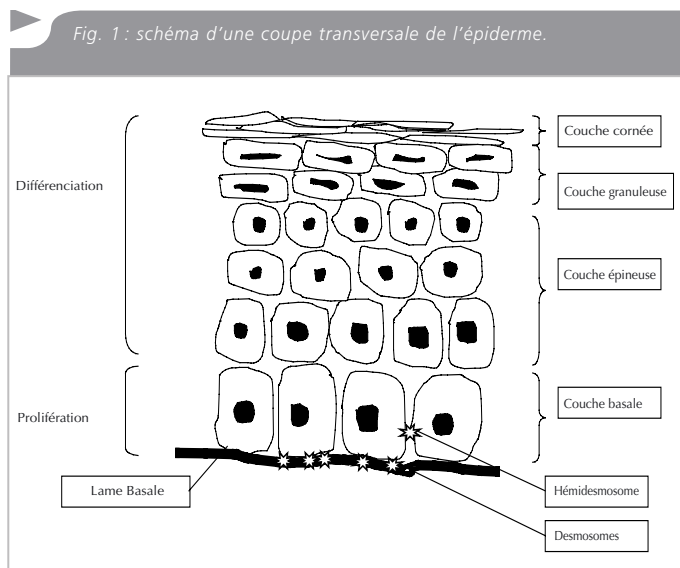
En conséquence, les principales caractéristiques des cellules souches sont : pluripotence (habilitées à se différencier en différents types de cellules), plasticité (habilitées à générer des types de cellules différentes du tissu d'origine), quiescence (cycle cellulaire faible) et potentiel de prolifération élevé (division active sous l'influence des stimuli appropriés).²³

Elles sont présentes dans les embryons ainsi que dans différents tissus de l'organisme adulte tels que la peau, la moelle osseuse, le foie, etc.

Les premières études ont démontré que les cellules souches embryonnaires seraient pluripotentes tandis que les cellules souches des tissus adultes seraient multipotentes, ce qui suppose une capacité à générer différents types cellulaires plus restreinte.

En conséquence, les cellules souches des tissus adultes pourraient être définies comme des cellules indifférenciées présentes dans des tissus ou organes générant tous les types cellulaires à l'intérieur de l'organe.²³

Fig. 1 : schéma d'une coupe transversale de l'épiderme.



C'est la raison pour laquelle figure dans l'épiderme une cellule souche spécifique au tissu (« cytokératinocytes » ou cellule souche de l'épiderme) et que, en fonction de l'environnement (donné pour les besoins du tissu), elle peut se différencier en différents types cellulaires.

Tout au long de la vie, la production de nouveaux cytokératinocytes s'avère nécessaire pour remplacer les squames qui se détachent continuellement de la surface de la peau, ainsi que pour produire de nouveaux poils venant remplacer ceux tombés à la fin de chacun des cycles pilaires. D'ailleurs, la culture des kératinocytes afin de les transplanter pour générer un nouvel épiderme démontre l'existence de ces cellules souches de l'épiderme. Il a récemment été observé que les cellules souches des tissus adultes pourraient procéder à une spécialisation plus importante que l'on ne le pensait, avoisinant la pluripotence, dans la mesure où il a été prouvé qu'elles pouvaient se transformer en souches histo-spécifiques distinctes.³ Cette spécialisation pourrait dépendre, entres autres, de l'environnement et des facteurs de croissance auxquels elles sont exposées ainsi que des signaux et interactions cellulaires spécifiques.¹

Identification et localisation des cellules souches de l'épiderme

Au niveau de la couche basale de l'épiderme ont été identifiées les cellules souches épidermiques (EpiSC), les cellules amplificatrices transitoires (TA) et les cellules basales post-mitotiques (PMD).

Les EpiSC sont définies comme des cellules dotées d'un fort potentiel de prolifération et d'une capacité illimitée d'auto-renouvellement. Elles s'identifient grâce à leur faible cycle cellulaire (car elles sont interrompues en phase G₀ du cycle cellulaire) et, par conséquent, grâce à leur longue conservation du marquage lorsqu'elles sont exposées à des analogues nucléosidiques tels que la thymidine tritiée (³H] TdR) ou le Bromodéoxyuridine (BrdU). Ce marquage peut être conservé près de 14 mois par une EpiSC de souris, démontrant ainsi sa quiescence. Ces cellules sont également appelées cellules souches indifférenciées conservant le marquage (*LCR : label retain marker*). Si, *in vivo*, ces cellules s'avèrent quiescentes et ont tendance à ne pas se diviser, elles peuvent le faire rapidement en réponse au tissu endommagé ou lorsqu'elles sont mises en culture.^{22,23}

Les cellules filles des cellules souches sont appelées cellules amplificatrices transitoires (*TA : transit amplifying*). Ces cellules sont vouées à une différenciation définitive après s'être divisées entre 3 et 5 fois, avant d'abandonner la couche basale. En outre, il est considéré que ces cellules possèdent un potentiel de différenciation plus restreint que les cellules souches. Contrairement aux EpiSC, les TA se divisent activement *in vivo*, tandis qu'en culture, elles ne se différencient que de peu de divisions cellulaires.²²

L'étape suivante de différenciation des TA génère les kératinocytes basales post-mitotiques (PMD) qui demeurent en contact avec la membrane basale, mais ne se divisent plus et ont entamé le processus de différenciation et de migration en s'éloignant de la membrane basale.¹

En moyenne, chaque cellule souche produit une cellule souche et une cellule distincte, même s'il est possible d'évoquer des cas de production de deux cellules filles souches ou encore de deux cellules filles n'étant pas des cellules souches, cela dépendant des besoins physiologiques du tissu, en plus du caractère indispensable à la conservation du *pool* de EpiSC, de TA et de PMD.

Des chercheurs ont affirmé qu'en fonction du plan d'orientation de la mitose, une des cellules ou les deux cellules restaient soudées à la membrane basale et, par conséquent, ne se différenciaient pas.^{22,25}

Au moyen de [³H] TdR, de BrdU, ou encore d'autres marqueurs, lesquels seront évoqués par la suite, il est possible de localiser l'emplacement de ces cellules.

Il existe des preuves de l'existence de la EpiSC dans la région appelée bulge ainsi que dans l'épiderme interfolliculaire. Cependant, il existe des comptes rendus contradictoires quant à la présence de ces mêmes cellules dans les glandes sébacées, car il est possible qu'elles soient maintenues par des cellules souches du bulge.²²

Le bulge est une région spécifique située dans la couche radicaire externe, en dessous de la glande sébacée Bulge.³⁰

Lorsque l'épiderme est endommagé (brûlé par exemple), il peut être entièrement régénéré grâce aux cellules souches se trouvant dans le bulge, et, à l'inverse, le contact de ces cellules avec la papille dermique les conduise à former les follicules pileux et les glandes sébacées.

Cela amène à la conclusion selon laquelle les cellules souches présentes dans ces régions (bulge et épiderme interfolliculaire) sont interconvertibles, mais, dans des conditions normales, n'offrent de la différenciation qu'une descendance plus restreinte.

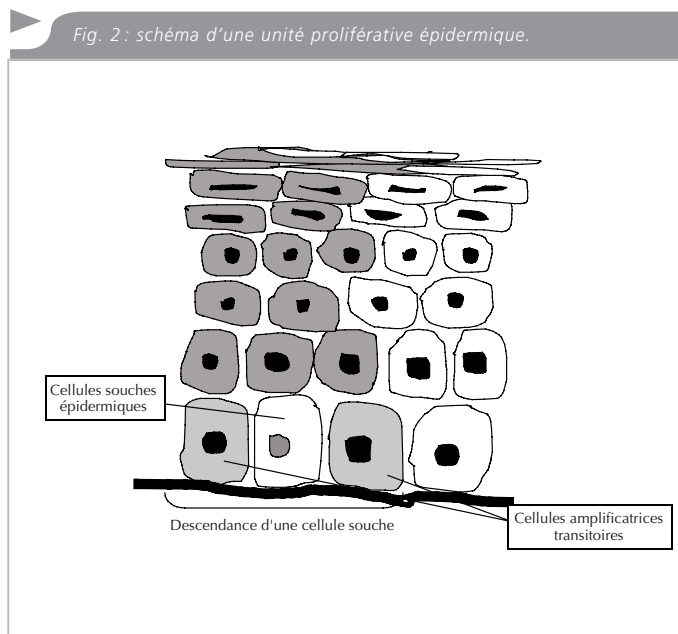
Par ailleurs, l'idée selon laquelle l'évolution de source à TA est irréversible et unidirectionnelle serait incorrecte dans la mesure où, dans certaines circonstances bien déterminées, des preuves viennent démontrer que les TA peuvent se transformer en cellules souches. En conséquence, la question de savoir qui des cellules souches ou des TA se sont véritablement engagées à se différencier reste en suspens. Les études démontrant à quel moment a lieu cet engagement (par exemple, par l'expression ou non de certains gènes) ainsi que les facteurs et signes qui conduiraient les cellules à se différencier, ou à se dédifférencier, font défaut.

Unités prolifératives épidermiques

La couche basale de l'épiderme interfolliculaire se compose de ces cellules souches épidermiques, des cellules TA (environ 40 %) et PMD (environ 50 %) ; cependant, il est également possible de distinguer des cellules de Langerhans (environ 10 %), des mélanocytes (environ 3 %), ainsi que des cellules de Merkel.⁵

Des études indiquent que la fréquence de ces cellules souches épidermiques est de l'ordre de 1 pour 35 000 cellules, soit de 1 pour 10⁴ cellules de la couche basale, similaire aux cellules souches de la moelle épinière, ce qui équivaut à 0,01 % des cellules basales.⁶

Bien qu'à première vue, par le biais de l'observation au microscope, les couches basales semblent uniformes, une observation plus approfondie de l'épiderme de souris démontre que les cellules sont organisées selon ce que l'on désigne sous le nom des «Unités prolifératives épidermiques» : la couche cornée se compose de cellules polygonales aplaties, de forme hexagonale. En dessous de ces cellules, les couches granuleuse et épineuse sont organisées en colonnes, de manière à ce que chacune des cellules de la superficie tienne dans la zone occupée par 10 à 15 cellules de la couche basale. Dans leur disposition, chaque cellule souche est entourée de TA et de PMD. En étudiant l'épiderme de singes, il a été observé que les cellules souches étaient situées dans les creux, entre les papilles dermiques. Chez les êtres humains, il a été observé que dans l'épiderme du cuir chevelu, du prépuce et du sein, les cellules souches se situent à l'extrémité des ondulations dermiques, tandis que dans l'épiderme des plantes de pieds et des paumes de main, elles se situent dans les creux des ondulations.^{11, 19, 26, 30} Le fait que les cellules souches de l'épiderme se situent dans la région centrale des unités prolifératives de la couche basale ou dans la région du bulge du follicule pileux, fait qu'elles vivent dans un environnement spécial et qu'elles sont protégées de tout éventuel endommagement dû à l'environnement.^{12,20,21}



Plus précisément, le recours à une population de cellules TA protège le tissu des transformations néoplasiques. Les cellules qui risquent fortement de subir une mutation sont celles qui font l'objet d'une division cellulaire active. C'est pourquoi le risque est plus important dans les tissus, tels que l'épiderme, dont le renouvellement est rapide. La probabilité d'accumuler plusieurs mutations au cours d'une vie entière diminue en attribuant une plus grande activité proliférative aux cellules qui se différencieront rapidement, tandis que les cellules souches présentes sur le long terme, demeureront relativement quiescentes.^{13,24}

Cellules souches dans les follicules pileux

Grâce à des études au [³H] TdR, les LCR ont été localisées dans la couche radicaire externe, dans le tiers supérieur, en dessous du site d'insertion du muscle arrecteur du poil, ainsi que dans la zone du bulge.^{11, 18}

Au début de chaque cycle de croissance du poil (anagène), les cellules souches épidermiques du bulge migrent vers le bas, à travers la couche radicaire externe, dans le follicule et, en contact avec celles de la papille dermique, se voient stimulées et se différencient, donnant lieu aux cellules qui formeront la couche radicaire interne et le poil.²⁴

Les auteurs eux-mêmes ont démontré que la migration cellulaire dans la couche radicaire externe est de 70 à 100 μ m par jour. En conséquence, il faut aux cellules souches trois à quatre semaines pour se déplacer d'une distance de 2 mm, distance qui sépare les cellules souches du bulge du bulbe pileux. En outre, cette durée de trois à quatre semaines coïncide avec la durée de la phase anagène du poil.¹⁸

La zone du bulge abrite également des cellules souches de mélanocytes et des cellules de Langerhans immatures, ainsi que d'autres cellules immunocompétentes.²⁴

Modèles de culture pour l'étude des cellules souches de l'épiderme

Il existe un grand nombre de techniques permettant la croissance de kératinocytes humains en culture. Des techniques sont employées depuis les années 1970 pour le traitement des patients atteints de brûlures. Il ne fait cependant aucun doute que les cellules souches épidermiques peuvent survivre en culture. D'ailleurs, le suivi sur le long terme des patients montre que la descendance des kératinocytes reproduits en culture survit et forme un épiderme normal.²⁸



Parmi les facteurs de croissance qui régulent la croissance et la prolifération de l'épiderme figurent le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance transformant α (TGF- α) et le facteur de croissance des kératinocytes (KGF), qui favorisent la prolifération.¹⁴

Les cytokines IL-1 α (Interleukine 1- α), IL-6 (Interleukine-6), IL-8 (Interleukine-8) et GM-CSF (facteur stimulant de colonies de granulocytes et de macrophages),

participent à la régulation normale de l'épiderme, aux processus inflammatoires et à la réparation de blessures. La **vitamine A et ses composés** ainsi que les médicaments dérivés (rétinoïdes) sont des régulateurs pléiotropiques de la différenciation épidermique.

In vivo, l'action dépend de la concentration avec laquelle elle parvient aux cellules : à faibles niveaux (10^{-7} à 10^{-6} M), l'acide rétinoïque augmente la prolifération des kératinocytes ; à niveaux élevés ($>10^{-6}$ M), la prolifération est inhibée car cela conduit à l'expression du TGF- β , (facteur de croissance de tumeur- β).³

En ce qui concerne le **calcium**, lorsque les kératinocytes sont cultivés dans un milieu possédant de faibles concentrations de calcium (0,002 à 0,1 mmol de Ca^{2+}), ils ne forment pas de couches ni ne se différencient, mais évoluent comme une seule couche. Si la concentration atteint 1.2 mM, les cellules forment des couches stratifiées et, après plusieurs jours de culture dans ces conditions, on observe la formation de squames contenant l'enveloppe cornée. Le calcium est nécessaire à l'épiderme pour l'activation d'enzymes et la formation de desmosomes. La modification des niveaux de calcium extracellulaires a un effet marqué et soutenu sur les niveaux de calcium intracellulaires des kératinocytes cultivés normaux.

Parmi les molécules agissant tels des régulateurs négatifs figure le TGF- β , lequel, à des concentrations picomolaires, inhibe la synthèse de l'ADN et la division cellulaire.

RÉGULATION DE LA PROLIFÉRATION ET DE LA DIFFÉRENCIATION ÉPIDERMIQUES

La régulation est complexe et multifactorielle. Elle implique en outre des cellules du tissu concerné, des molécules produites par ces cellules, ainsi que des cellules et molécules produites par le milieu environnant, tel que le derme.^{12, 14, 15, 17}

Les facteurs qui affectent l'épiderme dans sa prolifération et réparation incluent la sécrétion de facteurs de croissance et leurs récepteurs, des régulateurs transcriptionnels (tels que KGF, IL-1, GM-CSF, c-jun, jun-b), des molécules de la matrice extracellulaire et ses récepteurs (tels que les laminines et les intégrines), ainsi que des régulateurs moléculaires (tels que Shh, Wnt/ β caténines, NF- κ b, c-Myc, p63 et Rac-1).²³

En tenant compte du fait que la fonction proposée se réalise sur la base d'études de surexpression ou de diminution de l'expression utilisant des modèles animaux tels que des souris, l'extrapolation aux tissus humains doit être évoquée avec précaution.

C-Myc est une protéine qui régule, lors de la fixation à l'ADN, les processus de transcription. Il a été établi que la c-Myc stimule la prolifération, la suppression de la différenciation, l'induction de l'apoptose et la transformation néoplasique. C'est pourquoi il était supposé que la c-Myc favorisait la prolifération épidermique. Toutefois, au cours d'expériences, il a été observé que la surexpression de la c-Myc ne stimulait ni l'apoptose ni la prolifération, mais la différenciation des cellules souches à TA par le biais de la Miz-1, réprimant les gènes des intégrines d'adhésion telles que les intégrines $\alpha 6$ et $\beta 1$.^{13, 22}

En conséquence, les cellules souches requièrent de faibles niveaux de Myc pour proliférer et la différenciation qui en découle empêche une prolifération incontrôlée.

La surexpression de c-myc favorise la prolifération de l'épiderme interfolliculaire et des glandes sébacées avec perte de follicules pileux. Il semblerait que la c-myc participe à l'inhibition de la migration vers une niche spécifique. La dérégulation de l'expression de c-myc dans le follicule pileux et l'épiderme interfolliculaire engendre la perte des follicules et la déplétion de la population de cellules souches de l'épiderme interfolliculaire.³⁰

Rac1 conserve la niche de cellules souches en agissant comme un régulateur négatif de Myc. La délétion de **Rac-1** conduit à une augmentation de la prolifération épidermique, qui s'ensuit d'une diminution abrupte de cette même prolifération en impliquant aussi les follicules pileux et la glande sébacée.^{D,E} Wnt régule la prolifération et l'«engagement» pris par les cellules souches.

Bien que les β -caténines constituent la clé effectrice de Wnt dans l'épiderme, une protéine fortement liée à ces premières, la plakoglobine, possède des propriétés similaires.

Un niveau élevé de β caténines favorise la différenciation du follicule pileux, tandis qu'une inhibition favorise la différenciation de l'épiderme interfolliculaire.

La perte ou la mutation du **récepteur de la vitamine D** (VDR) est associée à la perte de poils chez les souris et les êtres humains.

L'inhibition de la Shh (*Sonic hedgehog*) associée à l'activation des β caténines, bloque la formation *de novo* du follicule pileux. La surexpression de Shh au niveau de l'épiderme interfolliculaire favorise l'hyperplasie de l'épiderme.

L'expression de Sox9 dépend de la Shh, et sa délétion dans l'épiderme conduit à la perte de poils et à la mauvaise formation du bulge.^C

L'absence de c-jun et de jun-b engendre l'interruption de la régulation paracrine par le biais de FGF-7/KGF.

Le récepteur Notch et son ligand Delta, sont des protéines transmembranaires. L'union de Delta dans une cellule entraîne l'activation de Notch dans une cellule voisine, déclenchant des signaux intracellulaires qui activent les processus de développement. La surexpression de Delta dans les kératinocytes conduit à l'induction de la différenciation dans les cellules voisines de la cellule qui exprime d'importants niveaux de Delta, mais pas dans la cellule même qui l'exprime.²¹

P63 est un facteur de transcription appartenant à une famille composée de deux autres protéines liées de manière structurelle, p53 et p73. p53 joue un rôle important dans la suppression de tumeurs tandis que p63 et p73 participent aux processus de morphogenèse.⁸ Son expression est spécifique aux cellules souches kératinocytes. Une disruption du gène engendre des failles dans le développement de l'épiderme.

P63 s'exprime dans le noyau des cellules en prolifération ou en mesure de se diviser, de l'épiderme humain, du follicule pileux et de cultures épidermiques.

PCNA est une ADN polymérase qui est synthétisée en phase G1 et S du cycle cellulaire, et, par conséquent, est

un marqueur spécifique des cellules en prolifération. La basonucléine est un autre facteur de transcription présent dans les cellules basales de l'épiderme et autres épithéliums squameux. Elle reste cytoplasmique en conditions normales de culture mais se concentre en noyau dans des situations présentant par exemple des tumeurs squameuses.^{4, 27}

Marqueurs des cellules souches de l'épiderme

Comme cela se produit pour d'autres tissus, le besoin en marqueurs moléculaires caractéristiques des cellules souches épidermiques existe clairement, et plus particulièrement en marqueurs de la surface cellulaire permettant non seulement d'identifier et de distinguer les EpiSC TA et PMD ainsi que les autres types cellulaires présents dans l'épiderme, mais aussi de suivre l'histoire de la prolifération de la cellule.

Cytokératines : la co-expression de paires de kératines spécifiques est spécifique au type d'épithélium, et, dans un épithélium donné, elle est spécifique à la couche cellulaire, reflétant l'état de différenciation cellulaire.¹⁴ Des changements au niveau de l'expression des kératines permettent de différencier les kératinocytes basaux de ceux appartenant à des couches supérieures et, par conséquent, dotés d'un plus fort degré de différenciation. Les premières kératines exprimées sont les K14 et K15. Le processus de différenciation est en étroite relation avec l'expression de la K 10/K1.

Les cellules parabasales de l'épiderme conservent dans leur cytoplasme les kératines K5/K14 et synthétisent de nouveau les kératines K1/K10, formant un cytosquelette qui s'ajoute au précédent. Ces kératines sont caractéristiques d'un modèle de différenciation de type épidermique et, par conséquent, sont appelées kératines spécifiques de la différenciation ou de la kératinisation de l'épiderme (comme le sont les kératines 3 et 12 de la cornée, ou 4 et 13 de l'épithélium de l'œsophage).^{14, 15, 16} L'expression de K15 est observée dans les cellules du bulge de follicules pileux humains et de souris, à noter que son expression diminue avec l'âge.²⁴

Intégrines : ce sont des glycoprotéines hétérodimériques (α et β) situées à la surface cellulaire. Elles interviennent la fixation des kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire de la membrane basale, et participent à la communication intercellulaire.

Un des premiers marqueurs descripteurs est l'intégrine β_1 . L'intégrine β_1 est exprimée par toutes les cellules de la couche basale de l'épiderme, mais les cellules souches expriment des niveaux deux à trois fois plus élevés dans les TA¹, alors qu'elles expriment des niveaux très faibles dans les PM. Lorsque les kératinocytes entament le processus de différenciation, le transport d'intégrines vers la surface cellulaire s'interrompt et ces récepteurs de la surface cellulaire sont perdus.

Les kératinocytes humains expriment plusieurs récepteurs de la famille de l'intégrine, dont l'intégrine $\alpha_2\beta_1$ (récepteur de collagène) et les intégrines $\alpha_3\beta_1$ et $\alpha_5\beta_1$ (récepteurs de laminine et de fibronectine, respectivement). La quantité et le degré d'activation de

l'intégrine β_1 au niveau de la surface cellulaire jouent un rôle important dans le contrôle de divers aspects de la différenciation épidermique et de la morphogénèse.

Autre intégrine : l'intégrine α_6 qui est un composant des hémidesmosomes.

Protéines desmosomiques : les desmosomes sont des jonctions intercellulaires qui s'expriment en abondance dans les épithéliums, y compris dans l'épiderme. Certaines des protéines figurant dans les desmosomes sont les desmoglénines (Dsgs) et les desmocollines (Dscs), auxquelles s'ajoutent des protéines cytoplasmiques comme les desmoplakines (Dp), les plakoglobines (Pg) et les plakophilines (Pkps). L'expression des desmosomes dans les kératinocytes augmente à mesure qu'ils mûrissent et migrent de la couche basale vers les couches superficielles de la peau. C'est pourquoi des auteurs proposent les Dsgs pour marqueurs négatifs des cellules souches épidermiques.⁷

Récepteur de la transferrine (CD71) :^{18,22,24} il s'agit d'un autre marqueur de surface qui diverge dans son expression entre souche et descendance. Les LCR montrent une expression faible de CD71 mais une expression élevée d'intégrines-6, tandis que les cellules en division active, les TA, font montre d'une expression élevée d'intégrines-6 et de CD71.¹⁷

CD 34 est un marqueur hématopoïétique chez les êtres humains, mais pas chez les souris. Il s'observe également dans les cellules du bulge des souris mais pas dans celles des êtres humains.^{10, 24}

La nestine est une protéine des filaments intermédiaires utilisée comme marqueur cellulaire des progéniteurs du système nerveux et des cellules souches neuroépithéliales. L'expression de nestine dans les cellules souches kératinocytes situées dans la région du bulge du follicule pileux a été observée. De même, une variation de l'expression de la nestine a été observée en fonction de l'étape du cycle de croissance du poil. Au cours des phases télogène et catagène est observé un marquage positif pour la nestine dans la région du bulge, tandis qu'au cours de la phase anagène, il est observé dans la partie supérieure de la couche radiculaire externe (ORS) et dans le bulge du follicule pileux.¹⁷

En outre, les cellules qui expriment la nestine expriment également K5/K8 y K15, des marqueurs des cellules souches du follicule pileux.⁹

CD59 est fortement exprimée dans des cellules du bulge ainsi que dans la couche radiculaire externe située en dessous du bulge.³

CD200 s'exprime dans les cellules plus externes de la couche radiculaire externe, dans la région située entre l'insertion du muscle arrecteur et le bulge, pour les souris comme pour les êtres humains.²⁷

L'interaction du CD200 et de son récepteur est impliquée dans la conservation de l'immunosélectance, empêchant que le système immunitaire n'attaque le follicule pileux.

CD24 est un marqueur qui ne s'exprime pas dans les cellules du bulge et qui peut donc être utilisé comme marqueur négatif. Il s'agit d'une glycoprotéine qui participe à l'adhésion cellulaire et au signal dans les lymphocytes et les cellules neurales.

Les résultats suggèrent que les cellules du follicule pileux présentent un phénotype avec une forte expression de CD200 et K15, et une expression faible de CD24, CD34 et CD71.

Les EpiSC exprimeraient de hauts niveaux d'intégrines-β1 et α6, K14 avec une très faible expression de CD71, K10 et d'involucrine.³⁰

Les TA exprimeraient de hauts niveaux d'intégrines-β1 et des niveaux intermédiaires d'intégrines-α6, K14 et CD71. Aucune expression de K10 ni d'involucrine n'est observée. Enfin, les PMD exprimeraient de hauts niveaux de K14, K10, involucrine, avec une très faible expression d'intégrines-β1 et α6.⁷

Plasticité des cellules souches de l'épiderme

De nombreux comptes rendus indiquent que les cellules souches des adultes sont éventuellement capables de se différencier à l'extérieur de l'organisme dans lequel elles résident. Des exemples de cette « plasticité » sont l'obtention de cellules aux phénotypes d'hépatocytes, de neurones ou de cellules musculaires obtenues à partir de cellules souches hématopoïétiques d'adulte.

Plusieurs auteurs ont évoqué l'obtention de cellules exprimant des marqueurs cellulaires d'autres lignées lorsque les cellules de la peau ont été stimulées par différents facteurs de croissance.

La caractéristique de la plasticité se démontre grâce à des travaux permettant d'observer la différenciation dans des cellules non épithéliales telles que les cellules dotées de caractéristiques phénotypiques de neurones et les cellules de Schwann.²⁹

Conclusions

La peau constitue un excellent modèle permettant d'étudier les cellules souches de tissus adultes car elles sont facilement accessibles et peuvent vivre et se propager *in vitro*. Le recours aux marqueurs des cellules souches et de leur descendance est très utile à diverses fins. Ces marqueurs peuvent faire office de modèles pour l'étude de l'organisation épidermique ou de la manière dont sont influencés les kératinocytes et leurs cellules souches par l'environnement qui les entoure, autrement dit, comment les cellules réagissent aux signaux provenant des cellules voisines.

La compréhension des cellules souches épidermiques sera utile aux applications thérapeutiques des kératinocytes.

L'utilisation de protéomique et de puces à ADN pourrait conférer des marqueurs supplémentaires des cellules souches et TA, permettant d'obtenir des populations pures et de réaliser d'autres études en vue d'obtenir des informations plus complètes sur ces dernières.

L'association de protocoles de transduction à l'utilisation de vecteurs rétroviraux permettra d'exploiter les cellules souches pour la thérapie génétique.

L'observation selon laquelle les tissus d'organes solides sont colonisés par des cellules souches organo-spécifiques issues de la circulation sanguine laisse entendre que la régénération et la réparation sont facilement accessibles si ces cellules souches sont présentes dans le sang circulant à proximité des sites touchés ou dans les sites affectés, puis qu'elles modulent leur capacité de prolifération et de maturité une fois dans le site concerné.³

L'utilisation de cellules souches de tissus adultes offrant une pluripotence similaire à celle des cellules souches embryonnaires a l'avantage de ne poser aucun problème éthique ou technique quant à leur manipulation.

L'éventuelle application clinique nécessite que les cellules souches soient facilement accessibles, en concentration suffisante, et qu'elles puissent être stimulées via différents facteurs en fonction des besoins. Ces conditions sont largement remplies par les cellules souches de l'épiderme³.

Dans la mesure où la peau est l'organe le plus grand du corps humain, elle pourrait être considérée comme le plus grand réservoir de cellules souches de l'organisme.²⁵ L'organisme comporte cinq millions de follicules pileux, chacun d'eux étant doté d'un bulge dans lequel réside une grande quantité d'EpiSC.

En recourant aux cellules souches épidermiques de tissus adultes, il serait possible de traiter des troubles de la peau tels que le cancer, les brûlures profondes, les atrophies, les fragilités, l'hirsutisme et l'alopécie. En vue de traiter l'alopécie, on pourrait isoler les cellules souches de follicules pileux puis les utiliser pour générer de nouveaux follicules dans le cuir chevelu. Il serait même possible d'étendre leur utilisation au traitement des troubles génétiques et contractés qui altèrent d'autres organes et tissus. Par exemple, on pourrait isoler les cellules souches d'un patient, les modifier, les développer puis les réimplanter sur le même patient ou sur un autre patient, sur un site identique ou sur un site différent.³⁰

La clé réside dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation de ces dernières.

Avant d'appliquer ces thérapies cellulaires utilisant les cellules souches, il est nécessaire de procéder à un contrôle strict de la prolifération et de la différenciation d'un type cellulaire spécifique ainsi qu'au contrôle des risques d'une fonction cellulaire inappropriée.

- 1 - Saladrigas, M. Fichas de Med Trad. 2000 ; Novartis Pharma AG.
- 2 - Körbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue Repair- a new therapeutic concept?. *N Engl J Med.* 2003; 349: 570-582.
- 3 - Fuchs E. Epidermal differentiation: The Bare essentials. *J Cell BIOL.* 1990; 111: 2807-2814.
- 4 - Green H, Easley K, Iuchi S. Marker succession during the development of keratinocytes from cultured human embryonic stem cells. *PNAS.* 2003; 100 (26):15625-15630.
- 5 - Morris R. Keratinocyte stem cells: targets for cutaneous carcinogens. *J Clinical Invest.* 2000; 106: 3-8.
- 6 - Schneider T, Barland C, Alex A, Mancianti M, Lu Y, Cleaver J, Lawrence H, Ghadially R. Measuring stem cell frequency in epidermis: a quantitative in vivo functional assay for long- term repopulating cells. *PNAS.* 2003; 100(20): 11412-11417.
- 7 - Wan H, Stone M, Simpson C, Reynolds L, Marshall J, Hart I, Dilke K, Eady R. *J Cell Science.* 2003; 116: 4239-4248.
- 8 - Pellegrini G, Dellambra E, Golisano O, Martinelli E, Fantozzi I, Bondanza S, Ponzin D, Mckee F, De Luca M. P63 identifies keratinocyte stem cells. *PNAS.* 2001; 98(6): 3156-3161.
- 9 - Li L, Mignone J, Yang M, Matic M, Penman S, Enikolopov G, Hoffman R. Nestin expression in hair follicle sheath progenitor cells. *PNAS.* 2003; 100(17): 9958-9961.
- 10 - CD34, Stem cells, and the skin. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 624-626.
- 11 - Liang L, Bickerbach J. Somatic epidermal stem cells can produce multiple cell lineages during development. *Stem cells.* 2002; 20:21-31.
- 12 - Lavker R, Sun T. Epidermal stem cells: properties, markers, and location. *PNAS.* 2000; 97(25): 13473-13475.
- 13 - Janes S, Lowell S, Hutter C. Epidermal stem cells. *J Pathol.* 2002; 197: 479-491.
- 14 - Rice C, Scolding N. Adult stem cells-reprogramming neurological repair? *Lancet.* 2004; 364: 193-199.
- 15 - Tani H, Morris R, Kaur P. Enrichment for murine keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype. *PNAS.* 2000; 97(20): 10960-10965.
- 16 - Blanpain C, Lowry W, Geoghegan A, Polak L, Fuchs E. Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. *Cell.* 2004; 118: 635-648.
- 17 - Li A, Pouliot N, Redvers R, Kaur P. Extensive tissue-regenerative capacity of neonatal human keratinocyte stem cells and their progeny. *Journal of Clinical Investigation.* 2004; 113(3): 390-400.
- 18 - Oshima H, Rochat A, Kedzia C, Kobayashi K, Barrandon Y. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells. *Cell.* 2001; 104: 233-245.
- 19 - Tumber T, Guash G, Greco V, Blanpain C, Lowry W, Rendl M, Fuchs E. Defining the epithelial stem cell niche in skin. *Science.* 2004; 303: 359-363.
- 20 - Slack J. Stem cells in epithelial tissues. *Science.* 2000; 287: 1431-1433.
- 21 - Savill N, Sherratt J. Control of epidermal stem cell clusters by Notch- mediated lateral induction. *Developmental biology.* 2003; 258: 141-153.
- 22 - Watt F, Lo Celso C, Sila-Vargas V. Epidermal stem cells: an update. *Curr opinion in Genetics and Development.* 2006, 16: 518-524
- 23 - Kaur P. Interfollicular Epidermal Stem cells: Identification, challenges, potential. *J Invest Dermatology.* 2006, 126: 1450-1458.
- 24 - Cotsarelis G. Epithelial Stem cells: A folliculoventric view. *Invest Dermatology.* 2006, 126: 1459-1468.
- 25 - Alonso L, Fuchs E. Stem cells in the skin: waste not, WNT not. *Genes and Development.* 2003, 17: 1189-1200.
- 26 - Ghazizadeh S, Taichman L. *Invest Dermatology.* 2005, 124: 367-372.
- 27 - Ohyama M. *Journal of Clinical Investigation.* 2006, 116(1): 249-260.
- 28 - Stem Cell biology. Marshk, Gardner, Gottier. 2001. *Cold Spring Harbor Laboratory Press.*
- 29 - Sieber-Blum M. Pluripotent neural crest stem cells in the adult hair follicle. *Developmental Dynamics.* 2004, 231: 258-269.
- 30 - Barthel R, Aberdam D. Epidermal stem cells. *JEADV.* 2005, 19: 405-413.

Utilisation de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) en dermatologie

D. GENSANNE
(Toulouse - France)

Parmi les techniques d'exploration du corps humain dont dispose le médecin pour l'élaboration du diagnostic médical, l'imagerie, qui s'est considérablement développée et diversifiée au cours de ces dernières années, occupe une place de choix.

Jusqu'à un passé récent, l'imagerie médicale, qui permet de voir ce qui n'est pas visible de l'extérieur, reposait exclusivement sur la radiologie conventionnelle, basée sur l'utilisation des rayons X découverts par Röntgen en 1896. A la différence des rayons lumineux qui sont très peu pénétrants, les rayons X traversent le corps humain et leur atténuation sélective par les différents tissus et organes est à l'origine du contraste de l'image. Le noircissement de l'image radiologique reçue sur un film placé au contact du patient est donc fonction de la densité de l'organe traversé. Ainsi la «radio» est une «ombre portée» sur laquelle l'os, tissu dense à teneur en calcium élevée, apparaît en blanc et les structures très peu denses en noir, c'est le cas par exemple pour les poumons qui contiennent essentiellement de l'air. Les «tissus mous», de densité intermédiaire, sont principalement constitués d'eau dont la teneur, de l'ordre de 70 % à 80 %, varie peu d'un tissu à l'autre, par suite ils apparaissent faiblement contrastés et d'analyse difficile. La radiologie conventionnelle fait donc appel aux radiations ionisantes, ce qui impose des règles strictes de radioprotection et nécessite de limiter le nombre et la durée de ce type d'examen. De plus, comme on vient de l'indiquer, cette modalité d'imagerie présente deux inconvénients principaux. D'une part elle ne permet d'obtenir qu'une seule projection par image de la région analysée et par suite elle n'est pas adaptée pour la réalisation d'explorations volumiques. D'autre part elle présente une faible résolution en

contraste, ce qui limite son intérêt pour l'imagerie des tissus mous. C'est pour remédier à ces inconvénients que de nouvelles techniques d'imagerie médicale ont été développées parmi lesquelles la tomodensitométrie (aussi appelée scannographie), l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire sont actuellement les plus utilisées. La plupart des services d'imagerie clinique disposent aujourd'hui de ces trois modalités d'imagerie qui, s'appuyant sur des phénomènes physiques différents, fournissent des informations complémentaires et contribuent à une meilleure précision diagnostique.

La scannographie, comme la radiologie conventionnelle, fait appel aux rayons X. Elle permet l'acquisition d'une succession d'images radiologiques par balayage de la zone à étudier donnant ainsi, en quelques secondes, une visualisation volumique de l'anatomie du patient. Cependant, comme pour la radiologie conventionnelle, les images des tissus mous sont faiblement contrastées.

L'échographie est une modalité d'imagerie médicale qui repose sur l'utilisation des ultrasons. Une onde ultrasonore issue d'une sonde placée au contact du patient subit une réflexion sélective selon la nature du tissu rencontré et l'image est obtenue après traitement de l'écho réfléchi. La résolution en contraste, bien que nettement supérieure à celle de l'imagerie radiologique conventionnelle, se révèle insuffisante dans certains domaines d'applications de l'imagerie médicale pour lesquels l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est mieux adaptée.

L'IRM est basée sur la mise en résonance des atomes d'hydrogène des tissus biologiques induite par l'action conjuguée d'un champ magnétique statique intense et d'une onde électromagnétique. L'image est obtenue

après traitement informatique du signal de résonance issu de la zone étudiée. L'IRM, tout comme l'échographie, est une technique d'imagerie non ionisante, contrairement à la radiologie conventionnelle et à la scannographie.

PRINCIPE DE L'IRM

L'IRM est issue des techniques de spectrométrie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) utilisées en chimie pour l'analyse de divers composés moléculaires en solution. Son principe repose sur le magnétisme nucléaire de certains atomes sous l'effet d'un champ magnétique extérieur. Le phénomène de résonance magnétique est conceptualisé en 1946 par Bloch et Purcell mais ce n'est que plus tardivement, dans les années 1980, que sont présentées les premières applications de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Non invasive, non irradiante et sans effet secondaire connu, elle est aujourd'hui incontournable en routine clinique pour l'exploration des tissus mous.

Bases physiques

Les protons du milieu peuvent être comparés à des aimants microscopiques qui sont orientés de manière aléatoire, sous l'effet de l'agitation thermique (figure 1-a) et dont l'aimantation résultante est nulle. En présence d'un champ magnétique extérieur, B_0 , ces aimants s'orientent et se mettent à tourner autour du champ B_0 à la fréquence angulaire ω_0 , appelée fréquence de Larmor. Il en résulte une aimantation résultante M , dont l'intensité est proportionnelle à la densité de protons du milieu (ρ), qui dépend du tissu considéré (figure 1-b). Pour détecter ce moment magnétique on applique, avec la fréquence angulaire de Larmor ω_0 , une

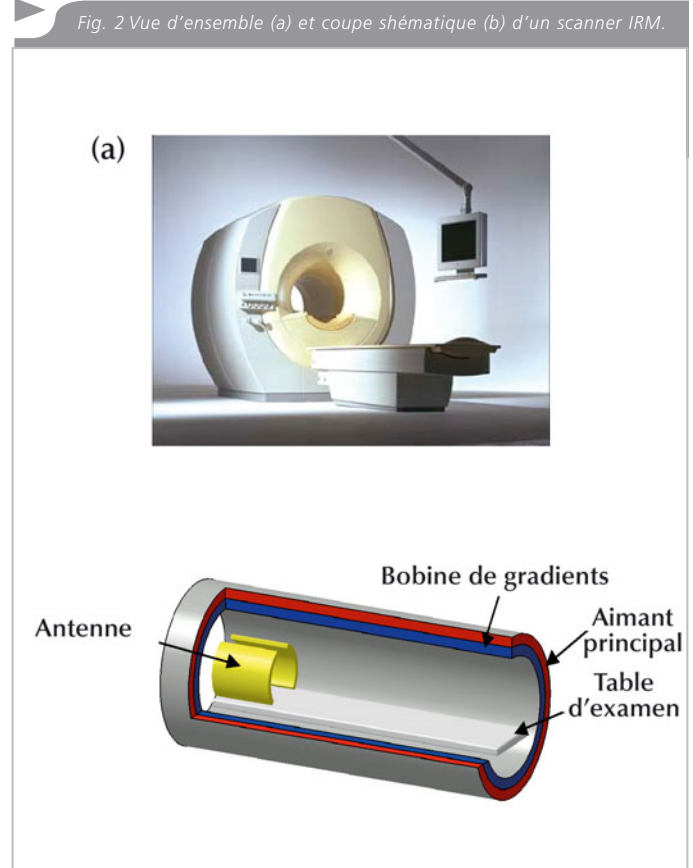
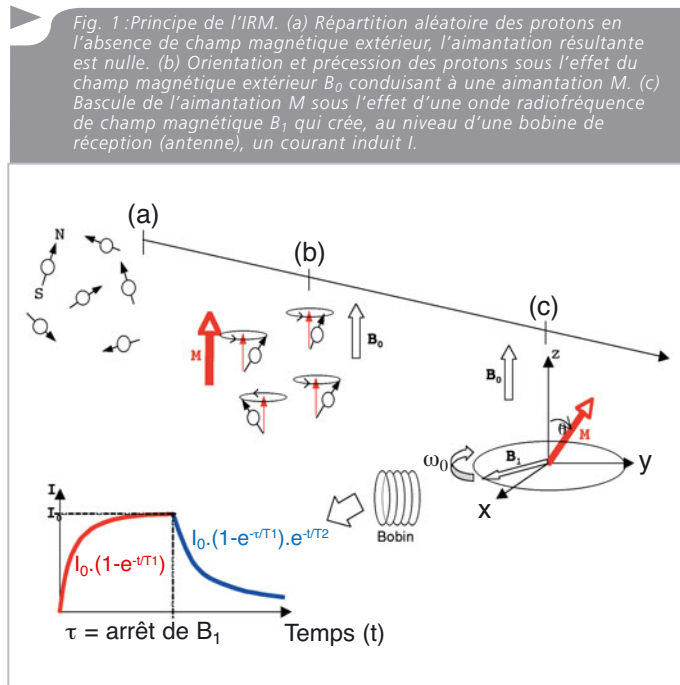
onde radiofréquence de champ magnétique B_1 qui entraîne une bascule de l'aimantation M par rapport à B_0 d'un angle θ proportionnel à B_1 . Cette aimantation tournante crée, dans une bobine placée orthogonalement au champ B_0 (figure 1-c), un courant induit, I , qui s'établit suivant une constante de temps T_1 appelé temps de relaxation longitudinale. A l'arrêt de cette onde radiofréquence, l'intensité du courant induit disparaît suivant une constante de temps T_2 correspondant au temps de relaxation transversale.

Le courant électrique détecté par l'antenne est le signal de résonance qui est donc fonction des paramètres intrinsèques du tissu analysé: la densité protonique ρ et les temps de relaxation T_1 et T_2 eux mêmes dépendants de l'environnement physico-chimique des protons et notamment de sa viscosité. Suivant la nature du tissu considéré on observera donc des différences d'intensité du signal de résonance responsable du contraste sur les images d'IRM. Le choix adapté de la séquence d'imagerie et des paramètres d'acquisition de l'image permettra de renforcer ce contraste et ainsi d'obtenir une meilleure différenciation tissulaire en privilégiant la contribution au signal de l'un des paramètres intrinsèques tissulaires.

Principe d'un appareil d'IRM

Un scanner IRM (figure 2) est constitué de différents composants: l'aimant, les antennes, les bobines de gradients et d'un ensemble informatique complexe.

Fig. 2 Vue d'ensemble (a) et coupe schématique (b) d'un scanner IRM.



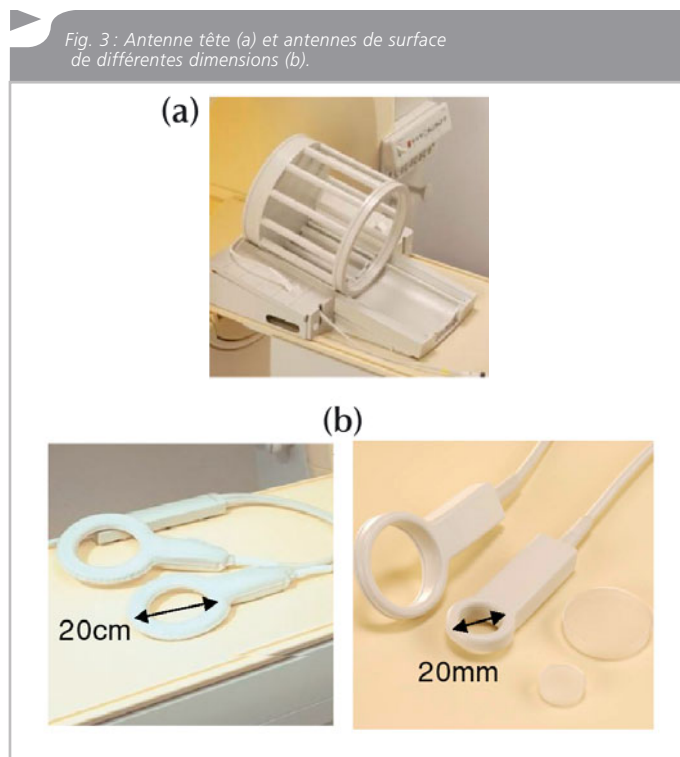
L'aimant

Il s'agit de l'élément de base de l'appareil. Généralement de forme cylindrique, il produit en son centre un champ magnétique B_0 homogène. Pour assurer la meilleure qualité d'image on utilise des champs magnétiques intenses qui sont obtenus au moyen d'aimants supraconducteurs permettant d'atteindre des valeurs de l'ordre 1 à 3 Teslas (20000 à 60000 fois supérieur au champ magnétique terrestre). Leur fonctionnement requiert l'utilisation d'un système cryogénique d'hélium liquide (-269°C) complexe et coûteux.

Les antennes

Les antennes utilisées pour exciter les protons et recueillir le signal de résonance sont de deux types (figure 3) : les antennes dites « de volume » permettant l'exploration de grandes régions de l'organisme (tête, corps, membres...) et les antennes « de surface » dédiées pour l'analyse de régions d'intérêt superficielles et de faibles dimensions.

Fig. 3 : Antenne tête (a) et antennes de surface de différentes dimensions (b).



Les bobines de gradients

Les bobines de gradients créent de petits champs magnétiques locaux qui se superposent au champ magnétique principal B_0 et dont l'intensité varie en fonction de la position de l'objet à l'intérieur du volume de l'aimant. Ces gradients entraînent une modification de la fréquence de l'onde de résonance qui permet de construire l'image par « codage spatial » de l'objet.

Autres composants

La construction de l'image numérique à partir du signal de résonance détecté par l'antenne requiert l'utilisation d'outils informatiques spécifiques qui doivent également assurer le stockage et l'archivage des examens

Formation de l'image : Imagerie morphologique

Une image est une représentation virtuelle d'un plan de coupe de l'objet analysé. Elle est formée par une matrice de petits éléments, appelés pixels, dont l'intensité est proportionnelle au signal de résonance issu du plan de coupe analysé.

Le signal de résonance mesuré par l'antenne est la somme de signaux de fréquences variables. Son analyse fréquentielle permet de connaître pour chaque fréquence et donc pour chaque position l'intensité du signal de résonance émise par le pixel (figure 4).

Fig. 4 : Protocole d'acquisition des images d'IRM.

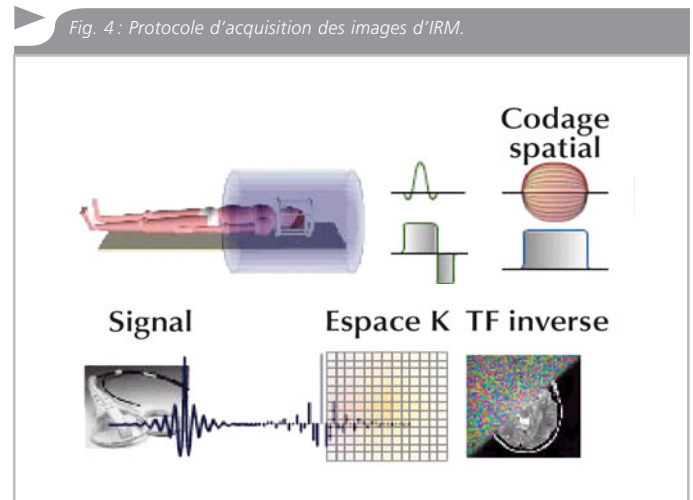
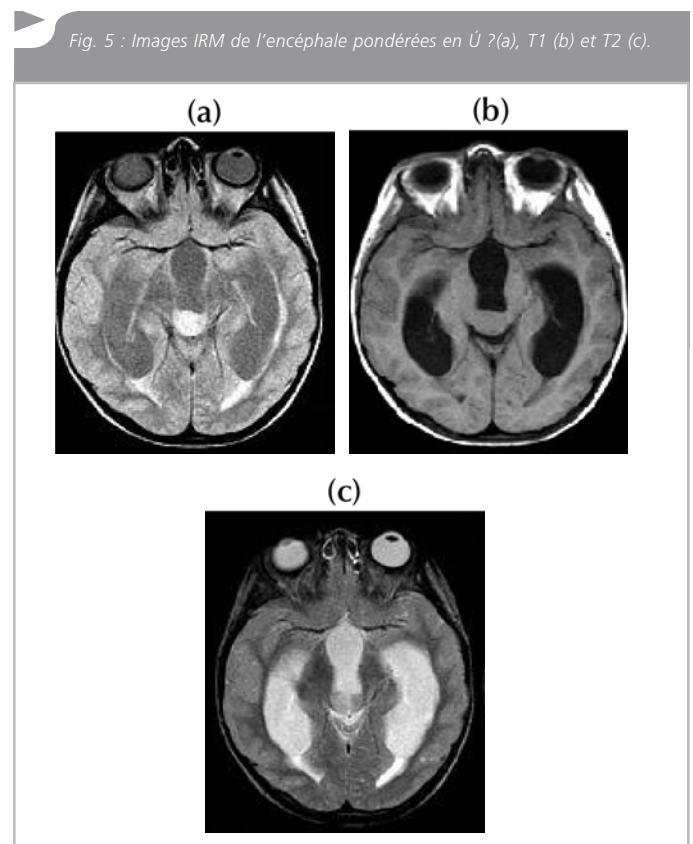


Fig. 5 : Images IRM de l'encéphale pondérées en T_1 (a), T_2 (b) et T_2 (c).



L'image obtenue est une visualisation morphologique dont le contraste est fonction des paramètres d'acquisition de l'image qui sont choisis pour privilégier la visualisation d'un des paramètres intrinsèques tissulaires (figure 5).

Formation de l'image : Imagerie paramétrique

L'imagerie morphologique est à la base de la majorité des examens d'IRM en routine clinique, mais elle est progressivement associée à de nouvelles techniques d'analyse du signal de résonance capables d'extraire des images morphologiques les principales propriétés physico-chimiques des tissus. On obtient ainsi des images dites paramétriques qui sont uniquement le reflet des propriétés relaxométriques tissulaires (ρ , T_1 , T_2), à la différence des images morphologiques qui dépendent à la fois des caractéristiques des tissus et des paramètres d'acquisition de l'image (intensité du champ magnétique, sensibilité d'antenne, facteur d'amplification du signal...).

Au plan technique, le protocole d'imagerie qui est à la base des images paramétriques fait appel à des séquences d'imagerie disponibles sur tous les types d'appareils d'imagerie, il est de ce fait facilement réalisable au cours d'un examen d'IRM mais nécessite un traitement spécifique du signal de résonance⁽¹⁾ qui n'est pas actuellement disponible sur les imageurs conventionnels.

La détermination des paramètres tissulaires (ρ , T_1 , et T_2) est obtenue a posteriori par ajustement du signal de résonance à un modèle mathématique approprié.

L'imagerie paramétrique s'impose comme une procédure reproductible de standardisation des méthodologies d'acquisition et de quantification des données qui permet en outre de s'affranchir des particularités de chaque machine⁽²⁾.

APPLICATIONS EN DERMATOLOGIE.

Face à l'augmentation constante des pathologies cutanées les professionnels de santé se doivent de disposer de techniques pertinentes d'évaluation tant pour le diagnostic que pour le suivi thérapeutique. La problématique est proche dans le domaine de la dermatocosemétique où des modifications récentes des directives européennes (76/768/CEE) imposent aux industriels d'apporter la preuve de l'efficacité des produits cosmétiques sur la peau. Ainsi, le besoin technique permettant, dans ces deux domaines, de fournir des données discriminantes et reproductibles sur l'état du tissu cutané est une préoccupation actuelle majeure. L'imagerie ultrasonore est à ce jour une technique largement utilisée en dermatologie pour l'exploration de la peau et du tissu graisseux⁽³⁾.

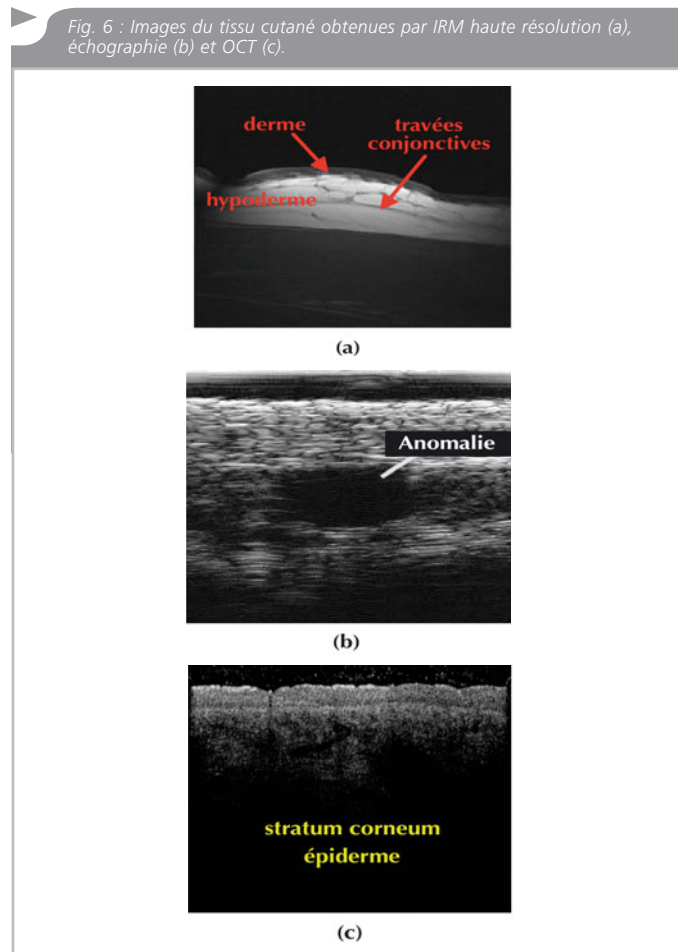
Aisément disponible en routine clinique, l'échographie permet non seulement de visualiser les structures de la peau avec une résolution de l'ordre de 50 μm mais aussi de déterminer certaines propriétés physiques telles que l'élasticité du milieu⁽⁴⁾. Plus récemment le

développement de la tomographie par optique cohérente (OCT) a permis d'étudier les tissus avec une plus grande résolution spatiale (10-15 μm) et ainsi de visualiser des structures jusqu'à lors inexplorées comme le stratum corneum par exemple^(5, 6). Malheureusement la profondeur d'exploration maximale est de l'ordre du millimètre ce qui limite cet outils à l'analyse des couches superficielles⁽⁷⁾.

Quelle que soit la technique utilisée, les images de la peau requièrent une résolution spatiale élevée afin de visualiser avec la plus grande précision les structures tissulaires. En outre, les techniques d'imagerie doivent être de mise en œuvre simple et pratique. Les durées d'acquisition des images ne doivent pas être prohibitives afin d'assurer une parfaite immobilité du patient pendant l'acquisition des images de résolution spatiale élevée car ces dernières sont très sensibles au mouvement. La méthode d'imagerie se doit également d'être non invasive pour permettre la réalisation d'examens à intervalles réguliers notamment dans le cas de suivis pathologique ou thérapeutique.

Grâce au développement récent d'antennes de surface de haute sensibilité, appelées également antennes « micro » en raison de leurs dimensions réduites, moins de 50mm (figure 3-b), et compte tenu du caractère non invasif de la technique, l'IRM haute résolution pourrait présenter d'intéressantes perspectives d'applications

Fig. 6 : Images du tissu cutané obtenues par IRM haute résolution (a), échographie (b) et OCT (c).



pour l'analyse du tissu cutané^(8,9). Les images d'IRM sont le reflet des paramètres tissulaires ρ , T_1 et T_2 , et par suite l'information qu'elles apportent est différente de celle obtenue à partir des techniques usuelles d'imagerie de la peau. L'image IRM de la peau présentée figure 6-a permet notamment une visualisation précise du derme et de l'hypoderme ainsi que des différentes microstructures qui les composent, indentations graisseuses et travées conjonctives. Outre un intérêt iconographique de telles images peuvent apporter d'intéressantes informations cliniques concernant diverses pathologies de la peau et du tissu graisseux sous-cutané.

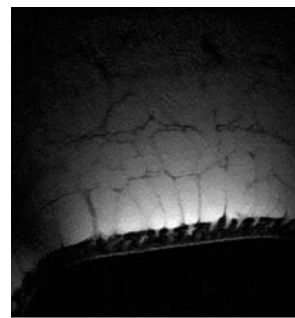
Quelques exemples d'applications de l'IRM haute résolution en dermatologie et dermocosmétique sont présentés dans ce qui suit pour montrer les bénéfices de cette nouvelle technologie. Nous verrons également qu'en plus d'une approche morphologique l'IRM peut également fournir une information quantitative à partir de la mesure des paramètres relaxométriques intrinsèques au tissu aidant à la caractérisation tissulaire.

La première application a consisté à analyser au moyen de l'imagerie de résonance magnétique (IRM) haute résolution les lipodystrophies médicamenteuses induites par un traitement antirétroviral chez des patients atteints du syndrome VIH. Les lipodystrophies sont définies par une redistribution du tissu adipeux entraînant des atrophies et des hypertrophies adipeuses⁽¹⁰⁾. Elles touchent 60 à 80 % des patients sous trithérapie⁽¹¹⁾ et sont sources d'importants inconvénients morphologiques. La lipotrophie est une composante des lipodystrophies qui se traduit par une disparition plus ou moins complète du tissu adipeux principalement au niveau de la face, des membres et des fesses. Au contraire, dans le cas d'une hypertrophie, autre forme des lipodystrophies, on observe une augmentation de la masse graisseuse au niveau de zones bien spécifiques telles que les régions cervicales, réalisant la «bosse de bison», mammaire et abdominale. Dans ce dernier cas la graisse étant de siège sous cutanée ou périviscérale.

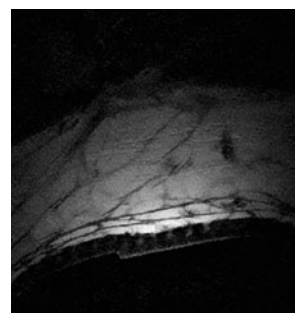
Les images IRM du tissu graisseux, au niveau du mollet et de l'abdomen, ont été réalisées sur 30 patients VIH[®] répartis en 2 groupes de 15, soit 15 patients avec lipodystrophie décelable à l'examen clinique et confirmée par examen DEXA et 15 patients sans lipodystrophie décelable à l'examen clinique. Ces images ont été ensuite comparées à celles obtenues sur un groupe témoin constitué de 15 volontaires sains. Un imageur IRM Philips Intera 1.5T équipé d'une antenne de surface haute résolution, de 23 mm de diamètre, a été utilisé pour l'acquisition des images. Pour chaque zone, les images sont obtenues à partir d'une séquence pondérée T2 constituée de 20 coupes jointives de 2 mm d'épaisseur et de 156 μm de résolution spatiale.

Les images IRM haute résolution du mollet montrent que pour la population témoin l'épaisseur moyenne du tissu graisseux au niveau du mollet est en moyenne de l'ordre de 5 mm, deux fois plus élevée que chez les patients atteints du VIH indépendamment du groupe considéré. En revanche aucune différence significative

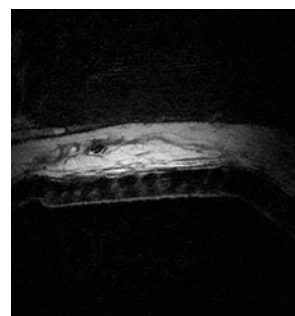
Fig. 7 : Images d'IRM haute résolution acquises au niveau de l'abdomen de volontaires sains (a), VIH[®] sans lipodystrophie (b) et VIH[®] avec lipodystrophie (c).



(a)



(b)



(c)

n'a été mise en évidence au niveau du tissu graisseux abdominal. Ainsi l'IRM haute résolution permet une évaluation précise de l'épaisseur du tissu adipeux mais son principal intérêt réside dans le fait qu'elle permet de visualiser des modifications structurales du tissu adipeux (figure 7). Les résultats obtenus montrent en particulier des différences d'organisation des travées conjonctives à l'intérieur du tissu graisseux abdominal selon le groupe de patients considéré. Le réseau de travées est régulier et homogène chez les témoins, il est nettement hétérogène chez les patients VIH et en cas de lipodystrophie l'organisation du tissu adipeux est totalement anarchique.

Cette étude préliminaire menée sur 30 patients a montré d'intéressantes perspectives d'applications de

l'imagerie IRM haute résolution pour le contrôle et le suivi des lipodystrophies induites par un traitement anti-rétroviral chez les patients VIH.

Selon une autre perspective d'application, l'imagerie quantitative haute résolution avec mesure locale des paramètres relaxométriques tissulaires pourrait permettre d'obtenir des informations physico-chimiques et conduire à une caractérisation objective et quantifiable des propriétés du derme et de l'hypoderme.

A l'issue d'une étude préliminaire de faisabilité⁽¹²⁾, il a été montré que l'utilisation d'un imageur médical conventionnel satisfait aux critères statistiques de validité pour la mesure des paramètres relaxométriques T_2 du tissu adipeux. Les tissus adipeux pouvant être caractérisés par deux temps de relaxation T_{2c} et T_{2l} , de valeurs respectives 38 ± 1 et 159 ± 2 ms, en bon accord avec les résultats obtenus *ex vivo* par spectrométrie RMN considéré comme « le gold standard »^(13, 14).

Une autre application de la méthode d'imagerie, qui paraît devoir présenter d'intéressantes perspectives d'applications, au vu de nos résultats préliminaire, concerne l'étude et la caractérisation *in vivo* des différents stades de cellulite. L'étude réalisées au niveau de la cuisse sur 30 sujets présentant différents stades de cellulites détectées cliniquement (infiltrée, capitons, fibrose et oedème) semble indiquer que, par comparaison avec une population de référence, les valeurs de T_2 sont modifiées selon le type de cellulite. L'analyse des histogrammes montre que dans le cas des cellulites avec capitons les valeurs les plus élevées de T_2 se distribuent sous forme de strates inégalement réparties (figure 8) alors que pour les autres cas de cellulite les différentes valeurs de T_2 se distribuent uniformément. Cette étude préliminaire a permis de mettre en évidence des modifications des paramètres relaxométriques en fonction de la nature du tissu hypodermique. Une étude portant sur un plus grand nombre de cas doit être cependant envisagée afin de confirmer, sur le plan statistique, les tendances observées. Une fois validée, la technique pourrait utilement contribuer à la caractérisation des tissus lipidiques de l'hypoderme.

L'imagerie quantitative a également été utilisée pour visualiser et caractériser les implants de gels visco-élastiques d'acide hyaluronique. Les gels d'acide hyaluronique sont de plus en plus utilisés en chirurgie plastique pour le comblement des rides et ridules. Injecté au niveau du derme, l'acide hyaluronique est un matériau biocompatible résorbable qui est dégradé au cours du temps, de 6 à 12 mois après l'injection selon la nature et la quantité de produit injecté⁽¹⁵⁾. Il s'agit d'un acte peu invasif et bien toléré par l'organisme qui doit être renouvelé périodiquement pour assurer un rendu esthétique optimal. Concernant ce dernier point, d'autres paramètres sont à prendre en compte tels que la procédure d'injection mais aussi la viscosité du produit. Le but de l'intervention étant de réaliser une injection locale avec le moins de diffusion (16, 17). A l'heure actuelle, le praticien ne peut se baser que sur l'aspect visuel ou tactile pour juger la qualité de l'intervention. La mise à disposition de techniques

d'imagerie pourrait contribuer efficacement à l'amélioration des techniques et des produits d'injection. A cet égard, les images paramétriques T_2 *in vivo* ont montré que l'implant d'acide hyaluronique était facilement dissociable des tissus cutanés avoisinants en raison notamment de valeurs élevées des temps de relaxation T_2 . Par suite, la réalisation d'image T_2 à différents temps après l'injection fournit une indication de la résorption temporelle de l'implant comme le montrent les images paramétriques haute résolution de la figure 9.

L'analyse temporelle de l'expansion latérale, du volume et de la valeur moyenne du T_2 de l'implant permet de quantifier l'évolution de l'injection. Ces mesures montrent en particulier que dans un premier temps l'implant diffuse au niveau de l'interface derme/hypoderme et présente une étendue maximale à 3 mois (figure 10-a). En revanche, les figures 10-b et 10-c montrent que le volume et la valeur de T_2 de l'implant d'acide hyaluronique diminuent de manière régulière, indiquant la résorption progressive de l'implant au cours du temps.

L'imagerie quantitative haute résolution permet ainsi de visualiser la diffusion sous cutané de l'agent de remplissage, de suivre sa dégradation au cours du temps et d'observer les éventuelles réactions tissulaires environnantes. De telles informations sont particulièrement pertinentes pour la mise au point et l'évaluation de nouveaux agents visco-élastiques.

Conclusion et perspectives

La généralisation des antennes de surface de haute sensibilité, désormais proposées par les constructeurs, l'IRM, dites de haute résolution, pourrait trouver de

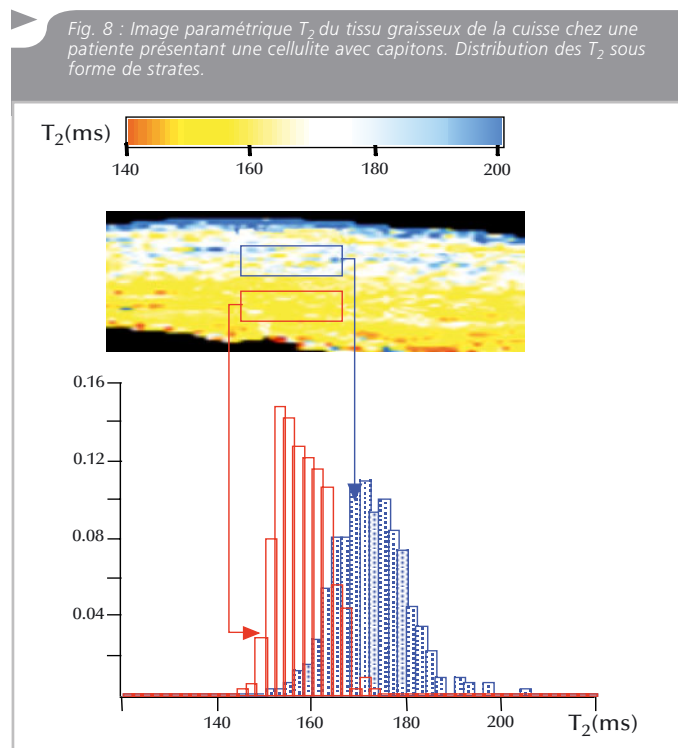
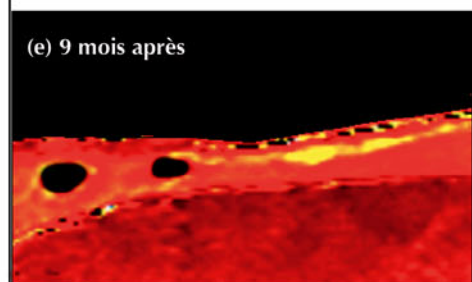
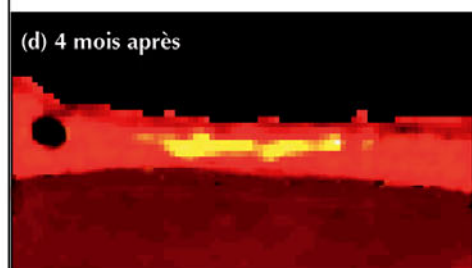
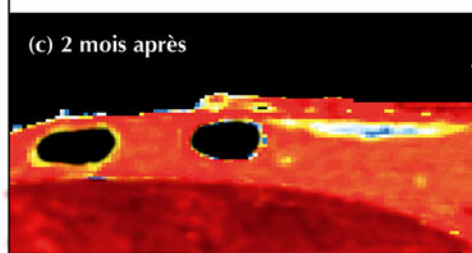
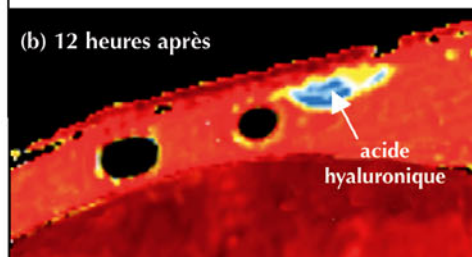
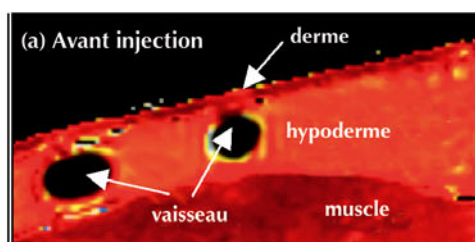


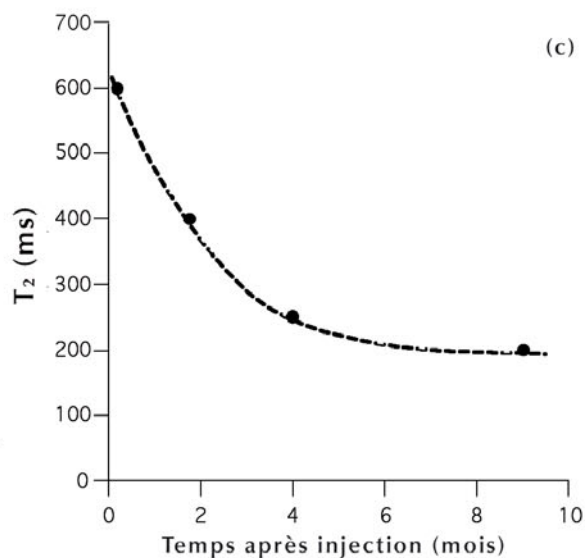
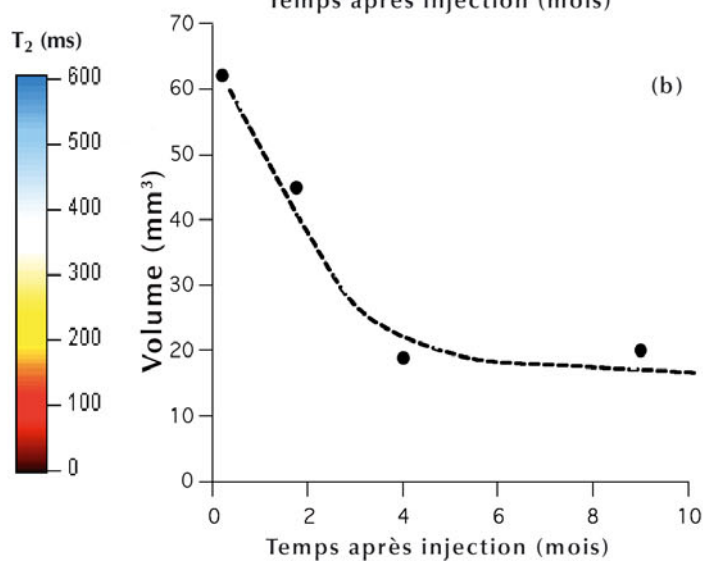
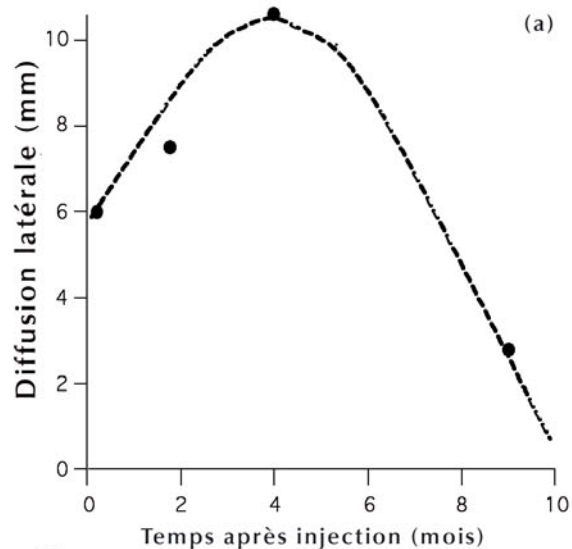
Fig. 9 : Images quantitatives T_2 du tissu sous cutané de l'avant-bras avant (a) et après injection de 0,05cm³ d'acide hyaluronique (b-e). Les figures b, c, d et e montrent la distribution de l'implant d'acide hyaluronique, 12 heures, 2, 4 et 9 mois après l'injection.



↓ Temps

10mm

Fig.10 : Variations au cours du temps de la diffusion latérale (a), du volume (b) et de la valeur moyenne T_2 (c) d'un implant d'acide hyaluronique injecté au niveau de l'interface derme/hypoderme d'un volontaire.



larges perspectives d'utilisation dans de le domaine de la dermatologie et de la dermocosmétique. Au travers des exemples d'applications abordés dans cet article, la technique s'est révélée particulièrement intéressante pour l'exploration et la caractérisation de la peau et du tissu grasseux. Le caractère non-invasif de la méthode permet d'envisager d'étendre ce type d'analyse à la caractérisation de diverses pathologies de la peau et pour le diagnostic de lésions tumorales ou inflammatoires. La technique pourrait aussi contribuer à définir les limites des lésions dans les cas où une chirurgie est envisagée ou pour le suivi local d'éventuelles récidives. En outre, la méthode permettrait d'évaluer l'efficacité thérapeutique au cours d'essais cliniques ou dans le suivi des patients traités.

Bibliographie

- 1 - Gensanne D, Josse G, Lagarde J M and Vincensini D, A post-processing method for multiexponential spin-spin relaxation analysis of MRI signals. *Phys Med Biol*, 2005. 50(16): p. 3755-3772.
- 2 - Calmet C, Vincensini D, Bonnet J, Bertino C, Catala A, Martinez M, and Joffre F, MRI dosimetry: a fast quantitative MRI method to determine 3D absorbed dose distributions. *Invest Radiol*, 1999. 34(3): p. 236-41.
- 3 - Rosenbaum M, Prieto V, Hellmer J, Boschmann M, Krueger J, Leibel R L, and Ship A G, An exploratory investigation of the morphology and biochemistry of cellulite. *Plast Reconstr Surg*, 1998. 101(7): p. 1934-9.
- 4 - Zheng Y P, Bridal S L, Shi J, Saied A, Lu M H, Jaffre B, Mak A F, and Laugier P, High resolution ultrasound elastomicroscopy imaging of soft tissues: system development and feasibility. *Phys Med Biol*, 2004. 49(17): p. 3925-38.
- 5 - Welzel J, Lankenau E, Birngruber R and Engelhardt R, Optical coherence tomography of the human skin. *J Am Acad Dermatol*, 1997. 37(6): p. 958-63.
- 6 - Gambichler T, Moussa G, Sand M, Sand D, Altmeyer P, and Hoffmann K, Applications of optical coherence tomography in dermatology. *J Dermatol Sci*, 2005. 40(2): p. 85-94. Epub 2005 Aug 31.
- 7 - Steiner R, Kunzi-Rapp K and Scharffetter-Kochanek K, Optical coherence tomography: Clinical application in dermatology. *Med. Laser Appl*, 2003. 18: p. 249-259.
- 8 - Weis J, Ericsson A, Astrom G, Szomolanyi P and Hemmingsson A, High-resolution spectroscopic imaging of the human skin. *Magn Reson Imaging*, 2001. 19(2): p. 275-8.
- 9 - Gensanne D, Josse G, Lagarde J M and Vincensini D, High spatial resolution quantitative MR images: an experimental study of. *Phys Med Biol*, 2006. 51(11): p. 2843-2855. Epub 2006 May 24.
- 10 - Madge S, Kinloch-de-Loes S and Mercey D, Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS*, 1999. 13: p. 735-737.
- 11 - Carr A, Miller J, Law A and Cooper D A, A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*, 2000. 14: p. F25-F32.
- 12 - Gensanne D, Diridollou S, Lagarde J M, Gall Y, Serre D, and Vincensini D, Critère de validité de la décomposition multiexponentielle du signal d'imagerie de résonance magnétique nucléaire : application à l'étude des structures lipidiques. *Barrière cutanée et bioingénierie*, 2001.
- 13 - Kamman R L, Go K G, Muskiet F A, Stomp G P, Van Dijk P, and Berendsen H J, Proton spin relaxation studies of fatty tissue and cerebral white matter. *Magn Reson Imaging*, 1984. 2(3): p. 211-20.
- 14 - Brix G, Heiland S, Bellemann M E, Koch T and Lorenz W J, MR imaging of fat-containing tissues: valuation of two quantitative imaging techniques in comparison with localized proton spectroscopy. *Magn Reson Imaging*, 1993. 11(7): p. 977-91.
- 15 - Lemperle G, Morhenn V and Charrier U, Human Histology and Persistence of Various Injectable Filler Substances for Soft Tissue Augmentation. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2003. 27(5): p. 354-366.
- 16 - Narins R S and Bowman P H, Injectable skin fillers. *Clin Plast Surg*, 2005. 32(2): p. 151-62.
- 17 - Bergeret-Galley C, Comparison of resorbable soft tissue fillers. *Aesthetic Surgery Journal*, 2004. 24(1): p. 33-46.

