



HAL
open science

Etude descriptive du vieillissement cutané au sein d'une cohorte de 209 sujets et relations avec le système nerveux autonome

Élisa Cinotti

► To cite this version:

Élisa Cinotti. Etude descriptive du vieillissement cutané au sein d'une cohorte de 209 sujets et relations avec le système nerveux autonome. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2016. Français. NNT : 2016LYSES022 . tel-01774158

HAL Id: tel-01774158

<https://theses.hal.science/tel-01774158>

Submitted on 23 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE JEAN MONNET DE SAINT-ETIENNE

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

THESE

**Présentée pour l'obtention du titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LYON**

Discipline : Biologie Médecine Santé

Présentée et soutenue publiquement par

Elisa CINOTTI

Le 1 juin 2016

**Etude descriptive du vieillissement cutané au
sein d'une cohorte de 209 sujets et relations
avec le système nerveux autonome**

Membres du jury :

Pr. Jean-Claude BARTHELEMY (CHU Saint-Etienne)

Président du jury

Pr. Frédéric CAMBAZARD (CHU Saint-Etienne)

Directeur de thèse

Pr. François AUBIN (CHU Besançon)

Rapporteur

Pr. Laurent MISERY (CHU Brest)

Rapporteur

Pr. Véronique DEL MARMOL (CHU Bruxelles, Belgique)

Examinatrice

Remerciements

Au Pr. Frédéric CAMBAZARD, au Dr. Bruno LABELLE et au Dr. Jean-Luc PERROT, collègues dermatologues au Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, pour m'avoir fait découvrir l'imagerie non invasive cutanée, pour m'avoir transmis leur enthousiasme pour la recherche et pour leur soutien dans cette étude.

A mes collègues dermatologues Anne-Catherine BIRON, Chrystelle CHOL, Julie CHEVALLIER, Amaury LECLERQ, Cécile JAFFELIN pour m'avoir aidée à mettre en place ce projet de recherche.

A mes parents pour m'avoir transmis le goût de la recherche dès mon enfance.

A mon mari pour son aide et son soutien tout au long de ce travail et de bien d'autres.

Au Pr. Jean Claude BARTHELEMY et à M. Vincent PICHON de l'équipe de physiologie SNA-EPIS du service de physiologie clinique et de l'exercice du Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne pour m'avoir donné accès aux données de la cohorte PROOF.

A Catherine HEUSELE, Carine NIZARD et Sylvianne SCHNEBERT de LVMH (Louis Vuitton Moët Hennessy) de Saint-Jean-de-Braye pour avoir soutenu ce projet de recherche.

A Armand BERNOIS et Christophe RABILLON de LVMH (Louis Vuitton Moët Hennessy) de Saint-Jean-de-Braye pour leur aide dans les méthodes statistiques.

Au Pr. Philippe GAIN et au Pr. Gilles THURET du laboratoire de biologie et imagerie de la greffe de cornée de Saint-Etienne pour m'avoir donné la possibilité de participer au master 2 de recherche.

Aux sujets volontaires de la cohorte PROOF pour leur participation à l'étude.

Résumé

Introduction : Le système nerveux autonome (SNA) est le marqueur le plus puissant du vieillissement global de l'organisme, en particulier du vieillissement vasculaire cérébral et cardiaque. Bien que la peau soit richement innervée par les nerfs autonomes et le SNA contrôle de nombreuses fonctions cutanées, la relation entre le SNA et le vieillissement cutané n'a pas été étudiée.

Méthodes : Nous avons évalué le vieillissement cutané chez 209 sujets âgés (105 femmes et 104 hommes, âge moyen 77,5 ans) appartenant à la cohorte stéphanoise PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) qui explore la fonctionnalité du SNA. Le vieillissement cutané a été mesuré par le score clinique SCINEXA (SCore for INtrinsic and EXtrinsic skin Aging), par VISIA, vidéodermatoscopie et cutométrie. L'activité du SNA a été mesurée par la variabilité de la fréquence cardiaque sur enregistrement de l'électrocardiogramme de 24 heures.

Résultats : Une relation entre SNA et SCINEXA n'a pas pu être démontrée. Cependant, une relation entre l'activité du SNA et certains items du SCINEXA et certains paramètres du VISIA, de la vidéodermatoscopie et de la cutométrie a été trouvée. En particulier, l'analyse des paramètres VISIA a mis en évidence une relation entre porphyrines élevées et baisse de l'activité sympathique du SNA.

Discussion et Conclusion : Quoique nous n'ayons pas trouvé de relation entre le vieillissement cutané global et la fonction du SNA, il est possible que le SNA joue un rôle sur le vieillissement intrinsèque de la peau, mais d'une manière négligeable en comparaison des facteurs externes tels que l'exposition solaire, et que cette partie du vieillissement soit difficile à mettre en évidence. De plus ayant trouvé une relation entre certains paramètres du vieillissement cutané et le SNA, notre étude encourage les futures recherches sur l'influence du SNA sur les différents composants du vieillissement cutané.

Mots clés: système nerveux autonome, peau, vieillissement, vieillissement intrinsèque, vieillissement extrinsèque, SCINEXA, VISIA, vidéodermatoscopie et cutométrie.

Laboratoire : « Système Nerveux Autonome-Epidémiologie, Physiologie, Ingénierie, Santé » (SNA-EPIS, EA4607) du Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Cedex 2, 42055 Saint-Etienne, France

SOMMAIRE

1	Table des tableaux	9
2	Table des figures.....	12
3	Liste des abréviations	15
4	INTRODUCTION.....	18
4.1	Système nerveux autonome.....	19
4.1.1	Anatomie du système nerveux autonome.....	19
4.1.2	Fonctionnement du système nerveux autonome	20
4.1.3	Vieillessement du système nerveux autonome.....	22
4.1.4	Association entre activité du système nerveux autonome et vieillessement global de l'organisme	23
4.2	Innervation cutanée	25
4.2.1	Innervation de l'épiderme	25
4.2.2	Innervation du derme.....	26
4.2.3	Innervation cutanée par le système nerveux autonome.....	26
4.3	Vieillessement cutané	29
4.4	Etude PROOF.....	34
4.5	Objectifs de l'étude	35
5	METHODES	37
5.1	Population étudiée.....	37
5.2	Considérations éthiques	38
5.3	Mesure de l'activité du système nerveux autonome.....	38
5.4	Mesure du vieillissement cutané	40
5.4.1	SCINEXA (SCore for INtrinsic and EXtrinsic skin Aging).....	40
5.4.2	Paramètres cutanés cliniques évalués en complément du SCINEXA ..	41
5.4.3	Imagerie cutanée non invasive : VISIA et vidéodermatoscopie.....	43
5.4.4	Exploration fonctionnelle : cutométrie.....	45

5.5	Questionnaire	48
5.6	Analyses statistiques	52
5.6.1	Logiciels	52
5.6.2	Calcul du nombre de sujets nécessaires	52
5.6.3	Degré de significativité des tests statistiques	53
5.6.4	Analyse descriptive des données	53
5.6.5	Effet discriminant	53
5.6.6	Analyse de relation	54
5.6.7	Validation des données	55
5.6.8	Analyse multidimensionnelle	55
5.6.9	Analyses effectuées dans l'étude	56
6	RESULTATS.....	58
6.1	Activité du système nerveux autonome	58
6.1.1	Variables linéaires du système nerveux autonome: Ptot, LF, HF, et LF/HF	58
6.1.2	Paramètres non linéaires du système nerveux autonome: SD1, SD2, alpha1 et alpha2	69
6.1.3	Relation entre paramètres linéaires et non linéaires du système nerveux autonome	74
6.1.4	Analyse de la variation des mesures du système nerveux autonome dans le temps	76
6.1.5	Synthèse des résultats sur les mesures de l'activité du système nerveux autonome	78
6.2	Analyse du vieillissement cutané	80
6.2.1	Score SCINEXA.....	80
6.2.2	Paramètres cliniques en complément du score SCINEXA	83
6.2.3	Comparaison des paramètres cliniques du vieillissement cutané entre les deux sexes	83

6.2.4	Cancers cutanés et lésions précancéreuses	83
6.2.5	Variabilité inter-investigateur du score SCINEXA	86
6.2.6	VISIA	93
6.2.7	Vidéodermatoscopie	95
6.2.8	Corrélation entre VISIA et vidéodermatoscopie	96
6.2.9	Cutométrie	97
6.3	Questionnaire sur les habitudes de vie	101
6.3.1	Comparaison entre hommes et femmes.....	101
6.3.2	Classification hiérarchique des sujets selon les habitudes de vie.....	102
6.3.3	Effet de la classification des habitudes de vie sur le score SCINEXA	111
6.3.4	Effet de la classification des habitudes de vie sur les données mesurées par VISIA, vidéodermatoscopie et cutométrie.....	116
6.4	Rapport entre activité du système nerveux autonome et vieillissement cutané	132
6.4.1	Analyse des valeurs du système nerveux autonome	132
6.4.2	Analyse sur la variation des valeurs du système nerveux autonome dans le temps	136
6.4.3	Analyse en Composantes Principales.....	139
6.4.4	Classification ascendante hiérarchique	140
7	DISCUSSION.....	145
8	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	156
9	ANNEXES	159
9.1	Annexe 1 « Mesure de l'activité du système nerveux autonome par l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque »	159
9.2	Annexe 2 « Score SCINEXA»	162
9.3	Annexe 3 « Questionnaire »	163
9.4	Annexe 4 « Axes principaux de l'analyse en composantes principales »	166

9.5	Annexe 5 « Description des groupes dérivés de la classification ascendante hiérarchique sur les variables du système nerveux autonome, VISIA et vidéodermatoscopie »	169
9.6	Annexe 6 « Valeurs des items du SCINEXA significativement différents selon les groupes dérivés de la classification ascendante hiérarchique sur les variables du système nerveux autonome, VISIA et vidéodermatoscopie »	173
10	REFERENCES	178
11	PUBLICATIONS	194
11.1	Articles dans des revues Internationales à comité de lecture	194
11.1.1	Skin tumors and skin aging in 209 French elderly people: the PROOF study	195
11.1.2	Season and anatomic site effect on skin color and xerosis quantified using an ultra-high definition videodermoscope	211
11.1.3	Prevalence of actinic keratoses in a French cohort of elderly people: the PROOF study	219
11.1.4	Is there a relation between autonomic nervous system activity and skin aging?	230
11.2	Communications affichées lors de congrès nationaux et internationaux	245
11.2.1	Analyse quantitative des images réalisées avec un dermatoscope HD : étude réalisée chez 79 femmes âgées de 77 à 78 ans.....	246
11.2.2	Reproductibilité inter-investigateur du score de vieillissement cutané SCINEXA	248
11.2.3	Épidémiologie des kératoses actiniques chez une cohorte de 163 sujets âgés de 77 ans	250
11.2.4	Quantification of skin xerosis using an ultra-high definition videodermatoscope on a cohort of 149 healthy subjects.	252
11.2.5	Épidémiologie et description des tumeurs cutanées malignes dans une population de personnes âgées considérée représentative de la population générale à propos de 209 sujets de la cohorte PROOF	254

11.2.6	Épidémiologie et description des tumeurs cutanées bénignes dans une population de personnes âgées considérée comme représentative de la population générale à propos de 209 sujets de la cohorte PROOF	256
--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

1 TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 Nombre de sujets par enregistrement du SNA	58
Tableau 2 Valeurs moyennes des quatre enregistrements de Ptot, LF, HF, LF/HF	58
Tableau 3 Corrélacion parmi les valeurs moyennes de Ptot, LF, HF, LF/HF obtenus sur les quatre enregistrements	59
Tableau 4 Valeurs de LF pour chaque enregistrement	61
Tableau 5 Valeurs de HF pour chaque enregistrement.....	62
Tableau 6 Valeurs de LF/HF pour chaque enregistrement.....	62
Tableau 7 Valeurs moyennes de Ptot, LF, HF, LF/HF par enregistrements en considérant seulement les sujets ayant eu quatre enregistrements	62
Tableau 8 Corrélacion parmi les valeurs de LF obtenues sur trois enregistrements	64
Tableau 9 Corrélacion parmi les valeurs de HF obtenues sur trois enregistrements.....	64
Tableau 10 Corrélacion parmi les valeurs de LF/HF obtenues sur trois enregistrements	64
Tableau 11 Variabilité entre mesure des variables linéaires du système nerveux autonome	66
Tableau 12 Valeurs moyennes de Ptot, LF, HF, LF/HF pour chaque enregistrement et sexe	67
Tableau 13 Valeurs moyennes des trois premiers enregistrements de SD1, SD2, alpha1 et alpha2.....	69
Tableau 14 Corrélacion parmi les valeurs moyennes de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 obtenues sur les trois premiers enregistrements.....	69
Tableau 15 Valeurs de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 pour chaque enregistrement	71
Tableau 16 Corrélacion parmi les valeurs de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 obtenus sur les premiers trois enregistrements	72
Tableau 17 Variabilité entre enregistrement des paramètres non linéaires du système nerveux autonome.....	72
Tableau 18 Valeurs moyennes de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 pour chaque enregistrement et sexe	73
Tableau 19 Corrélacion parmi les paramètres linéaires et non linéaires du système nerveux autonome (moyenne sur les premiers trois enregistrements).....	75
Tableau 20 Corrélacion parmi les paramètres linéaires et non linéaires du système nerveux autonome.....	75
Tableau 21 Pente des variables LF/HF et TS dans le temps	76

Tableau 22 Analyse de la pente des variables LF/HF et TS selon le sexe	76
Tableau 23 Nombre de sujets inclus dans les trois groupes d'évolution du système nerveux autonome dans le temps	78
Tableau 24 SCINEXA et score des rides profondes du visage	81
Tableau 25 Prévalence des tumeurs bénignes (pourcentage sur 209 sujets).....	85
Tableau 26 Caractéristiques démographiques des patients atteints de tumeurs cutanées malignes et caractéristiques histologiques de ces tumeurs	86
Tableau 27 Score des items du SCINEXA (taux sur 209 sujets) par investigateur	87
Tableau 28 Poids de chaque item dans le score SCINEXA intrinsèque	89
Tableau 29 Poids de chaque item dans le score SCINEXA extrinsèque.....	89
Tableau 30 Exemple d'analyse selon les trois dermatologues pour un item du SCINEXA (sécheresse dans ce cas).....	91
Tableau 31 Concordance entre les experts par items	92
Tableau 32 Valeurs des paramètres du VISIA	93
Tableau 33 Valeurs des paramètres de vidéodermatoscopie	95
Tableau 34 Corrélation parmi les paramètres de VISIA et de vidéodermatoscopie	96
Tableau 35 Valeurs des paramètres de cutométrie	97
Tableau 36 Habitudes de protection solaire	101
Tableau 37 Nombre de sujets par groupe d'habitudes d'exposition solaire	102
Tableau 38 Nombre de sujets par groupe d'habitudes sportives.....	105
Tableau 39 Nombre de sujets par groupe de consommation de tabac	107
Tableau 40 Nombre de sujets par groupe d'habitudes alimentaires	109
Tableau 41 Variables du questionnaire sur les habitudes de vie qui influent sur le score SCINEXA	112
Tableau 42 Influence des habitudes de vie sur les données mesurées par VISIA	116
Tableau 43 Influence des habitudes de vie sur les données mesurées par vidéodermatoscopie	117
Tableau 44 Influence des habitudes de vie sur les données mesurées par cutométrie	117
Tableau 45 Corrélation parmi les variables linéaires du SNA et SCINEXA	132
Tableau 46 Corrélation parmi les variables non- linéaires du SNA et SCINEXA.....	134
Tableau 47 Corrélation parmi les paramètres du VISIA et de vidéodermatoscopie et les scores LF, HF, Ptot, VPC et SD1	135
Tableau 48 Corrélation entre le score SCINEXA et les paramètres du système nerveux autonome.....	136

Tableau 49 Items du SCINEX en relation avec l'activité du système nerveux autonome .	137
Tableau 50 Paramètres du VISIA et de la vidéodermatoscopie qui sont liés à l'activité du système nerveux autonome	138
Tableau 51 Paramètres de la cutométrie qui sont liés à l'activité du système nerveux autonome.....	139
Tableau 52 Caractéristiques des axes principaux de l'analyse multidimensionnelle	140
Tableau 53 Nombre de sujets par groupe de caractéristiques du système nerveux autonome, VISIA et vidéodermatoscopie	141
Tableau 54 Moyenne des paramètres du VISIA, vidéodermatoscopie et système nerveux autonome dans les cinq groupes	141
Tableau 59 Femmes et hommes dans les cinq groupes.....	143

2 TABLE DES FIGURES

Figure 1 Système VISIA utilisé dans l'étude	43
Figure 2 Vidéodermatoscope utilisé dans l'étude	44
Figure 3 Cutomètre utilisé dans l'étude	45
Figure 4 Courbe de déformation de la peau évaluée par la cutométrie	46
Figure 5 Graphiques représentant la corrélation parmi les valeurs moyennes de Ptot, LF, HF et LF/HF obtenues sur les quatre enregistrements.....	60
Figure 6 Analyse multidimensionnelle en composantes principales des variables LF, HF et LF/HF.....	61
Figure 7 Evolution de la fonction du système nerveux autonome pour les sujets ayant eu les quatre enregistrements.....	63
Figure 8 Relation entre les variables HF et LF par enregistrement	65
Figure 9 Différence de Ptot et LF/HF par enregistrement entre les hommes et les femmes.....	67
Figure 10 Corrélation entre les variables HF et LF par sexe	68
Figure 11 Graphiques représentant la corrélation parmi les valeurs moyennes de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 sur les trois premiers enregistrements.....	70
Figure 12 Analyse multidimensionnelle en composantes principales de SD1, SD2, alpha1 et alpha2.....	71
Figure 13 Différence de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 par enregistrement entre les hommes et les femmes	74
Figure 14 Histogrammes des mesures VISIA moyennées sur les deux côtés.....	94
Figure 15 Histogrammes des mesures de cutométrie	99
Figure 16 Classification ascendante hiérarchique sur les réponses concernant les questions sur les habitudes d'exposition solaire	102
Figure 17 Réponses concernant les questions sur les habitudes d'exposition solaire dans les différents groupes.....	103
Figure 18 Classification ascendante hiérarchique sur les réponses concernant les questions sur les habitudes sportives	105
Figure 19 Réponses concernant les questions sur les habitudes sportives dans les différents groupes.....	106
Figure 20 Groupes de sujets d'habitudes sportives	106

Figure 21 Classification ascendante hiérarchique sur les réponses concernant les questions sur les habitudes de tabagisme.....	107
Figure 22 Réponses concernant les questions sur les habitudes de tabagisme dans les différents groupes.....	108
Figure 23 Classification ascendante hiérarchique sur les réponses concernant les questions sur les habitudes alimentaires	109
Figure 24 Réponses concernant les questions sur les habitudes alimentaires dans les différents groupes.....	110
Figure 25 Groupes de sujets d'habitudes alimentaires	111
Figure 26 Score SCINEXA global et extrinsèque en fonction de la variable Protection solaire du corps	113
Figure 27 Scores SCINEXA en fonction de la variable Réaction au soleil avec protection	114
Figure 28 Comparaison de la texture cutanée dans les différents groupes d'exposition solaire.....	118
Figure 29 Comparaison des porphyrines dans les différents groupes d'exposition solaire	119
Figure 30 Comparaison des taches UV dans les différents groupes d'exposition solaire .	119
Figure 31 Comparaison de la pigmentation de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes d'exposition solaire	120
Figure 32 Comparaison de la pigmentation de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'exposition solaire.....	120
Figure 33 Comparaison des rides dans les différents groupes d'habitudes sportives.....	122
Figure 34 Comparaison de la pigmentation de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes d'habitudes sportives	123
Figure 35 Comparaison de la pigmentation de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'habitudes sportives	123
Figure 36 Comparaison de la coloration jaunâtre de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes d'habitudes sportives.....	124
Figure 37 Comparaison d'Ur de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes d'habitudes sportives.....	124
Figure 38 Comparaison de Ur de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'habitudes sportives.....	125
Figure 39 Comparaison d'Ua de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'habitudes sportives.....	125

Figure 40 Comparaison d'Ua/Uf de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'habitudes sportives.....	126
Figure 41 Comparaison de la variabilité de la couleur de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes de consommation de tabac.....	127
Figure 42 Comparaison de la coloration jaunâtre de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes de consommation de tabac	127
Figure 43 Comparaison de la pigmentation du visage dans les différents groupes de consommation de tabac.....	128
Figure 44 Comparaison de l'érythème de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes de consommation de tabac	128
Figure 45 Comparaison de la sécheresse de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes de consommation de tabac	129
Figure 46 Comparaison d'Ua de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes de consommation de tabac	129
Figure 47 Comparaison d'Ua de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes de consommation de tabac	130
Figure 48 Comparaison d'Ua/Uf de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes de consommation de tabac	130
Figure 49 Comparaison de la coloration jaunâtre de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'habitudes alimentaires.....	131
Figure 50 Relation entre SD2 et les deux groupes avec SCINEXA extrinsèque élevé (1) et bas (2).	134

3 LISTE DES ABRÉVIATIONS

AChE	Acétylcholinestérase
ACP	Analyse en Composante Principale
C	Groupe Croissant du Système Nerveux Autonome
CBC	Carcinome basocellulaire
CE	Carcinome épidermoïde
CGRP	Calcitonine Gene-Related Peptide
D	Groupe Décroissant du Système Nerveux Autonome
Ddl	Degré de liberté
DbH	Dopamine b-Hydroxylase
ECG	Electrocardiogramme
Enr.	Enregistrement
ET	Ecart-type
FNIE	Fibres Nerveuses Intra-Epidermiques
FFT	Transformée de Fourier (Fast Fourier Transform)
HF	Hautes Fréquences
ITA	Angle Topologique Individuel
KA	Kératoses actiniques
LF	Basses Fréquences
MS	Membres supérieurs
N	Groupe Neutre du Système Nerveux Autonome
N	Effectifs
NGF	Facteur de Croissance Nerveuse (Nerve Growth Factor)
NPY	Neuropeptide Y
NS	Non significatif
PGP 9.5	Protein Gene Product 9.5
PROOF	PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events
Ptot	Puissance spectrale totale
r	Coefficient de corrélation de Pearson
r	Répétabilité
R	Fatigabilité (en cutométrie)
rs	Coefficient de corrélation de Spearman

S	Significatif
SCINEXA	SCore for INtrinsic and EXtrinsic skin Aging
SD1	Variabilité à court terme du système nerveux autonome
SD2	Variabilité à long terme du système nerveux autonome
SNA	Système Nerveux Autonome
SP	Substance P
SPF	Sun Protection Factor
TH	Tyrosine Hydroxylase
TNF	Facteur de Nécrose Tumorale (Tumor Necrosis Factor)
TS	Turbulence Pente (Turbulence Slope)
Ua	rétractation immédiate et tardive
Ue	déformation immédiate
Uf	déformation totale
Ur	rétractation immédiate
UV	Rayonnements Ultraviolets
Uv	déformation retardée
VACht	Vesicular ACetylcholine transporter
VFC	Variabilité de la Fréquence Cardiaque
VIP	VasoIntestinal Peptide
VMAT2	Vesicular MonoAmine Transporter
VPC	Extrasystoles ventriculaires (Ventricular Premature Contraction)

INTRODUCTION

4 INTRODUCTION

Le **système nerveux autonome (SNA)** est constitué d'un ensemble complexe de neurones et de voies qui maintiennent un état d'homéostasie dans l'organisme et effectuent des mesures d'adaptation face aux changements dans l'environnement externe et interne¹. La fonctionnalité du SNA est aujourd'hui le marqueur le plus puissant du vieillissement global de l'organisme, car il est le prédicteur le plus important des événements vasculaires cardiaques et cérébraux sévères et de la mortalité²⁻⁶. La relation entre le SNA et le vieillissement de certains organes a déjà été mise en évidence pour le système cardiovasculaire⁷, digestif⁸⁻¹⁰ et urinaire¹¹.

Il n'y a pas d'études qui comparent la fonctionnalité du SNA au vieillissement cutané global, mais des hypothèses concernant une possible relation entre certains aspects du vieillissement cutané, comme les rides, et le SNA ont été formulées¹².

Le **vieillessement cutané** est classiquement divisé en vieillissement intrinsèque et extrinsèque¹³. Le vieillissement intrinsèque de la peau se produit inévitablement comme une conséquence naturelle de changements physiologiques au fil du temps qui sont génétiquement déterminés. Les facteurs extrinsèques sont, à des degrés divers, contrôlables et comprennent l'exposition au soleil, la pollution et la nicotine, et les composants de style de vie divers tels que le régime alimentaire¹³. Le SNA n'a pas encore été étudié comme un possible facteur capable d'influencer le vieillissement de la peau et en particulier le vieillissement intrinsèque. Cependant, le **SNA contrôle plusieurs fonctions cutanées**¹⁴⁻¹⁷, comme le débit sanguin local amené par les capillaires et par les vaisseaux lymphatiques, et la perte de liquides à travers la transpiration, fonctions qui sont altérées avec l'âge^{14,18-20}. Le rapport entre le dysfonctionnement du SNA et les **altérations cutanées** correspondantes est déjà connu dans le cadre de certaines maladies, comme la dermatite atopique^{12,21,22} et le diabète^{18,23}. De plus, la peau et le système nerveux ont la même origine embryologique et des études récentes suggèrent que la peau représente un modèle adéquat pour évaluer le vieillissement du système nerveux²⁴. La peau est richement innervée^{25,26} et le vieillissement cutané est marqué par une diminution de la densité des nerfs cutanés²⁷ et par une réduction des réponses du SNA²⁸. Il est donc possible que le dysfonctionnement du SNA induit par l'âge est en corrélation avec le vieillissement cutané, hypothèse que nous avons voulu tester sur les sujets de la cohorte PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events).

4.1 Système nerveux autonome

Le SNA coordonne le fonctionnement des organes en l'adaptant aux besoins de l'organisme de manière indépendante de la volonté. Ce système complexe comprend des commandes centrales diffuses dans le cerveau et des sous-systèmes relativement spécialisés dont tous les sous-ensembles agissent de manière complémentaire et / ou antagoniste dans un état d'équilibre dynamique.

La plupart des organes possèdent un système nerveux intrinsèque ou intrapariétal, qui commande leur activité motrice ou sécrétoire et un système extrinsèque, qui peut moduler cette activité propre de l'organe par stimulation ou par freinage.

Anatomiquement et fonctionnellement, le SNA est constitué de deux parties: le système nerveux orthosympathique et le système nerveux parasympathique. Ces deux systèmes sont classiquement décrits comme systèmes d'action antagoniste. En réalité ils opèrent en manière coordonnée, parfois antagoniste et parfois agoniste ou synergique²⁹.

4.1.1 Anatomie du système nerveux autonome

Le SNA comprend le système orthosympathique (ou sympathique) et le système parasympathique et est constitué par des centres supérieurs, des centres d'intégration et des centres inférieurs³⁰. Les **centres supérieurs** et les **centres d'intégration** sont situés dans l'hypothalamus (centres supérieurs et d'intégration) et dans le lobe limbique de Broca, l'hippocampe, l'amygdale, la région septale, les voies et centres olfactifs (centres d'intégration). Les **centres inférieurs orthosympathiques** sont situés dans la moelle dorsolombaire, tandis que les centres inférieurs **parasympathiques** sont groupés aux deux extrémités de la moelle : au niveau du plancher du quatrième ventricule (dans le tronc cérébral) et dans la moelle sacrée. Les centres inférieurs sont soumis à l'activité des centres supérieurs.

La liaison entre le système nerveux central et l'organe se fait par deux **neurones**, l'un **pré-synaptique**, l'autre **post-synaptique**, connectés par une **synapse cholinergique nicotinique**. Selon leur origine centrale, les neurones constituent soit le système nerveux orthosympathique (neurones pré-synaptique dans la moelle dorsolombaire), soit le système nerveux parasympathique (neurones pré-synaptique dans le tronc-cérébral et la moelle sacrée). D'une manière générale, le neuromédiateur du deuxième neurone (**neurone post-synaptique**) du système **orthosympathique** est la **noradrénaline**, alors que celui du système **parasympathique** est l'**acétylcholine**. Il existe des exceptions à cette règle

générale: par exemple les **glandes sudoripares** sont innervées par des neurones post-synaptiques orthosympathiques qui libèrent aussi de l'**acétylcholine**. Les neurones post-synaptiques orthosympathiques sont localisés dans les ganglions para-vertébraux ou pré-vertébraux, tandis que les neurones post-synaptiques parasymphatiques sont localisés dans les ganglions parasymphatiques crâniens et en proximité ou dans les parois des organes cibles.

Pour ce qui concerne les **afférences**, les récepteurs sont situés dans la paroi des organes. Ils enregistrent l'état fonctionnel de ces organes ou la composition du milieu intérieur. Le neurone sensitif est situé dans le ganglion sensitif d'un nerf rachidien ou dans le ganglion sensitif d'un nerf crânien. Il est relié au récepteur périphérique par des dendrites et au centre nerveux du tronc cérébral ou de la moelle épinière par un axone. Ces afférences transmettent les messages sensitifs des nocicepteurs viscéraux, des chimiorécepteurs et des mécanorécepteurs.

Le système orthosymphatique innerve les **glandes sudoripares**, les **muscles érecteurs des poils**, les **vaisseaux cutanés** et musculaires (contingent à destinée somatique), le cœur, le système digestif et uro-génitale et glandulaire (contingent viscéral). Le système parasymphatique innerve les viscères du territoire cervico-thoraco-abdominal (cœur, poumons, foie, pancréas, partie supérieure de l'intestin ; nerf vague, Xème paire crânienne), les muscles intrinsèques pupillaires (paires III), les glandes salivaires sous maxillaires (paires VII), les glandes parotides (paires IX), les organes génitaux, vésico-urinaires et colo-rectaux (nerf pelvien).

4.1.2 Fonctionnement du système nerveux autonome

Le SNA maintient un état d'homéostasie dans l'organisme et effectue des mesures d'adaptation face aux changements dans l'environnement externe et interne¹. En particulier il règle le fonctionnement des muscles lisses et cardiaques et des glandes. Il est aussi appelé système nerveux végétatif, mais cette définition ne semble pas être appropriée pour un système qui est important non seulement pour les fonctions végétatives, mais aussi pour les autres niveaux d'activité comme le réglage du comportement en fonction des stimulations externes. Un exemple est constitué par la réponse orthosymphatique de tachycardie, augmentation de la pression artérielle, dilatation bronchiolaire, inhibition de la motilité et sécrétion intestinale, augmentation du métabolisme du glucose, dilatation pupillaire, piloérection, vasoconstriction cutanée et dilatation des vaisseaux des muscles

squelettiques face à une menace externe. Au contraire la stimulation du nerf vague est associée au ralentissement du rythme cardiaque, à l'induction de la motilité gastrique, à la dilatation des artérioles et à la constriction pupillaire.

L'**activité réflexe** est le mode habituel de fonctionnement du SNA. Elle peut impliquer des systèmes locaux, ou bien s'intégrer dans les régulations complexes telles que la circulation, la respiration, la digestion et les fonctions génito-urinaires.

Les **réflexes orthosympathiques empruntant les voies afférentes somatiques** concernent la pilomotricité, la sudation et la vasomotricité³⁰. Le **réflexe pilomoteur** peut être induit par le froid, la pression et un choc émotionnel qui stimulent les fibres orthosympathiques. La **sécrétion sudorale** est induite par excitation d'un nerf cutané, alors que sa section aboutit à un tarissement de la sueur. Les récepteurs qui sont présents sur les muscles pilotropes et les glandes sudoripares de la peau sont de type α . L'hypothalamus règle aussi la sécrétion sudorale en fonction de la température centrale, participant à la thermorégulation de l'organisme. Les **réflexes autonomes vasomoteurs** interviennent dans la distribution du sang dans les organes et dans la régulation de la pression artérielle.

Le système circulatoire doit adapter l'apport en sang dans les différents tissus en fonction de la demande du moment. Les ajustements circulatoires sont effectués par des mécanismes de régulation locaux et centraux³⁰.

- Mécanismes de régulation locale :

Leur rôle est de maintenir le débit sanguin en dépit des variations de pression de perfusion. Ils agissent sur le tonus vasomoteur des vaisseaux à haute résistance, des artérioles et sur les sphincters pré-capillaires des régions tissulaires actives.

- Mécanismes de régulation centrale :

La noradrénaline et l'adrénaline sont libérées au niveau des terminaisons nerveuses orthosympathiques au voisinage immédiat des muscles lisses vasculaires et par la glande surrénale. Ces agents entraînent une vasoconstriction au niveau des récepteurs α et β artériels et veineux, selon l'organe considéré. Des facteurs n'appartenant pas strictement au SNA, comme l'angiotensine II ou la vasopressine interviennent également dans ces mécanismes de régulation.

- Innervation des vaisseaux sanguins et du cœur :

Tous **les vaisseaux de l'organisme sont innervés par les fibres orthosympathiques** au niveau des fibres musculaires lisses. Leur stimulation produit un **effet vasoconstricteur** essentiellement de type α **dans les territoires cutanés** et splanchniques et un effet vasodilatateur de type β au niveau coronaire, pulmonaire et rénal.

Les vaisseaux des muscles striés squelettiques sont innervés par des fibres adrénergiques constrictrices et des fibres orthosympathiques vasodilatatrices cholinergiques. Au niveau du cœur, le rythme cardiaque est accéléré par les nerfs orthosympathiques et ralenti par les fibres cholinergiques vagues.

Contrôle neurovégétatif de l'activité cardiaque

La fréquence cardiaque dépend de la dépolarisation intrinsèque du tissu nodal (appelé pacemaker cardiaque) par les activités des efférences orthosympathiques et parasympathiques qui innervent le cœur³⁰. En l'absence d'influence neuro-hormonale, la fréquence cardiaque intrinsèque est d'environ 100 à 120 battements par minute. La fréquence cardiaque mesurée chez un individu est le témoin de l'équilibre sympathico-vagal car elle est le résultat des deux actions antagonistes du système parasympathique (qui fait diminuer la fréquence cardiaque) et du système orthosympathique (qui fait accélérer la fréquence cardiaque)³⁰. **Au repos, le tonus parasympathique est dominant.** La fréquence cardiaque est alors de 50 à 80 battements par minute selon l'individu. **Durant les situations de contrainte, et en particulier pendant l'exercice, l'orthosympathique prend le relais et peut imposer une fréquence cardiaque trois ou quatre fois plus élevée** que le rythme de repos. Différents mécanismes de régulation activent ou inhibent les systèmes parasympathiques et orthosympathiques cardiaques en entraînant une bradycardie (baroréflexes et hyper-inflation pulmonaire) ou tachycardie (réflexes atriaux, chimioréflexes aortiques et carotidien, réflexes musculaires et distension pulmonaire)³⁰.

4.1.3 Vieillessement du système nerveux autonome

Le vieillissement a des effets différents sur le SNA : perte de neurones, perte de branches axonales et modifications des neurotransmetteurs³¹. Les neurones du SNA sont relativement résistants à la mort cellulaire. Cependant, ils continuent à exiger des facteurs neurotrophiques tels que le facteur de croissance des nerfs (nerve growth factor, NGF) ainsi que des éléments d'encrage à la matrice extracellulaire comme la laminine. Ces facteurs influencent la plasticité des neurones tout au long de la vie³². Certaines modifications neuronales peuvent aussi être interprétées comme une diminution de l'influence trophique des tissus cibles périphériques sur leurs neurones, probablement à la suite d'une diminution de la disponibilité de facteurs neurotrophiques tels que le NGF³³. Différents modèles de croissance des neurones autonomes sont présents dans les différents

tissus. Par exemple, les neurones sympathiques innervant la glande sous-maxillaire continuent à se développer dans la maturité, mais ceux qui innervent l'iris cessent tôt leur croissance dans le développement postnatal. De même, les neurones sympathiques innervant l'artère cérébrale moyenne montrent une importante atrophie axonale et dendritique dans la vieillesse, alors que les neurones innervant l'iris sont morphologiquement inchangés³³. L'altération anatomique du SNA a un impact direct sur la fonction autonome.

4.1.4 Association entre activité du système nerveux autonome et vieillissement global de l'organisme

L'étude de Framingham a mis en évidence une association entre fonction du SNA mesurée par la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) et **risque cardiovasculaire**^{2,7}. De plus cette étude a montré une association entre diminution de la VFC et **mortalité globale**, en particulier cardiovasculaire et induite par les cancers, les deux causes principales de mortalité dans cette étude². De manière intéressante, il a été aussi montré que les centenaires ont une modulation parasympathique plus élevée que les sujets âgés de 80-100 ans³⁴. Le mécanisme biologique expliquant l'association entre fonction du SNA et mortalité reste en grand partie inconnu. Il a été démontré que chez les patients atteints d'une maladie cardiaque l'augmentation du tonus orthosympathique et/ou une diminution du tonus parasympathique prédisposent à la fibrillation ventriculaire et à l'ischémie du myocarde avec conséquente augmentation de la mortalité. L'activité orthosympathique est aussi augmentée chez les sujets avec maladie coronarienne et le déséquilibre du SNA contribuerait à la pathogénèse de l'athérosclérose coronarienne^{2,7}. Cependant, la réduction de la VFC pourrait simplement identifier les sujets en mauvaise santé avec maladie coronarienne infra-clinique et pourrait être un marqueur de risque plutôt qu'un facteur étiologique.

Il a été aussi démontré un lien entre altération de la fonction du SNA et **syndrome métabolique** et en particulier avec l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle^{2,7}. Le dysfonctionnement du SNA semblerait favoriser le développement du diabète de type 2³⁵. L'altération de la régulation du SNA a un effet direct sur le métabolisme des lipides par la libération de noradrénaline et un effet indirect par l'intermédiaire d'une résistance à l'insuline et l'effet des adipokines. Une augmentation de l'activité orthosympathique et une diminution de l'activité parasympathique sont liées à

une augmentation du taux de leptine et d'insuline avec résistance à l'insuline³⁶. De plus l'insuline stimule la fonction orthosympathique³⁷.

Pour ce qui concerne le **rapport entre SNA et cancers**, le SNA est connu pour moduler l'expression génique dans le cancer et son micro-environnement. L'activation du système orthosympathique module des programmes d'expression génétique qui favorisent les métastases des tumeurs solides en stimulant l'inflammation, l'angiogenèse et l'invasion tumorale et en inhibant les réponses immunitaires cellulaires et la mort cellulaire programmée. Le SNA joue un rôle dans l'**immunité** innée et adaptative. Le système parasympathique innerve les tissus lymphoïdes secondaires tels que les ganglions lymphatiques et la rate et les organes qui contiennent le système réticulo-endothélial (foie, poumon, rate, reins et intestin)³⁸. En particulier, le système parasympathique inhibe l'**inflammation** à travers l'inhibition de l'activité macrophagique et de la production macrophagique du facteur de nécrose tumorale (TNF). La stimulation du système parasympathique par des cytokines telles que le TNF et l'interleukine 1, 6 et 8 est associée à une inhibition des réponses inflammatoires limitée aux tissus endommagés. Ces cytokines peuvent être produites par les macrophages en réponse à l'altération tissulaire (« damage-associated molecular pattern ») ou à des agents pathogènes (« pathogen-associated molecular pattern »). L'activation du système orthosympathique en général inhibe la libération de TNF, mais dans certaines circonstances peut la stimuler³⁹. Le SNA est aussi important pour l'immunité adaptative car les lymphocytes T et les cellules dendritiques expriment des récepteurs adrénergiques et pour l'acétylcholine⁴⁰.

La fonction du SNA semble jouer un rôle dans la **dégénérescence neurologique** telle que la maladie d'Alzheimer⁴¹. En effet, cette maladie est caractérisée par une implication du système nerveux central et périphérique surtout cholinergiques avec diminution marquée de l'acétylcholine. Plusieurs structures du système nerveux central touchées dans la maladie d'Alzheimer sont également impliquées dans la fonction du SNA, comme le néocortex cérébral, l'hypothalamus, le locus coeruleus, le système limbique, le cortex insulaire et le tronc cérébral inférieur. De plus, le statut cognitif et la VFC semblent être corrélés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Les personnes souffrant de graves carences cognitives montrent une altération de la modulation parasympathique. En outre, les sujets avec maladie d'Alzheimer ont une augmentation de la mortalité cardiovasculaire⁴¹.

4.2 Innervation cutanée

4.2.1 Innervation de l'épiderme

Les fibres nerveuses intra-épidermiques (FNIE) ont une fonction exclusivement somatique. En effet il a été démontré qu'elles dégénèrent après axotomie ou gangliotomie, mais pas après une sympathectomie²⁵. Elles sont amyéliniques aussi bien dans la peau pileuse que glabre et correspondent à des axones nus qui perdent leur revêtement par les cellules de Schwann lors du franchissement de la jonction dermo-épidermique²⁵. Les FNIE sont caractérisées par des ramifications et des varicosités légères, qui probablement reflètent la distribution inégale des composants du cytosquelette. Elles peuvent se terminer par un seul élargissement « club-like », se diviser en branches en forme de « T » ou courir parallèlement à la surface dermo-épidermique. Ces caractéristiques morphologiques peuvent changer chez les patients atteints de neuropathie périphérique, reflétant une régénération ou dégénération axonale. Une étude récente a montré que les FNIE ne seraient pas modifiées par l'âge mais varieraient en fonction de la zone corporelle (elles sont plus nombreuses dans la partie proximale que distale des membres)⁴².

Les FNIE augmentent après photo-exposition soit aiguë soit chronique. En cas de photo-exposition aiguë elles montrent des changements dégénératifs tels qu'un élargissement de leur partie terminale. Leur nombre augmente de dix fois en zone chroniquement photo-exposée⁴³. L'exposition chronique au soleil stimule la ramification des FNIE par libération de NGF par les kératinocytes altérés. Le NGF soutient la survie, la différenciation et la fonction des neurones, régule l'expression des neurotransmetteurs [en particulier la Substance P (SP)] et la connexion entre le neurone et le tissu cible. A son tour les nerfs contribuent à réparer la peau altérée par le soleil de manière similaire à ce qui se produit en cas de réparation d'ulcères cutanés⁴³.

Les FNIE ont une fonction afférente pour diriger des stimuli sensitifs de la peau vers le système nerveux central, mais agissent également en mode efférent de neurosécrétion. Une lésion mécanique, thermique ou chimique peuvent stimuler les terminaisons nerveuses sensorielles et des impulsions sont à la fois transmises au centre et en périphérie. Des neuropeptides peuvent être libérés par les terminaisons nerveuses sensibles et sont capables d'induire la libération d'histamine et SP par les mastocytes cutanés. L'histamine et la SP libérées peuvent à son tour exciter les FNIE, ce qui conduit à l'inflammation neurogène cutanée⁴⁴.

Notamment les FNIE peuvent être mises en évidence dans des biopsies cutanées par^{25,26}:

- Protein gene product 9.5 (PGP 9.5), un anticorps contre les composants du cytosquelette, en particulier des membranes axonales et des microtubules.
- Calcitonine gene-related peptide (CGRP) : dans le 75% des cas il y a une co-expression de la somatostatine et dans un 25% des cas une co-expression de la SP.

Les FNIE ne sont guère immunoréactives aux neuropeptides.

4.2.2 Innervation du derme

Les fibres nerveuses du derme sont organisées en petits faisceaux. Ceux qui se trouvent juste en dessous de la jonction dermo-épidermique constituent le plexus sous-épidermique, d'où surgissent des fibres pour atteindre l'épiderme. D'autres faisceaux peuvent être trouvés dans le derme profond.

Dans la peau pileuse (site de notre observation dans cette étude), la plupart des fibres sont amyéliniques, et seulement une minorité des fibres myélinisées sont détectables dans le derme superficiel, généralement à proximité de follicules pileux ou des structures vasculaires. Dans le derme de la peau glabre (voir paumes et plantes) sont présentes des fibres amyéliniques et finement myélinisées ainsi que des grandes fibres myélinisées qui sont couplées aux corpuscules sensoriels spécialisés. Les fibres nerveuses du derme augmentent après photoexposition comme les FNIE⁴³.

4.2.3 Innervation cutanée par le système nerveux autonome

Les voies avec des effecteurs cutanés représentent une grande partie du SNA et environ 25 à 50% des neurones dans les ganglions de la chaîne para-vertébrale orthosympathique sont impliqués dans le contrôle des effecteurs de la peau^{25,45,46}. En effet, le derme contient plusieurs structures autonomes, y compris les glandes sudoripares, les vaisseaux sanguins et les muscles arrecteurs des follicules pileux.

La biopsie cutanée peut permettre de différencier les nerfs autonomes des nerfs somatiques car l'innervation des structures autonomes peut être détectée en utilisant des marqueurs relatifs à la fonction^{25,47}:

- fibres sympathiques adrénérgiques [tyrosine hydroxylase (TH) et dopamine b-hydroxylase (DbH), vesicular monoamine transporter (VMAT2)]

- fibres sympathiques noradrénergiques [neuropeptide Y (NPY), TH, DbH, VMAT2]
- fibres sympathiques cholinergiques [vesicular acetylcholine transporter (VACHT), vasointestinal peptide (VIP)]
- fibres peptidergiques vasodilatatrices [CGRP et SP].

En particulier les **glandes sudoripares** sont surtout innervées par des fibres orthosympathiques cholinergiques (VIP, VACHT), mais en dehors de l'innervation cholinergique, un petit nombre de glandes sudoripares ont une innervation orthosympathique noradrénergique (TH, DbH, VMAT2)⁴⁷. Ceci est en accord avec les études pharmacologiques qui montrent que la transpiration induite par la stimulation noradrénergique représente moins de 20% de la réponse cholinergique sudorale maximale²⁵. Certaines fibres nerveuses ont une co-expression de marqueurs cholinergiques (VACHT) et noradrénergiques (TH)⁴⁷. Une co-expression cholinergique et noradrénergique a également été observée dans l'innervation des anastomoses artério-veineuses de la peau acrale intimement impliquées dans la thermorégulation comme les glandes sudoripares eccrines⁴⁷. La libération de CGRP augmente la transpiration induite par l'action cholinergique tandis que SP inhibe la transpiration⁴⁸.

Les **muscles arrecteurs des poils** sont innervés par des fibres orthosympathiques noradrénergiques DbH positives (horripilation) et des fibres cholinergiques VIP positives, bien que le rôle fonctionnel de VIP dans les fibres pilomotrices reste incertain²⁵. Les **structures vasculaires** ont une innervation principalement sympathique adrénérergique (noradrénergique) qui régule la vasoconstriction. Il a été récemment montré que le NPY, l'adénosine triphosphate et la galanine, seraient co-localisées avec la noradrénaline dans les nerfs périvasculaires orthosympathiques et participeraient à la vasoconstriction⁴⁹. Les fibres somatiques sensorielles participent à la vasodilatation à travers la libération de CGRP ou SP⁵⁰. Les fibres autonomes établissent une relation anatomique étroite avec le muscle lisse des vaisseaux sanguins et les cellules endothéliales, alors que les terminaisons sensorielles sont situées à une plus grande distance¹⁷. Les **follicules pileux** sont innervés par les fibres sensibles et non par des fibres autonomes.

L'innervation du derme est principalement orthosympathique et somatique. Cependant, il existe des preuves immunohistochimiques chez le rat utilisant VIP et acétylcholinestérase (AChE), marqueurs indirects de fibres parasympathiques, qui suggèrent fortement la présence de fibres parasympathiques dans le derme et en particulier autour des vaisseaux sanguins¹⁷. Bien qu'il soit connu que les fibres somatiques sensorielles et parasympathiques sont responsables de la vasodilatation et que les fibres

orthosympathiques sont responsables de la vasoconstriction, il est encore peu connu comment ces types de fibres sont reliées entre elles sur le territoire vasculaire cutané¹⁷.

4.3 Vieillesse cutané

Le vieillissement se caractérise par une altération globale et progressive des fonctions physiologiques à l'origine d'une susceptibilité plus grande aux dangers de l'environnement et d'un risque plus élevé de maladies et de décès^{51,52}. Un équilibre entre entretien des cellules/ durée de vie et reproduction serait à la base des mécanismes qui régulent le vieillissement⁵³. De nombreuses cultures considèrent les personnes âgées comme une source de sagesse. Cependant, dans les sociétés occidentales il y a une stigmatisation négative associée au vieillissement^{54,55}. La recherche pour le rajeunissement est aussi vieille que l'humanité et se reflète dans les histoires anciennes, y compris les Argonautes grecs et la Fontaine de Jouvence⁵⁴.

Comme tous les autres organes, la peau est soumise au vieillissement : au fil du temps son apparence, ses propriétés biomécaniques et fonctionnelles s'altèrent progressivement⁵⁶. Les répercussions psychosociales et cliniques de telles altérations ne sont pas négligeables : altérations de la perception de l'image corporelle et du lien social, augmentation d'incidence de certaines dermatoses et cancers, inconfort lié au prurit et à la xérose⁵⁶. De plus en plus, les individus cherchent un traitement pour l'inversion des changements cutanés liés à l'âge.

Les causes et les mécanismes du vieillissement global sont en grande partie inconnues. Il s'agit d'un processus multifactoriel déterminé soit génétiquement soit par des facteurs environnementaux conduisant à leur tour à des anomalies du génome⁵⁴. Les mécanismes moléculaires impliqués dans le vieillissement de la peau sont les mêmes que pour les autres organes, à des degrés variables, puisque la peau est directement exposée aux agressions externes (rayonnements ultraviolets (UV), pollution atmosphérique...).

Parmi les **mécanismes moléculaires** du vieillissement figurent les modifications du génome et de son expression (mutations, raccourcissement des télomères, modifications épigénétiques...)⁵⁷, l'altération des fonctions mitochondriales (mutations-délétions de l'acide désoxyribonucléique mitochondriale...)⁵⁸, le stress oxydant (augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène et altération des systèmes de protection)⁵⁹ et l'accumulation des protéines altérées (glycation des protéines, diminution de l'activité des protéasomes et des protéines chaperonnes)^{60,61}. Ces modifications sont induites soit par le vieillissement chronologique (vieillesse intrinsèque) soit par les facteurs environnementaux (vieillesse extrinsèque) exogènes (rayonnements solaires, tabac,

pollution atmosphérique, xénobiotiques, etc.) et endogènes (état de santé de l'individu, modifications hormonales lors de la ménopause...).

La recherche sur les jumeaux de même sexe suggère que jusqu'à 60% du vieillissement cutané cliniquement visible est influencé par la génétique⁶². Récemment, l'étude des Single Nucleotide Polymorphism (SNP) est en train de montrer le polymorphisme génétique du vieillissement cutané. Le SNP est le changement d'un seul nucléotide à un locus particulier, ce qui peut entraîner un changement d'acide aminé à une position spécifique et un changement dans le phénotype. En particulier, des nombreux SNPs ont été identifiés dans des gènes anti-oxydants, comportant des versions plus faibles d'enzymes antioxydantes qui rendent plus susceptibles au stress oxydatif⁶². Il existe aussi des SNPs associés au photo-vieillissement.

Les zones chroniquement exposées au soleil sont souvent le siège d'un vieillissement cutané plus important qui semble présenter des caractéristiques cliniques (héliodermie) et histologiques distinctes des zones photo-protégées^{56,63}. La **prévalence du photo-vieillissement** estimée en 2000 dans une étude transversale de la population française à partir d'un score photographique (échelle de Larnier pour évaluation de l'héliodermie du visage⁶⁴) serait chez les femmes et les hommes respectivement (signes cliniques modérés à très sévères) de 22% et 17% entre 45 et 49 ans, 36 % et 38 % entre 50 et 54 ans, 42 % et 45 % entre 55 et 60 ans⁶⁵.

Les **manifestations cliniques du vieillissement cutané** sont connues. Les modifications cliniques liées au vieillissement cutané actinique atteignent surtout le visage et le dos des mains. Les lentigos actiniques, les rides et les télangiectasies constituent les premières manifestations de l'exposition solaire chronique; la peau devient ensuite épaissie, jaunâtre, plus sèche, les rides deviennent plus profondes et une pigmentation irrégulière apparaît associant des tâches hyper- et hypo-pigmentées^{52,66}. Enfin, sur la peau chroniquement ensoleillée peuvent apparaître des kératoses actiniques et des carcinomes. Les signes propres au vieillissement cutané intrinsèque sont difficiles à être différenciés du vieillissement photo-induit⁶⁷. Le vieillissement intrinsèque se caractériserait plutôt par la laxité cutané, l'atrophie de la peau, la perte d'élasticité, la formation des ridules et des tumeurs cutanées bénignes^{63,67,68}. Le phototype et l'appartenance ethnique induiraient des différences. Les phototypes clairs seraient plus susceptibles à l'apparition de rides et de télangiectasies⁶⁹, mais cette susceptibilité n'apparaît pas systématiquement^{65,70}. Il est vraisemblable que le phototype influence plus le phénotype du vieillissement cutané que son intensité⁵². L'apparition des rides serait plus retardée chez les femmes chinoises que

chez les femmes françaises tandis que les lentigos actiniques seraient plus importantes chez les asiatiques que chez les occidentaux⁷¹.

Le vieillissement entraîne des **altérations anatomiques** (visibles à l'examen histologique) et fonctionnelles de la peau^{52,54}.

Dans l'épiderme :

Le potentiel de différenciation et prolifération des **kératinocytes** diminue et conduit à une diminution de l'épaisseur de l'épiderme. L'épaisseur de l'épiderme est variable⁷² avec alternance de zones atrophiques et acanthosiques. Les kératinocytes deviennent de tailles et de formes irrégulières et sont par endroit le siège d'atypies nucléaires et cytoplasmiques. Les **cellules de Langerhans** diminuent de manière prépondérante dans les zones photo-exposées. Cette réduction jouerait un rôle important dans la photocarcinogénèse et la diminution de l'immunosurveillance^{73,74} et serait responsable de la diminution de l'immunité médiée par les lymphocytes T à cause d'une diminution de la présentation des antigènes⁴⁴. Bien que le nombre de **mélanocytes** diminue, leur densité est deux fois plus élevée en peau ensoleillée qu'en peau photoprotégée. Leur morphologie, leur répartition le long de la membrane basale et leur production de pigments mélaniques sont très hétérogènes⁷⁵. L'homéostasie épidermique est perturbée avec une diminution de la fonction barrière hydrique⁷⁶.

La **jonction dermo-épidermique** s'aplanit plus précocement dans les zones ensoleillées.

Dans le derme :

Un déséquilibre entre synthèse et dégradation des constituants matriciels va s'instaurer pour aboutir à la prépondérance du catabolisme. En particulier il existe une augmentation de l'activité des protéases (métalloprotéinases) et de l'élastase qui serait plus importante dans la peau photo-exposée⁷⁷.

La dégénérescence basophile du collagène (perte des propriétés tinctoriales éosinophiles du collagène qui devient granuleux et bleuâtre) et l'accumulation d'un matériel anormal amorphe contenant de l'élastine (élastose solaire) préférentiellement dans le derme réticulaire sont caractéristiques dans les zones photo-exposées. Les **fibres de collagène** sont moins nombreuses, fragmentées et désorganisées et les précurseurs des collagènes de type I et III diminueraient plus précocement dans les zones cutanées photo-exposées⁷⁸. Les **fibres élastiques** deviennent plus épaisses, plus courtes, plus ondulées. L'origine de l'élastose solaire est controversée. Des études histochimiques ont montré en

son sein des dépôts d'élastine, de versican, d'acide hyaluronique, de fibrilline et de fibulline-2 et 5⁷⁹. Elle résulterait d'une altération fonctionnelle UV-induite des fibroblastes à l'origine d'une production de fibres élastiques altérées ou d'une dégradation protéasique de la matrice extracellulaire. La **substance fondamentale** paraît augmentée et sa distribution modifiée. La synthèse de l'acide hyaluronique et des protéoglycanes diminue⁷⁸ ainsi que le nombre des **fibroblastes**. La vie des fibroblastes serait réduite, comme démontré dans des cultures des personnes affectées par de maladies avec vieillissement prématuré telles que la progeria⁶⁷. Tous ces processus entraînent une augmentation de la rigidité du réseau de collagène et une diminution du volume matriciel qui influent sur les propriétés biomécaniques du derme⁸⁰ et sont considérés à l'origine de la formation des rides.

Les **capillaires** du derme papillaire sont tortueux et raréfiés. La vitesse du flux sanguin à repos et après exposition à la chaleur diminue (études effectuées sur les plis unguéaux, ainsi que dans la peau des membres) possiblement en relation avec une détérioration du SNA^{72,81,82}. La vasoconstriction cutanée réflexe en réponse au froid diminue aussi avec l'âge⁸³ à cause d'une réponse orthosympathique noradrénergique diminuée consécutive à un stress élevé oxydatif et à la réduction de la disponibilité du substrat (l-tyrosine) pour la synthèse de la noradrénaline⁸³. En zone photo-exposée les capillaires peuvent être dilatés correspondant cliniquement aux télangiectasies. Un infiltrat inflammatoire est souvent présent en zone photo-exposée. Cet infiltrat serait entre autre la source d'espèces réactives de l'oxygène et de protéases impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire. Les macrophages, abondants dans le infiltrés, sont capables de sécréter l'élastase, qui peut contribuer à la dégradation des matériaux élastiques dégénérés dans la peau photo-vieillessement⁴⁴.

La densité des **glandes eccrines et sébacées** diminue avec l'âge. Le diamètre des follicules pileux et le volume des lobules sébacés tendent à augmenter avec la photo-exposition constituant les comédons et les microkystes d'élastoïdose à kystes et comédons de Favre et Racouchot et les hyperplasies sébacées séniles du visage.

La densité des **fibres nerveuses épidermiques** diminue dans le visage et la partie distale des membres mais reste inchangée dans l'abdomen et augmente dans la peau mammaire^{27,84}. Le **NGF** et les **neuropeptides** SP et CGRP produits au niveau cutané pourraient jouer un rôle central dans le vieillissement cutané intrinsèque et extrinsèque⁸⁵. Le NGF produit par les kératinocytes non seulement est un puissant stimulateur du bourgeonnement neuronal ainsi que de la synthèse des neuropeptides (SP et CGRP) dans

les cellules ganglionnaires sensorielles, mais est également capable de stimuler la prolifération des kératinocytes sur un mode autocrine et paracrine⁸⁵ et protège les kératinocytes et les mélanocytes de l'apoptose après exposition aux UV. Le CGRP est lié à la prolifération des kératinocytes et au contrôle des mélanocytes et joue un rôle principal dans l'inflammation neurogène avec la SP⁸⁶. L'exposition solaire augmente les niveaux de NGF, CGRP et SP tandis que le vieillissement intrinsèque ferait diminuer la production cutanée de ces médiateurs^{85,86}. Au contraire le NPY et le VIP n'augmentent pas après exposition solaire⁴⁴. Ces résultats suggèrent que le photo-vieillessement pourrait affecter l'innervation sensorielle cutanée mais pas l'innervation sympathique, qui se caractérise par la production de VIP et NPY.

Le vieillissement conduit à un **déclin de multiples fonctions physiologiques** cutanées telles que la fonction barrière, la photoprotection, la réparation des blessures, la transpiration, la réponse immunitaire, la thermorégulation, la réparation de l'acide désoxyribonucléique, et la perception sensorielle et tactile^{27,87}.

4.4 Etude PROOF

L'étude PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) est une étude de cohorte stéphanoise initiée en 2001 pour identifier les facteurs à l'origine de la baisse d'activité du SNA lors du vieillissement⁸⁸. Cette étude a pu mettre en évidence une association entre la baisse de l'activité du SNA et les pathologies respiratoires du sommeil, le déficit de matière grise cérébrale et le degré d'**hypoxie nocturne**. Ces éléments font des pathologies respiratoires du sommeil un élément essentiel de la prédiction de la baisse d'activité du SNA chez le sujet âgé, et donc d'un mauvais vieillissement. L'importance de l'hypoxie nocturne est associée de façon linéaire à un déficit de matière grise du tronc cérébral dans une région impliquée dans les fonctions respiratoires et autonomes puisque les centres du SNA ont des noyaux relais essentiels à ce niveau⁸⁹.

D'autres résultats de l'étude PROOF valident également l'objectif de cette étude. L'**inflammation**, que l'on sait contrôlée de façon réflexe par le SNA³⁹, précède de deux ans l'apparition d'une hypertension. Ceci est à mettre en perspective de la responsabilité de l'inflammation dans le vieillissement vasculaire. Une atteinte du SNA identifiée par la diminution du baroréflexe est associée à la survenue d'**hypertension** deux ans plus tard, autre facteur majeur de vieillissement vasculaire.⁹⁰ Le déséquilibre de l'activité du SNA est lié à l'hypertension indépendamment des autres éléments du syndrome métabolique⁹¹. D'autres éléments de la cohorte PROOF sont notables montrant une association entre l'hypoxie et les troubles métaboliques avec notamment une diminution du HDL cholestérol proportionnelle à la sévérité de l'apnée, et une augmentation de la masse grasse centrale. Enfin, l'**activité physique** est un déterminant majeur de l'activité du SNA et donc une importante variable de contrôle qui a été mesurée par questionnaires répétés dans l'étude PROOF^{88,92}.

4.5 Objectifs de l'étude

Notre étude a été conçue pour tester l'hypothèse d'une éventuelle corrélation entre l'activité du SNA et le vieillissement cutané. Son objectif principal a été de comparer le vieillissement cutané mesuré par une variable clinique composite semi-quantitative (SCINEXA, SCore for INtrinsic and EXtrinsic skin Aging, score clinique de référence pour le vieillissement cutané global, valeur 0-69) au vieillissement général évalué par l'activité du SNA mesurée par la variabilité de la fréquence cardiaque. En objectif secondaire nous avons évalué la relation entre le SNA et chacun des paramètres composant le score SCINEXA et la relation entre le SNA et des mesures instrumentales du vieillissement cutané dérivant du système de photographie VISIA, de la vidéodermatoscopie et de la cutométrie. Une étude descriptive des mesures du SNA et du vieillissement cutané, ainsi qu'une évaluation de la qualité du score SCINEXA utilisé et une analyse des habitudes de vie des sujets étudiés ont aussi été effectués.

METHODES

5 METHODES

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique de physiologie qui a été effectuée dans le Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne.

5.1 Population étudiée

La population étudiée a été sélectionnée parmi la cohorte PROOF, un groupe de 1011 sujets stéphanois d'âge homogène (65,6+/-0,8 ans) lors de l'entrée dans l'étude en 2001, recrutés dans la liste électorale de la ville de Saint-Etienne, France, et suivi pour l'évaluation de la fonctionnalité du SNA⁸⁸. Au moment de notre étude 593 (299 femmes et 294 hommes) sujets étaient encore en vie et suivis dans le cadre de l'étude PROOF. Nous avons recruté les participants par appel téléphonique après avoir organisé une réunion d'explication de l'étude à la réunion annuelle de la cohorte PROOF 2013 et avoir envoyé une lettre avec une explication détaillée. L'ordre d'appel a suivi les valeurs du SNA (Hautes Fréquences, HF) de la cohorte selon l'enregistrement 2006-2008. Nous avons appelés premièrement les sujets avec les valeurs les plus extrêmes de la fonctionnalité du SNA en ordre croissant (de la valeur plus basse à la plus haute) et décroissant (de la valeur plus haute à la plus basse). Les premiers sujets de la cohorte PROOF qui étaient disponibles ont participé à cette étude jusqu'à obtention d'au moins 100 femmes et 100 hommes. Les critères d'exclusion étaient les suivants: 1) l'histoire des traitements de médecine esthétique et 2) l'application de maquillage ou de tout produit cosmétique sur la peau le jour de l'examen.

Critères d'inclusion :

- Sujet de la cohorte PROOF et toujours actif dans la cohorte
- Consentement informé signé
- Holter électrocardiogramme avec mesure du SNA en au moins deux dates différentes

Critères de non inclusion :

- Antécédents de chirurgie et/ou des traitements de médecine esthétiques (lifting, chirurgie des paupières, injection de produits de comblement, traitement par laser...).
- Prise de corticoïdes en continu depuis plus d'un an.
- Prise de rétinoïdes (isotretinoïne...) en continu depuis plus d'un an.

- Symptômes évoquant une neuropathie de petites fibres, tels que douleur à type de brûlure, picotement, ou allodynie.
- Prédilection pour une neuropathie (diabète insulino-dépendant)
- Antécédents familiaux de neuropathie (Parkinson).

Critère d'exclusion temporaire :

- Application de maquillage ou de produit cosmétique le jour de l'examen.

Compte tenu de ces critères, 209 sujets, 105 femmes et 104 hommes (moyenne d'âge 77,5, étendue 74-81 ans) ont été inclus dans l'étude.

5.2 Considérations éthiques

L'étude a été soumise à l'avis de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation et du Comité de Protection des Personnes Sud-Est I de l'Hôpital Universitaire de Saint-Etienne, France (Institutional Review Board Number IRB00010220). Chaque sujet a reçu une notice d'information lui expliquant le déroulement et les objectifs de l'étude et a signé un formulaire de consentement éclairé.

5.3 Mesure de l'activité du système nerveux autonome

L'activité du SNA a été mesurée par mesure de VFC classiquement obtenue par l'analyse des intervalles RR sur enregistrement continu de l'électrocardiogramme (ECG) de 24 heures (Annexe 1). Quatre enregistrements ECG de 24 heures par système Holter ambulatoire ont été effectués par l'équipe de physiologie SNA-EPIS du Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice du CHU de Saint-Etienne dans le cadre de l'étude PROOF en 2001 (enregistrement 1) et dans les périodes 2003-2005 (enregistrement 2), 2006-2008 (enregistrement 3) et 2011-2012 (enregistrement 4).

En particulier nous avons considéré des mesures standard de VFC⁹³.

Des mesures ont été calculées par une **méthode linéaire** (transformée de Fourier FFT des intervalles RR sur enregistrement continu de l'ECG ; **paramètres linéaires du SNA**) :

- **Hautes Fréquences (High Frequency, HF)**, représentant l'activité autonome parasympathique
- **Basses Fréquences (Low Frequency, LF)**, représentant l'activité autonome sympathique
- Rapport **LF / HF**, représentant l'équilibre dynamique du système
- **Puissance spectrale totale (Ptot)**, indice du tonus de l'activité globale du SNA.

D'autres mesures ont été obtenues par une **méthode non linéaire** (**paramètres non linéaires du SNA**) :

- **Alpha1, alpha2 et variabilité à court (Standard Deviation 1, SD1) et long (Standard Deviation 2, SD2) terme**, représentant des indices de mortalité
- **Turbulence pente (Turbulence Slope, TS)**, représentant la réactivité du rythme cardiaque

Les variables HF, LF, LF/HF, Ptot, SD1, SD2, alpha1 et alpha2 peuvent être calculées sur tout l'ECG de 24 heures ou sur la période diurne ou nocturne. Dans notre étude nous avons considéré seulement les **variables dérivant de l'activité nocturne** car ces données sont moins influencées par des paramètres extérieurs non contrôlés, à exception de **TS qui est calculée sur 24 heures**. HF, LF, Ptot sont mesurées en millisecondes (ms) au carré (ms²), SD1 et SD1 en ms ; TS en ms/nombre d'intervalles RR ; alpha1, alpha2 et VPC n'ont pas d'unité de mesure. Les mesures de VFC sont quantitatives et plus elles sont élevées plus le SNA a une bonne fonction, à l'exception d'alpha1 et alpha2. Pour ce qui concerne alpha1 et alpha2, plus les valeurs s'écartent de 1 moins bonnes sont les régulations du SNA. Pour chaque mesure de VFC nous avons considéré sa valeur absolue et son évolution dans le temps. Le panel a été ainsi classé selon les comportements des individus pour les variables de VFC en obtenant trois comportements différents pour chacune: croissant, décroissant et neutre.

Nous avons aussi évalué le nombre d'**extrasystoles ventriculaires (Ventricular Premature Contraction, VPC)** sur 24 heures qui dépendent de plusieurs facteurs, et non seulement de la fonction du SNA, afin d'analyser la variable TS (Annexe 1).

5.4 Mesure du vieillissement cutané

Le vieillissement de la peau a été évalué par le score clinique intrinsèque et extrinsèque (SCINEXA)⁹⁴ et par les mesures instrumentales dérivées du système de photographie VISIA, de la vidéodermatoscopie et de la cutométrie. Les évaluations de la peau ont été réalisées dans le département de dermatologie de Saint-Etienne, France, en 3 semaines au cours de Mars 2013 (79 femmes), Novembre 2013 (26 femmes et 58 hommes) et Mars (46 hommes) 2014.

5.4.1 SCINEXA (Score for INtrinsic and EXtrinsic skin Aging)

Un examen complet de la peau sur un sujet déshabillé en sous-vêtements a été effectué dans une salle de consultation du service de dermatologie du Centre Universitaire Hospitalier de Saint-Etienne habilitée à cet effet (bonne lumière). **Cet examen a été effectué** sur tous les sujets **par trois dermatologues** du service de dermatologie (Docteur Anne-Catherine Biron, Professeur Frédéric Cambazard, et Docteur Elisa Cinotti) de manière indépendante. Les trois observateurs ont mesuré le score SCINEXA pour chaque sujet et les valeurs moyennes des scores des trois observateurs ont été calculées.

Le score SCINEXA est basé sur l'évaluation de 5 signes cutanés qui sont indicatifs du vieillissement cutané intrinsèque ou chrono-vieillissement (score SCINEXA intrinsèque) et 18 signes cutanés qui sont caractéristiques du vieillissement cutané extrinsèque ou photo-vieillissement (score SCINEXA extrinsèque)⁹⁴ (Annexe 2).

Les items SCINEXA caractéristiques du vieillissement cutané intrinsèque sont :

- 1) Caractère inégal de la pigmentation
- 2) Ridules
- 3) Laxité
- 4) Lipoatrophie
- 5) Tumeurs cutanées bénignes (kératoses séborrhéiques)

Les items SCINEXA caractéristiques du vieillissement cutané extrinsèques sont :

- 1) Lentigos actiniques des épaules
- 2) Lentigos actiniques des avant-bras
- 3) Anomalies de la pigmentation
- 4) Transformation du phototype
- 5) Aspect jaunâtre
- 6) Pseudocicatrices stellaires

- 7) Rides profondes
- 8) Elastose actinique
- 9) Nuque rhomboïdale
- 10) Elastoïdose à kystes et comédons
- 11) Sécheresse de la peau du visage, et de l'avant-bras
- 12) Comédons périorbitaires
- 13) Télangiectasies des joues et du nez
- 14) Erythème permanent
- 15) Kératoses actiniques (KA)
- 16) Carcinome basocellulaire (CBC)
- 17) Carcinome épidermoïde (CE)
- 18) Mélanome (MM)

Dans le score SCINEXA, les signes cliniques de vieillissement de la peau sont évalués en considérant toute la surface corporelle sauf pour les items suivants qui sont évalués sur des endroits spécifiques : le caractère inégal de la pigmentation (face photo-protégé des membres supérieurs), les lentigos actiniques (épaules, visage et avant-bras), la nuque rhomboïdale (cou), la sécheresse (visage, avant-bras, jambes), les comédons (périorbitaires) et les télangiectasies (joues, nez, reste du corps).

Les items ont été classés en utilisant des scores comme suit : 0 (aucun), 1 (léger), 2 (modéré) et 3 (sévère). Pour les items : caractère inégal de la pigmentation du visage, nuque rhomboïdale, élastoïdose à kystes et comédons, kératoses actiniques et tumeurs cutanées le score SCINEXA utilise une échelle binaire " Oui " (3) ou " Non"(0) au moment de l'examen.

Le score SCINEXA global, intrinsèque et extrinsèque est obtenu en additionnant les scores de chaque item. Chaque item du SCINEXA est considéré comme une variable qualitative ordinale. Le score total est quantitatif. **Les échelles des scores SCINEXA global, intrinsèque et extrinsèque sont respectivement 0-69, 0-15, 0-54.**

5.4.2 Paramètres cutanés cliniques évalués en complément du SCINEXA

En compléments au score SCINEXA nous avons évalué :

- Le phototype du patient selon la classification de Fitzpatrick⁹⁵
- La sévérité des rides frontales, péri-oculaires, des joues, de la lèvre supérieure et du sillon nasogénien [0 (aucune), 1 (légères), 2 (modérées) et 3 (sévères)].

- La présence d'érythrose coli, xanthomes des paupières, dermatite de stase et varices des membres inférieurs.

Nous avons également quantifié les cancers bénins de la peau (kératoses séborrhéiques, nævus, angiomes cerises, acrochordons, lentigos actiniques) par site corporel dans une échelle semi-quantitative (0: 0, 1: <10, 2: 10-50, 3:> 50). Les nævus ont été partagés en lésions suggestives de nævus dermique à l'examen clinique et dermatoscopiques et autre type de nævus.

5.4.3 Imagerie cutanée non invasive : VISIA et vidéodermatoscopie

VISIA

Le système de photographie standardisée et analyse automatique d'images VISIA 6.1 Complexion Analysis System (Canfield Imaging Systems, Fairfield, New Jersey, États-Unis) (Figure 1) a été utilisé afin de quantifier sur le visage les Taches, les Pores, les Rides, la Texture (degré d'uniformité), les Porphyrines et les Taches UV⁹⁶.



Figure 1 Système VISIA utilisé dans l'étude

Les Taches correspondent aux taches de rousseur, cicatrices d'acné, hyperpigmentation et lésions vasculaires et sont mesurées sur les joues et le nez.

Les Pores correspondent aux ouvertures superficielles des follicules pilosébacés et sont mesurés sur les joues et le nez.

Les Rides sont mesurées autour des yeux.

La Texture correspond principalement à une analyse de la douceur de la peau et est mesurée sur les joues.

Les Porphyrines correspondent au Rouge dans les images, qui peut être lié à l'inflammation (vasodilatation) et aux excréments bactériennes qui peuvent se loger dans les follicules pileux et mener à l'acné; elles sont mesurées sur les joues et le nez.

Les Taches UV correspondent à la visualisation de la mélanine et des taches pigmentaires sous éclairage des rayonnements UV qui font ressortir les altérations pigmentaires induites par le soleil ; elles sont mesurées sur les joues et le nez.

Ces mesures ont été prises sur le côté droit et gauche du visage et les valeurs des deux côtés ont été moyennées.

Vidéodermatoscopie

Les images dermatoscopiques ont été acquises par le vidéodermatoscope C-Cube (Pixience, Toulouse, France) qui permet des mesures calibrées en couleur, à partir d'une caméra vidéo d'ultra résolution munie d'un objectif de très fort grossissement (50x) (Figure 2).



Figure 2 Vidéodermatoscope utilisé dans l'étude

Trois zones sont étudiées pour chaque sujet :

- Zone 1 : face externe de l'avant-bras, en se mettant à dix centimètres (cm) du coude
- Zone 2 : face interne du bras, en se mettant à dix centimètres du coude/sommet de la pyramide axillaire antérieure
- Zone 3 : visage en se mettant sur la pommette

Les deux premières zones sont naturellement très exposées à la lumière et donc témoins d'héliodermie. A l'inverse, la face interne du bras est une zone peu exposée naturellement à la lumière et donc témoin du vieillissement non hélio-induit. Par ailleurs c'est une zone très riche en glandes sudorales.

L'examen a été réalisé sans application d'eau sur la peau pour visualiser la couche cornée, puis il a été répété après application d'eau sur la peau pour supprimer l'obstacle visuel qu'est la couche cornée.

Les paramètres cutanés suivants ont été calculés: Erythème (Rouge), Coloration Jaunâtre (Jaune), Pigmentation, Variabilité de la Couleur, Sécheresse et Anisotropie.

Erythème et Coloration Jaunâtre ont été calculées respectivement comme composantes a^* et b^* de l'espace de couleur CIE $L^* a^* b^*$ défini par la Commission internationale de l'éclairage (CIE) en 1976. L'espace colorimétrique tridimensionnel est caractérisé par trois composantes de la couleur de la peau L^* , a^* , b^* :

L* représente la 'clarté' (axe noir/blanc)
a* représente la 'rougeur' (axe vert/rouge)
b* représente le 'jaune' (axe bleu/jaune).

La Pigmentation a été exprimée par l'angle ITA (Angle Topologique Individuel)⁹⁷ exprimé en degrés, dont la valeur diminue quand la peau bronze. $ITA = \text{ArcTangente}\left(\left(\frac{L^*-50}{b^*}\right) * \left(\frac{180}{\pi}\right)\right)$. Ce paramètre peut être corrélé à l'échelle des phototypes et une valeur de « Pigmentation » élevée indique une peau claire. La Variabilité de la Couleur a été calculée dans l'espace de couleur CIE L * a * b * en faisant la moyenne de la distance entre chaque composants L * a * b *. Une valeur de « Variabilité de la Couleur » faible indique une zone uniforme. La Sécheresse a été calculée par la mesure des squames visibles comme composante L * (blanc) dans l'espace de couleur CIE L * a * b *. L'Anisotropie a été mesurée comme la propension des sillons de la peau à adopter une direction préférentielle.

5.4.4 Exploration fonctionnelle : cutométrie

Une mesure de l'élasticité de la peau a été effectuée par cutomètre dual Multi Probe Adapter system 580 (Courage and Khaza, Cologne, Allemagne) (Figure 3).



Figure 3 Cutomètre utilisé dans l'étude

Le principe de la méthode consiste à créer une dépression perpendiculaire (variant de 20 à 500 mbar ; 300 mbar dans notre étude) dans une petite chambre cylindrique apposée sur la peau et à mesurer le déplacement de la peau à l'intérieur de cette chambre.

Le cutomètre mesure le déplacement vertical de la surface de la peau en fonction du temps et de la dépression exercée dans la sonde⁹⁸. L'élévation de la peau est alors quantifiée par l'intermédiaire d'un système de mesure optique intégré composé d'un émetteur et d'un récepteur de lumière. Le rapport émission/réception de lumière obtenu change proportionnellement en fonction du niveau de l'intensité de pénétration de la peau dans la sonde. Nous obtenons une courbe de déformation appelée « rhéogramme » qui, soumise à plusieurs traitements informatiques, permet de définir certains paramètres caractéristiques des propriétés biomécaniques de la peau.

Il est alors possible de déterminer la fermeté de la peau et sa capacité à retrouver son état initial. Cette technique permet également de quantifier l'effet raffermissant. Cette méthode a pour but de caractériser la souplesse, la déformation ainsi que la capacité de retour de la peau après un pincement par exemple. Avec l'âge, ces propriétés biomécaniques tendent à diminuer. Dans cette étude, trois aspirations successives ont été effectuées, dont le phénomène est schématisé dans la Figure 4.

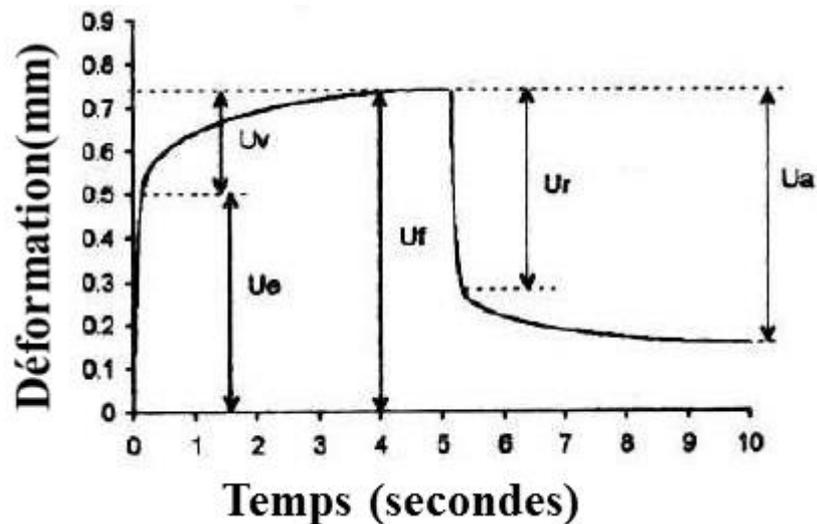


Figure 4 Courbe de déformation de la peau évaluée par la cutométrie

La cutométrie nous permet de calculer :

U_e : déformation immédiate traduisant l'élasticité ($r_7 \times r_0 / r_5$)

U_v : déformation retardée ou viscoélasticité traduisant la plasticité ($r_6 \times r_0 \times r_7 / r_5$)

U_f : déformation totale ou distension finale ou étirabilité ou extensibilité maximale (**r0**)

U_r : rétractation immédiate traduisant le retour élastique ou récupération élastique immédiate ($r_7 \times r_0$)

U_a : rétractation immédiate et tardive (**r8**)

U_a/U_f : rapport entre le retour total (élastique + viscoélastique) et la déformation totale traduisant le taux de récupération après contrainte (**r2**).

R : Fatigabilité ou déformation résiduelle au 3ème cycle (**r4**)

U_r/U_e : taux de déformation élastique ou élasticité pure ou biologique (Rapport des déformations élastiques) (**r5**)

U_v/U_e : taux de viscoélasticité déterminant l'importance de la réponse visqueuse (rapport entre la composante visqueuse et la composante élastique) (**r6**)

U_r/U_f : taux de récupération d'élasticité biologique : capacité de la peau à retourner à sa position initiale après déformation (rapport entre le retour élastique et la déformation totale) (**r7**)

Les variables suivantes ont été étudiées dans notre étude: U_e (mm), U_f (mm), U_v (mm), U_r (mm), U_a (mm), U_r/U_e , U_a/U_f et Fatigabilité (mm). Ces mesures ont été prises sur les membres supérieurs, en zone exposée (E : face externe de l'avant-bras) et en zone non-exposée (NE : face interne du bras) au soleil.

5.5 Questionnaire

Un questionnaire sur les habitudes de vie permettant de quantifier les facteurs pouvant influencer sur la qualité de la peau, a été remis à chaque sujet (Annexe 3). Les questions sur les habitudes d'exposition solaire, d'activité physique, d'exposition au tabac et alimentaires analysées dans notre étude sont détaillées ci-dessous :

Questions sur les habitudes de protection et d'exposition solaire:

Globalement, quelle a été votre exposition au soleil durant les vacances ?

Avant 15 ans

- Pas d'exposition
- 1 semaine par an
- 2 semaines par an
- 3 semaines par an
- 4 à 5 semaines par an
- 5 semaines par an

Après 15 ans

- Pas d'exposition
- 1 semaine par an
- 2 semaines par an
- 3 semaines par an
- 4 à 5 semaines par an
- 5 semaines par an

Hors des vacances, vous exposez-vous ?

Avant 15 ans

- Pas du tout
- Quelques jours / an
- Quelques jours / mois
- Quelques jours / semaine
- Quotidiennement

Après 15 ans

- Pas du tout
- Quelques jours / an
- Quelques jours / mois
- Quelques jours / semaine
- Quotidiennement

Avez-vous déjà séjourné dans des pays chauds ?

- Oui
- Non

Avez-vous été exposé aux UV (lampe à bronzer) ?

- Oui
- Non

Est-ce que vous vous protégez durant l'exposition solaire avec des produits de protection solaire ?

Visage

- Jamais
- Sun Protection Factor (SPF) < 10
- $10 \leq \text{SPF} < 50$
- SPF 50

Corps

- Jamais
- SPF < 10
- $10 \leq \text{SPF} < 50$
- SPF 50

Réactions au Soleil

Après exposition au soleil SANS protection, attrapez-vous des coups de soleil ?

- Toujours
- Parfois
- Jamais

Après exposition au soleil AVEC protection, attrapez-vous des coups de Soleil ?

- Toujours
- Parfois
- Jamais

Quand vous vous exposez au soleil, comment définissez-vous votre bronzage ?

- Jamais bronzé
- Bronzé de façon modérée ou occasionnellement
- Toujours bronzé

En général, comment votre peau réagit-elle au soleil ?

- Jamais bronzé
- Parfois bronzé
- Habituellement bronzé
- Toujours bronzé

Avez-vous eu des coups de soleil intenses avec cloques et/ou brûlures ?

Avant l'âge de 10 ans

- Oui
- Non

Entre 10 et 20 ans

- Oui
- Non

Après 20 ans

- Oui
- Non

Questions sur les habitudes sportives:

Sur votre lieu de travail ou pendant votre occupation principale, vous marchez :

- Jamais
- Occasionnellement
- Souvent

vous êtes assis :

- Jamais
- Occasionnellement
- Souvent

Pendant votre temps libre, vous marchez :

- Jamais
- Occasionnellement
- Souvent

vous pratiquez un sport :

- Jamais
- Occasionnellement
- Souvent

vous êtes assis :

- Jamais
- Occasionnellement
- Souvent

Pour vous déplacer, vous privilégiez la marche à pied, le vélo, les rollers...

- Jamais
- Occasionnellement
- Souvent

Questions sur la consommation de tabac :

Fumez-vous actuellement ?

- Oui
- Non

Si la réponse est Oui

Durant combien d'années avez-vous fumé dans toute votre vie ?

- < 5 ans
- 5– 10 ans
- 10 – 15 ans
- 15 – 20 ans
- > 20 ans

Quelle est votre consommation journalière (nombre de cigarettes par jour) ?

- < 5
- 5 – 10
- 10 – 20
- 20 – 30
- 30 – 40
- > 40

Si la réponse est Non

Avez-vous déjà fumé dans votre vie ?

- Oui
- Non

Quelle était votre consommation journalière ? (nombre de cigarettes par jour)

- < 5
- 5 – 10
- 10 – 20
- 20 – 30
- 30 – 40
- > 40

Questions sur les habitudes alimentaires :

Fréquences de consommation de Légumes, Poissons, Viandes blanches, Viandes rouges, Féculents, Laitages, Snacks – Fast Food – Plats préparés, Fruits, Pâtisseries et Alcool. Les fréquences de consommation possibles sont :

- ≥ 2 / jour
- 1 / jour
- 3– 4 / semaine
- 1 – 2 / semaine
- 2 – 3 / mois
- Jamais

5.6 Analyses statistiques

5.6.1 Logiciels

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant StatGraphics plus Centurion XVII (StatPoint Technologies, Warrenton, Virginie, États-Unis) et le logiciel statistique R (logiciel de libre accès déchargeable du site internet <https://www.r-project.org>).

5.6.2 Calcul du nombre de sujets nécessaires

A notre connaissance, il n'existe pas de données publiées sur la relation entre l'activité globale du SNA et le vieillissement de la peau. Faute d'hypothèse fiable, il était impossible de calculer un nombre de sujets nécessaire sur des données concernant le score SCINEXA par rapport à l'activité du SNA. Cependant, Longo et al. ont montré que le score SCINEXA variait de 25 ± 14 à 35 ± 20 dans cette tranche d'âge⁹⁹. Notre hypothèse de travail était que les sujets ayant une activité du SNA faible auraient un score SCINEXA élevé et inversement. Ainsi, nous estimions que les sujets avec une faible activité du SNA présenteraient un score SCINEXA moyen de 35 ± 20 et que les sujets avec une activité du SNA élevée auraient un score SCINEXA moyen de 25 ± 14 . Selon ces hypothèses, pour un risque α de 5% et une puissance statistique de 95%, il était nécessaire d'inclure 75 sujets par groupe.

$$n > 2 \left[\frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})\sigma}{\delta} \right]^2$$

n = nombre des sujets nécessaires pour l'étude

$z_{\alpha/2} = 1,96$ pour $\alpha = 0,05$ (5%)

$z_{\beta} = 1,645$ pour une puissance de 95%

$\sigma = \text{écart-type} = (14+20)/2=17$

$\delta = m_1 - m_2 = \text{différence clinique minimale entre les deux groupes} = 35 - 25 = 10$

En raison du risque d'abandon et d'erreur associée à la prise des mesures, nous avons recruté au moins 100 sujets par groupe.

5.6.3 Degré de significativité des tests statistiques

Chaque analyse statistique a été réalisée avec un risque d'erreur $\alpha=5\%$. La valeur p indique la significativité du test :

- si $p \leq 0,05$: p est significatif (S) et la valeur de p est indiquée.
- si $p > 0,05$: p est non significatif (NS) et la valeur de p n'est pas indiquée.

5.6.4 Analyse descriptive des données

La population incluse a été dans un premier temps décrite globalement en fonction de l'activité du SNA et du vieillissement cutané à l'aide des statistiques suivantes :

- Pour les **variables quantitatives** : nombre de données disponibles, moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum, CVSr (coefficient de variation, écart-type/moyenne * 100)
- Pour les **variables qualitatives** : fréquences absolues et relatives (exprimées en pourcentage).

La **normalité des données** a été testée à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk. Nous avons posé les hypothèses H_0 : « l'échantillon suit une loi normale » contre Hypothèse alternative H_1 : « l'échantillon ne suit pas une loi normale ». Si la valeur $p < 0,05$ l'échantillon ne suit pas une loi normale.

5.6.5 Effet discriminant

Pour les données quantitatives (tests paramétriques) nous avons utilisé :

- **ANOVA** : son principe est de comparer la variabilité induite par les facteurs A ou B (variance expliquée par le modèle) à la variabilité résiduelle (variance expliquée par le hasard, bruit de fond). Si la variabilité de A ou de B est supérieure à la variabilité résiduelle alors l'effet du facteur A ou B existe sinon on l'attribue à l'erreur résiduelle c'est-à-dire au hasard.
- **Test de Student Newman Keuls** : il permet de discriminer plusieurs modalités d'un facteur suite à une ANOVA dont le résultat est significatif. Lorsqu'il y a des différences significatives entre les groupes testés, nous avons indiqué par des lettres (A, B, C) la catégorie à laquelle appartient le groupe. Si les groupes ont la même lettre, ils sont comparables, sinon ils sont significativement différents. Un groupe peut appartenir à deux catégories (A, B, C).

- **Test de Student** : il permet de comparer si deux échantillons appariés ou indépendants (l'hypothèse d'homogénéité des variances doit être vérifiée) sont comparables.
- **Tests d'homogénéité des variances de Cochran ou test F** : il permet de comparer les variances de deux échantillons indépendants suivant une loi normale.
- **Test Aspin Welch** : il permet de comparer deux échantillons indépendants et suivant une loi normale dont les variances sont inégales.

Pour les **données qualitatives (tests non paramétriques)** nous avons utilisé :

- **Test du χ^2** : pour comparer deux distributions issues de deux échantillons indépendants.
- **Test de Student** : pour comparer deux proportions de deux échantillons indépendants.
- **Test de McNemar ou Q de Cochran** : pour comparer deux échantillons appariés dont les valeurs sont binaires.
- **Test de Wilcoxon signé** (Wilcoxon signed rank test): test basé sur les rangs, qui prend en compte le niveau de différence à l'intérieur des paires et le signe des différences.

Pour des données avec **distributions non normales (tests non paramétriques)** nous avons utilisé le **test de Wilcoxon signé** en alternative aux tests de Student et test ANOVA.

5.6.6 Analyse de relation

Pour les données quantitatives :

- La **régression linéaire simple** analyse l'ajustement d'un modèle qui relie une variable explicative à une variable à expliquer, en minimisant la somme des carrés des résidus par la droite ajustée. Dans ce cas, le modèle s'écrit : $Y = \alpha + \beta X$.
- **Coefficient de corrélation (r)** : il varie entre -1 et $+1$: un coefficient positif indique que les variables varient dans le même sens, et négatif dans le sens opposé. Des variables indépendantes ont une corrélation égale à 0.

Les coefficients de Pearson (r , basé sur les données brutes, pour des données avec distribution normale) ou de Spearman (r_s , basé sur les rangs, pour des données avec distribution non normale) ont été utilisés.

Si $0 < r$ ou $r_s < 0,3$ corrélation faible

Si $0,3 \leq r$ ou $r_s < 0,7$ corrélation modérée

Si r ou $r_s \geq 0,7$ corrélation forte

- **R²** : indique le % de variation de Y expliqué par le modèle. Il exprime l'ajustement de la droite par rapport au nuage de point.

Pour les données qualitatives :

- **Test du Khi²** : il a été utilisé pour tester si deux variables qualitatives sont indépendantes.
- **Coefficient du Khi²** : il varie entre 0 et $+\infty$; plus le coefficient est fort, plus les deux variables sont dépendantes.

5.6.7 Validation des données

La validation des données a été effectuée par **Test de répétabilité**.

Répétabilité r : il exprime la variabilité aléatoire observée dans des conditions de variations aussi étroites que possible (même labo, même opérateur, ...).

Indices :

- Sr : écart-type soit écart moyen par rapport à la moyenne
- $r = 2.83 * Sr$: plus grande variation observable entre 2 mesures dans des conditions les plus étroites possibles
- $CVSr = (Sr/moyenne)*100$: coefficient de variation de répétabilité

5.6.8 Analyse multidimensionnelle

Analyse en Composante Principale (ACP ou PCA en anglais): elle est une méthode statistique essentiellement descriptive (sous une forme graphique) de la famille de la statistique multivariée, qui consiste à transformer des variables liées entre elles (dites "corrélées") en nouvelles variables décorréelées les unes des autres. Ces nouvelles variables sont nommées "composantes principales", ou axes principaux. Elle permet au praticien de réduire le nombre de variables et de rendre l'information moins redondante.

Cette méthode de projection permet de projeter les observations depuis l'espace à p dimensions des p variables vers un espace à k dimensions ($k < p$) tel qu'un maximum d'information soit conservée (l'information est ici mesurée au travers de la variance totale du nuage de points) sur les premières dimensions. Si l'information associée aux deux ou trois premiers axes représente un pourcentage suffisant de la variabilité totale du nuage de points, il est possible de représenter les observations sur un graphique à deux ou trois dimensions, facilitant ainsi grandement l'interprétation.

Il s'agit d'une approche à la fois géométrique (les variables étant représentées dans un nouvel espace, selon des directions d'inertie maximale) et statistique (la recherche portant sur des axes indépendants expliquant au mieux la variabilité - la variance - des données). Lorsqu'on veut compresser un ensemble de variables aléatoires, les premiers axes de l'analyse en composantes principales sont un meilleur choix, du point de vue de l'inertie ou de la variance.

Classification Ascendante Hiérarchique : elle permet de constituer des groupes homogènes d'objets sur la base de leur description par un ensemble de variables, ou à partir d'une matrice décrivant la similarité ou la dissimilarité entre les objets. Cette méthode est complémentaire à l'ACP.

5.6.9 Analyses effectuées dans l'étude

Une analyse descriptive globale des variables de l'activité du SNA obtenues par méthode linéaire et non linéaire a été effectuée. La relation entre variables linéaires et non linéaires du SNA a été évaluée, ainsi que leur évolution lors de trois premiers enregistrements. Une analyse descriptive globale des paramètres de vieillissement cutané a été effectuée, ainsi qu'une étude de la variabilité inter-investigateur du score SCINEXA. Une analyse des habitudes de vie des sujets a été conduite à partir des réponses au questionnaire. Le rapport entre SNA et vieillissement cutané a été évalué par analyses de corrélation et par comparaison des valeurs des paramètres du vieillissement cutané dans trois groupes d'évolution de la fonction du SNA dans le temps (croissant, décroissant et neutre).

RESULTATS

6 RESULTATS

6.1 Activité du système nerveux autonome

209 sujets ont eu l'enregistrement du SNA 1 et 2, 194 ont eu l'enregistrement 3 et 166 ont eu l'enregistrement 4. 156 sujets ont eu les 4 enregistrements (Tableau 1).

Tableau 1 Nombre de sujets par enregistrement du SNA

Effectif	Enr.1	Enr.2	Enr.3	Enr.4	Total	Sujets avec 4 enr.
Femmes	105	105	99	83	392	80
Hommes	104	104	95	83	386	76
Total	209	209	194	166	778	156

Enr : enregistrement

6.1.1 Variables linéaires du système nerveux autonome: Ptot, LF, HF, et LF/HF

6.1.1.1 Analyse globale des quatre enregistrements

Une analyse descriptive a été effectuée sur les valeurs des quatre enregistrements des variables du SNA obtenus avec analyse linéaire de l'Holter ECG : Ptot, LF, HF, LF/HF (Tableau 2).

Tableau 2 Valeurs moyennes des quatre enregistrements de Ptot, LF, HF, LF/HF

	Ptot	LF	HF	LF/HF
N	778	778	778	778
Moyenne	1775,6	411,5	222,8	3,4
Ecart type	1841,4	595,2	407,5	2,2
Minimum	119	12	11	0,4
Maximum	25371	7699	4609	18,8

N : effectifs

Le coefficient de corrélation de Pearson a été calculé pour analyser la corrélation parmi les différents paramètres du SNA (Tableau 3 et Figure 5). Une **corrélation significative positive entre les variables LF, HF et Ptot** a été mise en évidence par ce coefficient. En particulier l'analyse de corrélation a montré que la variable **Ptot est très corrélée aux LF et HF** et par conséquent n'apporte pas d'informations complémentaires et **n'a pas été étudiée dans la majorité des analyses suivantes.**

Tableau 3 Corrélation parmi les valeurs moyennes de **Ptot**, **LF**, **HF**, **LF/HF** obtenus sur les quatre enregistrements

	Ptot	LF	HF	LF/HF
Ptot		0,9293 778 S (<0,01)	0,8261 778 S (<0,01)	-0,0498 778 0,1654
LF	0,9293 778 S (<0,01)		0,8516 778 S (<0,01)	0,0094 778 0,7927
HF	0,8261 778 S (<0,01)	0,8516 778 S (<0,01)		-0,2688 778 S (<0,01)
LF/HF	-0,0498 778 0,1654	0,0094 778 0,7927	-0,2688 778 S (<0,01)	

Corrélation ; effectif; valeur p
S : significatif

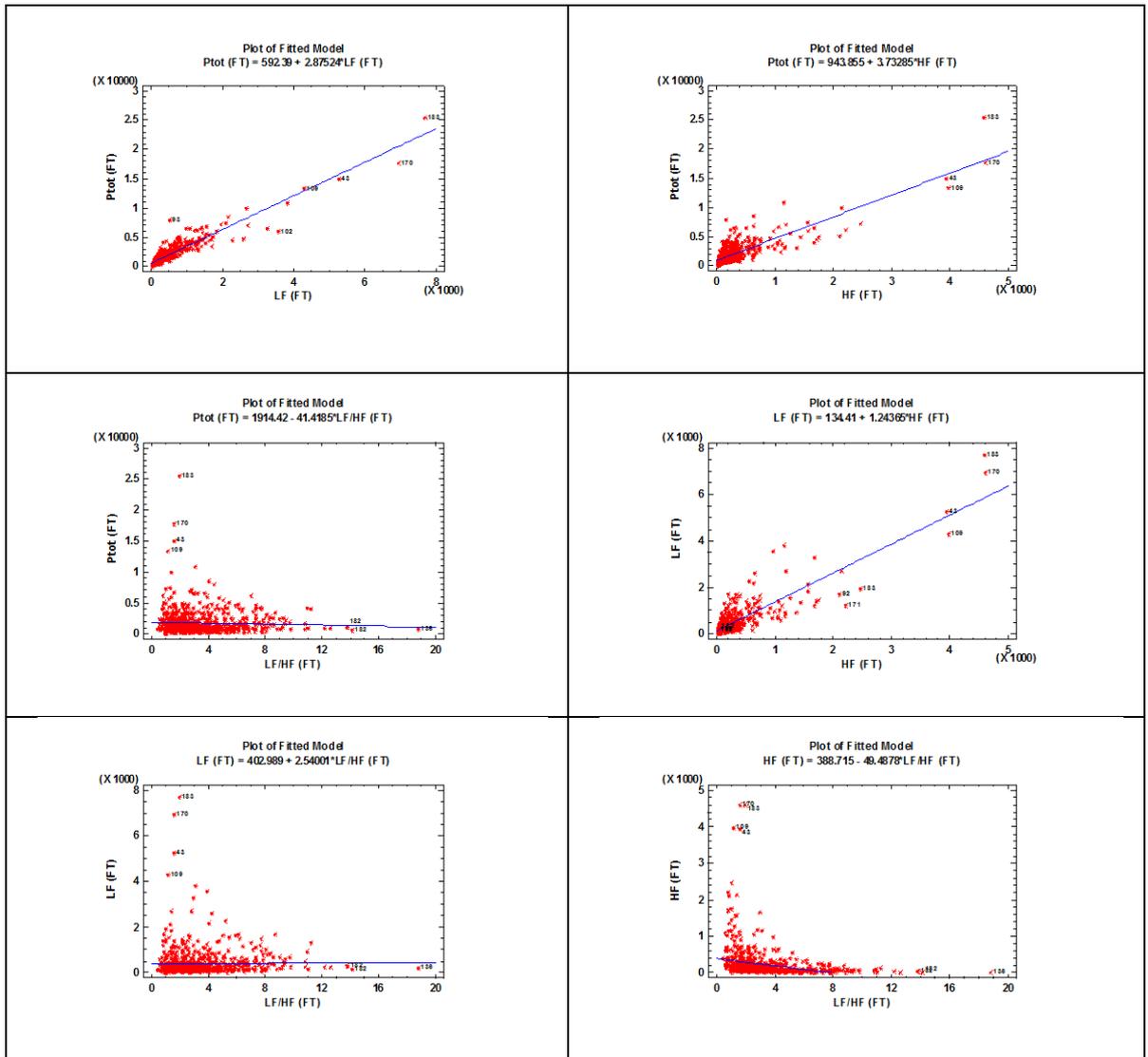


Figure 5 Graphiques représentant la corrélation parmi les valeurs moyennes de Ptot, LF, HF et LF/HF obtenues sur les quatre enregistrements

Une analyse multidimensionnelle en composantes principales des variables LF, HF et LF/HF (moyenne des quatre enregistrements) avec données centrées réduites nous a permis de mieux comprendre la relation parmi ces trois variables. Nous avons pu mettre en évidence un axe caractérisé par LF et HF et un axe caractérisé par LF/HF (Figure 6).

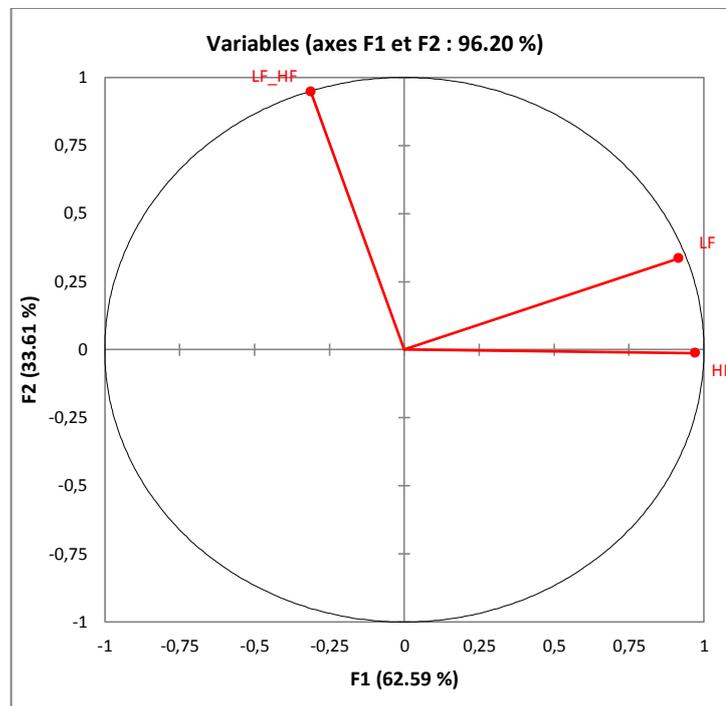


Figure 6 Analyse multidimensionnelle en composantes principales des variables LF, HF et LF/HF

6.1.1.2 Analyse par enregistrement:

Une analyse descriptive a été effectuée sur les valeurs de LF (Tableau 4), HF (Tableau 5), LF/HF (Tableau 6) pour chaque enregistrement.

Tableau 4 Valeurs de LF pour chaque enregistrement

LF	Enr 1	Enr 2	Enr 3	Enr 4
N	209	209	194	166
Moyenne	429,4	400,1	380,5	435,5
Ecart Type	474,8	506,7	635,0	765,1
CVSr (%)	111	127	167	176
Minimum	59,4	28,8	21,9	11,8
Maximum	3560,5	5261,1	7699,0	6935,7

CVSr : coefficient de variation, Enr. : enregistrement, N : effectifs

Tableau 5 Valeurs de HF pour chaque enregistrement

HF	Enr 1	Enr 2	Enr 3	Enr 4
N	209	209	194	166
Moyenne	219,9	209,8	216,4	251,6
Ecart Type	297,8	371,5	405,8	551,4
CVSr (%)	135	177	188	219
Minimum	14,6	15,4	12,8	10,6
Maximum	2212,9	3934,7	4587,5	4608,5

CVSr : coefficient de variation, Enr. : enregistrement, N : effectifs

Tableau 6 Valeurs de LF/HF pour chaque enregistrement

LF/HF	Enr 1	Enr 2	Enr 3	Enr 4
N	209	209	194	166
Moyenne	3,5	3,4	3,1	3,4
Ecart Type	2,1	2,0	2,1	2,7
CVSr (%)	61	60	67,9	77
Minimum	0,6	0,5	0,5	0,4
Maximum	14,1	12,6	13,8	18,8

CVSr : coefficient de variation, Enr. : enregistrement, N : effectifs

6.1.1.3 Comparaison des dates d'enregistrement

En général l'activité du SNA diminue dans le temps^{11,100} et dans notre population nous avons retrouvé une baisse progressive des valeurs moyennes des variables exprimant l'activité du SNA au cours des trois premiers enregistrements et une amélioration paradoxale de la fonction du SNA lors du quatrième enregistrement (Tableau 7 et Figure 7). Cependant, l'analyse ANOVA a montré une **différence statistiquement significative parmi les différents enregistrements seulement pour la variable LF/HF avec des valeurs diminuées lors du troisième enregistrement et augmentées lors du quatrième enregistrement.**

Tableau 7 Valeurs moyennes de Ptot, LF, HF, LF/HF par enregistrements en considérant seulement les sujets ayant eu quatre enregistrements

	Enr.1	Enr.2	Enr.3	Enr.4	p_enr
Ptot	1982,3	1814,2	1712,5	1646,7	NS
LF	455,3	420,0	394,6	399,7	NS
HF	220,1	216,9	216,8	231,9	NS
LF/HF	3,55 B	3,52 B	3,13 A	3,32 AB	S (<0,01)

Données moyennées sur les sujets ayant 4 enregistrements (soit N=156),
p_enr = valeur p dérivant de l'analyse ANOVA utilisée pour comparer les valeurs des variables du système nerveux autonome dans les différents enregistrements

La Figure 7 montre l'évolution des valeurs de LF, HF et LF/HF pour les 156 sujets ayant eu quatre enregistrements. Les **données issues de l'enregistrement 4** ont montré une tendance à part qui a été expliquée par l'utilisation de deux machines ECG Holter différentes (une partie des enregistrements 4 a été effectuée avec une machine différente des trois enregistrements précédents). Pour ce fait ces données **n'ont pas été utilisées pour la majorité des analyses suivantes.**

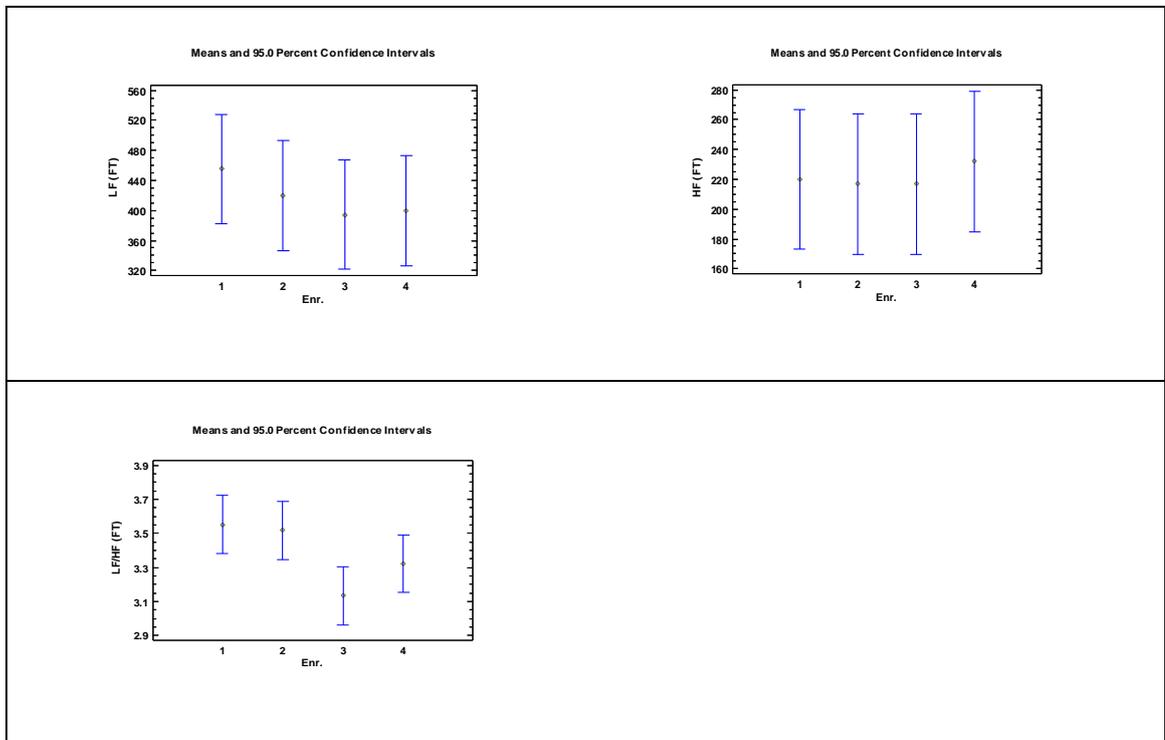


Figure 7 Evolution de la fonction du système nerveux autonome pour les sujets ayant eu les 4 enregistrements.

Valeurs moyennes des variables LF, HF, LF/HF dans les quatre enregistrements (Enr.)

Pour chaque paramètre du SNA une analyse de corrélation parmi les différents enregistrements du SNA a été effectuée par coefficient de corrélation de Pearson. Cette analyse nous a montré qu'il existe une **corrélation positive variable de faible (LF) à modérée (HF et HF/LF) à forte (HF/LF) des différentes variables du SNA parmi les différents enregistrements** (Tableau 8, Tableau 9 et Tableau 10).

Tableau 8 Corrélation parmi les valeurs de LF obtenues sur trois enregistrements

LF	Enr. 1	Enr. 2
Enr. 2	0,2576 209 <0.01	
Enr. 3	0,3074 194 <0.01	0,2427 194 <0.01

Corrélation ; effectifs ; valeur p
Enr. : enregistrement

Tableau 9 Corrélation parmi les valeurs de HF obtenues sur trois enregistrements

HF	Enr. 1	Enr. 2
Enr. 2	0,5657 209 <0,01	
Enr. 3	0,4265 194 <0,01	0,5191 194 <0,01

Corrélation ; effectifs ; valeur p
Enr. : enregistrement

Tableau 10 Corrélation parmi les valeurs de LF/HF obtenues sur trois enregistrements

LF/HF	Enr. 1	Enr. 2
Enr. 2	0,4468 209 <0,01	
Enr. 3	0,7835 194 <0,01	0,4589 194 <0,01

Corrélation ; effectifs ; valeur p
Enr. : enregistrement

Nous avons aussi évalué la relation entre les variables HF et LF par enregistrement et une bonne corrélation a pu être mise en évidence (Figure 8).

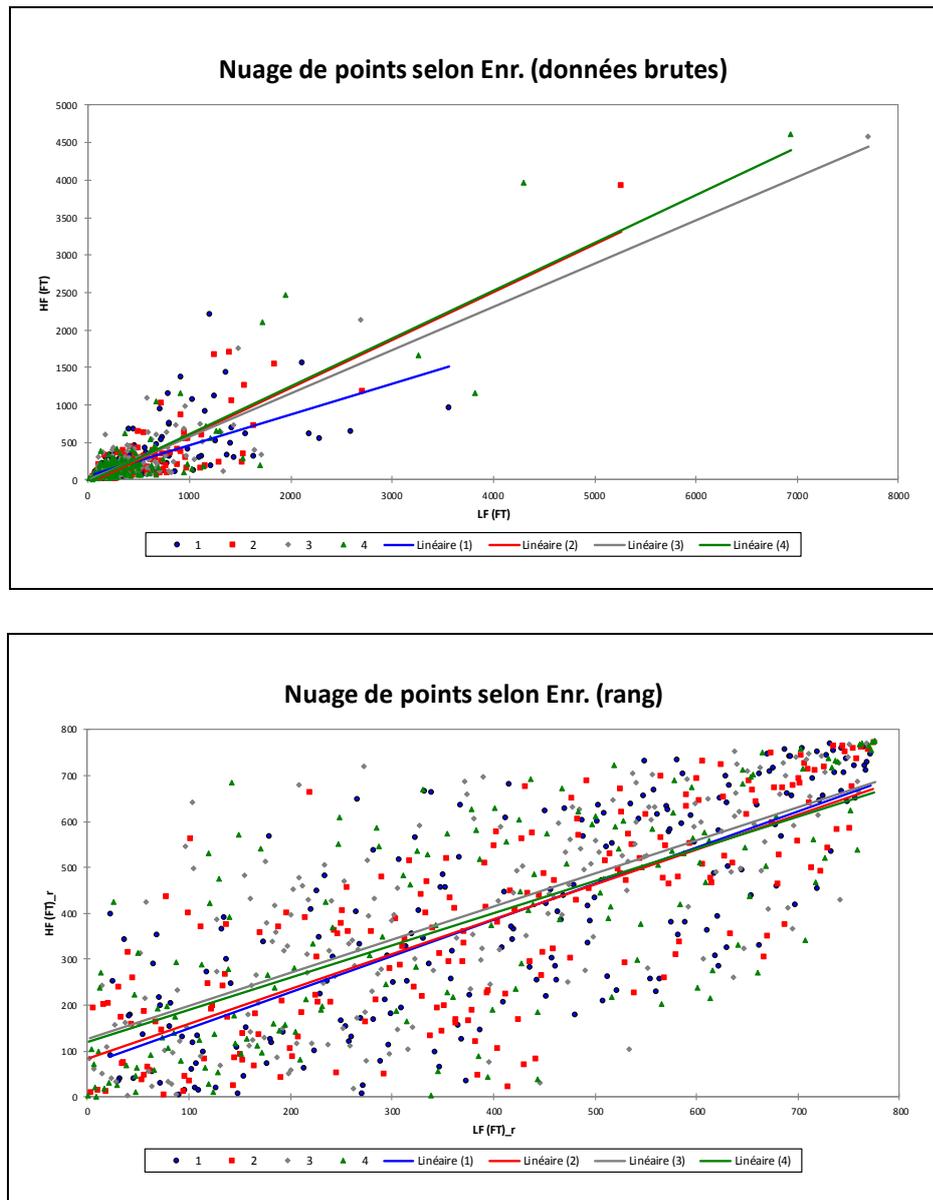


Figure 8 Relation entre les variables HF et LF par enregistrement
Enr. : enregistrement

6.1.1.4 Variabilité due à l'enregistrement

Une analyse de répétabilité (variabilité aléatoire observée dans des conditions de variations aussi étroites que possible : même laboratoire, même opérateur...) sur les données des trois premiers enregistrements nous a montré une grande variabilité des données dans les différentes mesures (Tableau 11) indiquant que la variabilité des sujets est très différente d'un sujet à l'autre à un âge donné.

Tableau 11 Variabilité entre mesure des variables linéaires du système nerveux autonome

	N	Moyenne	Sr	r	CVSr
LF	612	404,8	415,4	1175,5	102,6%
HF	612	215,4	241,5	683,3	112,1%
LF/HF	612	3,3	1,0	3,0	31,3%

CVSr : coefficient de variation de répétabilité

N : effectifs

r : étendue maximale estimée

Sr : écart-type

6.1.1.5 Analyse du système nerveux autonome selon le sexe

Les valeurs moyennes de Ptot, LF, HF et LF/HF des hommes et des femmes ont été calculées pour les trois premiers enregistrements (Tableau 12). Les valeurs de chaque enregistrement ont été comparées à l'aide d'une analyse ANOVA sur séries appariées et une **différence significative** des paramètres du SNA **parmi les trois enregistrements** a été mise en évidence seulement **pour le rapport LF/HF chez les femmes** ($p_{\text{enr}} < 0,01$). Les valeurs de Ptot, LF et HF des **hommes et des femmes ont été comparées** à l'aide d'un T de Student (ou Aspin Welch test si les variances étaient significativement différentes) sur l'ensemble des résultats par enregistrement (p_{sexe}) et sur les trois enregistrements ensemble (p_{global}). **Une différence globale sur les trois enregistrements a été démontrée pour toutes les variables du SNA sauf HF**, tandis que l'analyse par enregistrement a mis en évidence **une différence de sexe** seulement **pour Ptot et LF/HF** avec des valeurs d'activité du SNA plus élevées pour les hommes que pour les femmes (Tableau 12 et Figure 9).

Tableau 12 Valeurs moyennes de Ptot, LF, HF, LF/HF pour chaque enregistrement et sexe

	Enr.1	Enr.2	Enr.3	p_enr
Hommes				
Ptot	2260,9	2000,0	2112,3	NS
LF	477,3	436,5	468,8	NS
HF	225,2	210,9	241,9	NS
LF/HF	3,9	3,9	3,6	NS
Femmes				
Ptot	1584,8	1498,3	1266,9	NS
LF	381,9	364,1	301,6	NS
HF	214,7	208,7	192,0	NS
LF/HF	3,0 B	2,9 B	2,6 A	S (<0,01)
Différences entre hommes et femmes				p_global
Ptot	S (<0,01)	S (=0,02)	S (=0,01)	S (<0,01)
LF	NS	NS	NS	S (=0,02)
HF	NS	NS	NS	NS
LF/HF	S (<0,01)	S (<0,01)	S (<0,01)	S (<0,01)

p_enr : valeur p calculé par analyse ANOVA pour comparer les valeurs des variables du système nerveux autonome des hommes ou des femmes parmi les trois enregistrements

p_global : valeur p calculé par test de Student pour comparer les valeurs moyennes des variables du système nerveux autonome dans les trois enregistrements entre les deux sexes

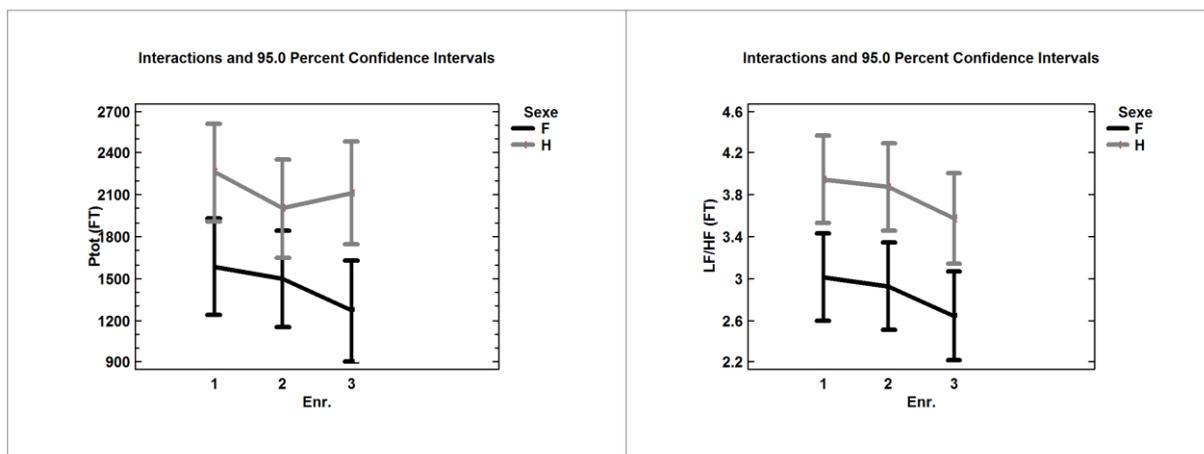


Figure 9 Différence de Ptot et LF/HF par enregistrement entre les hommes et les femmes

Nous avons aussi évalué la relation entre les variables HF et LF par sexe et une bonne corrélation a pu être mise en évidence (Figure 10).

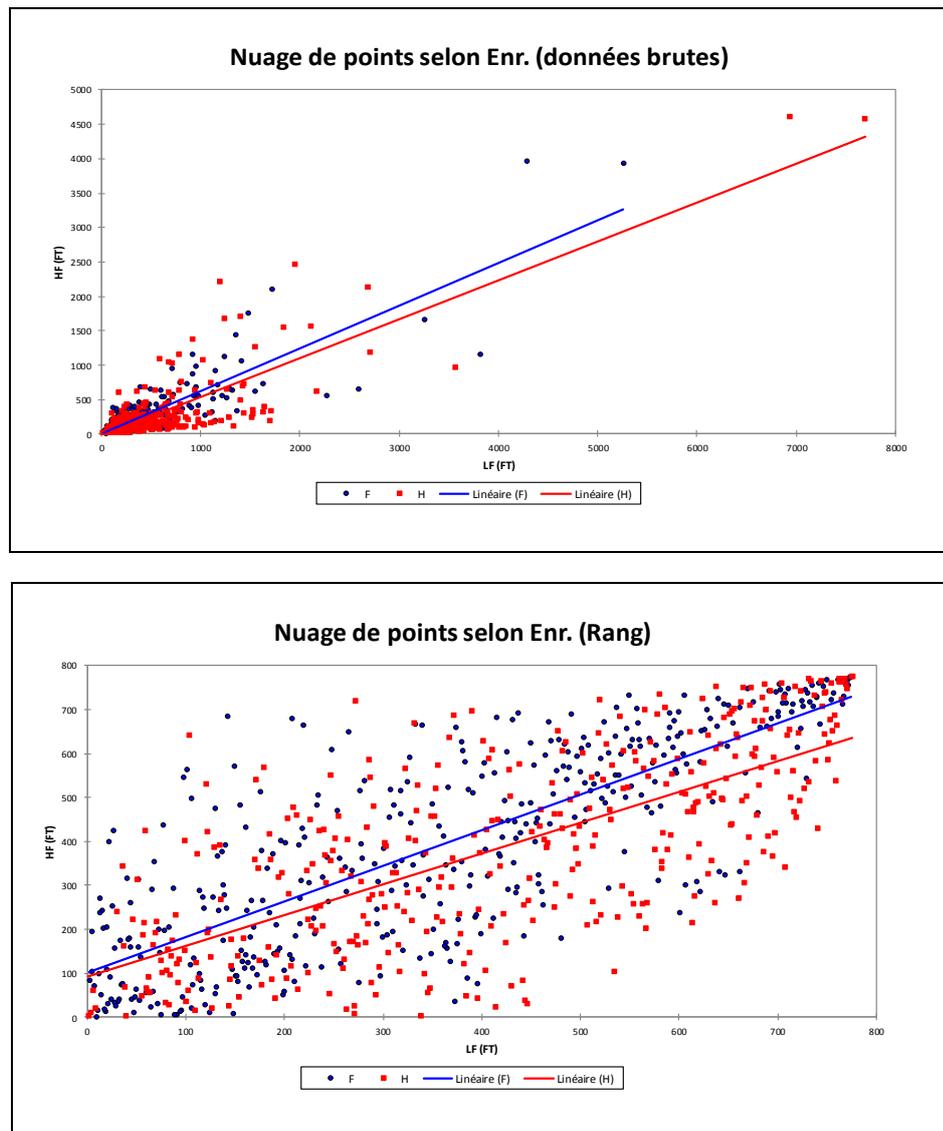


Figure 10 Corrélation entre les variables HF et LF par sexe

6.1.2 Paramètres non linéaires du système nerveux autonome: SD1, SD2, alpha1 et alpha2

6.1.2.1 Analyse globale des trois premiers enregistrements

Une analyse descriptive a été effectuée sur les valeurs des premiers trois enregistrements des paramètres du SNA obtenus avec analyse non linéaire de l'Holter ECG : SD1, SD2, alpha1 et alpha2 (Tableau 13).

Tableau 13 Valeurs moyennes des trois premiers enregistrements de SD1, SD2, alpha1 et alpha2

	SD1	SD2	Alpha1	Alpha2
N	612	612	612	612
Moyenne	25,9	116,5	1,22	0,97
Médiane	21,0	111,5	1,24	0,96
Ecart type	16,1	35,4	0,22	0,07
Minimum	8,0	46,1	0,62	0,75
Maximum	130,9	269,5	1,68	1,20

N : effectifs

L'analyse de corrélation parmi les différents paramètres du SNA a été effectuée par coefficient de corrélation de Pearson (Tableau 14 et Figure 11). **Une relation significative positive modérée entre les SD1 et SD2 et négative variable de faible à modérée a été mise en évidence parmi les autres variables.**

Tableau 14 Corrélation parmi les valeurs moyennes de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 obtenues sur les trois premiers enregistrements

	SD1	SD2	Alpha1
SD2	0,5983 612 S (<0,01)		
Alpha1	-0,5717 612 S (<0,01)	-0,0247 612 0,5426	
Alpha2	-0,3036 612 S (<0,01)	-0,1290 612 0,0014	-0,1230 612 0,0023

Corrélation ; effectif; valeur p

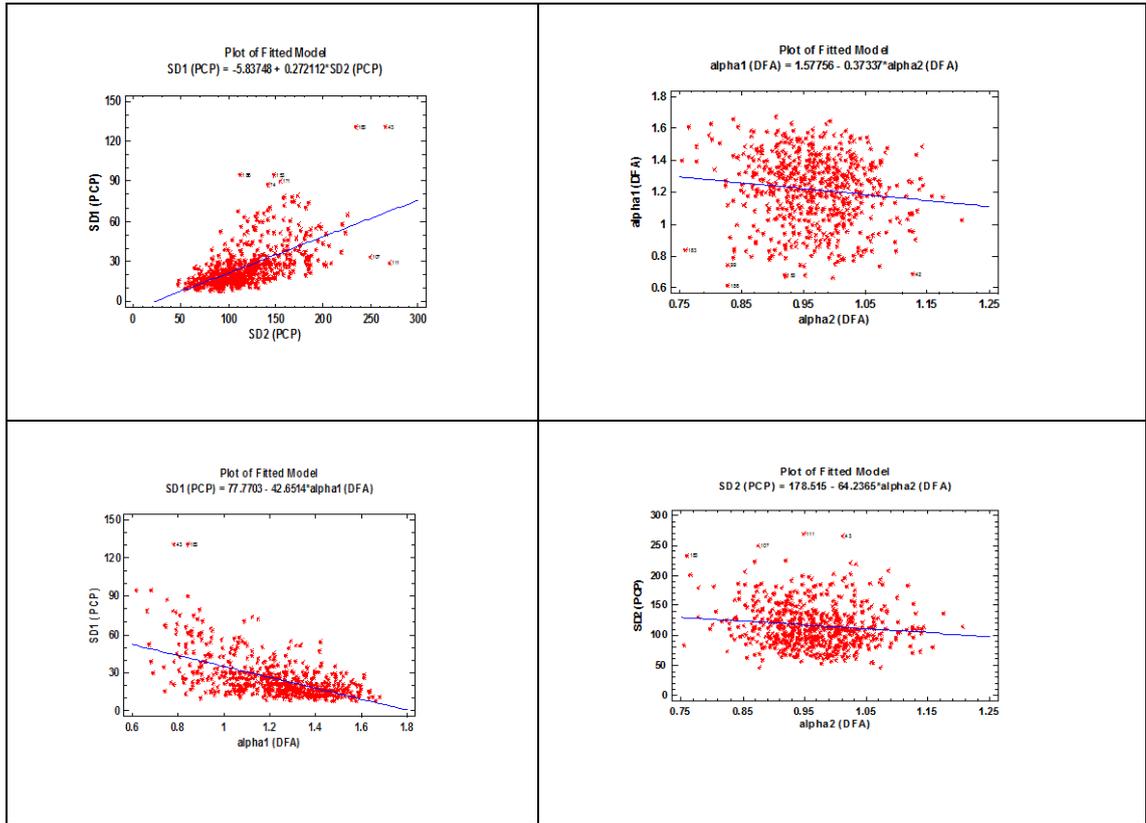


Figure 11 Graphiques représentant la corrélation parmi les valeurs moyennes de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 sur les trois premiers enregistrements

Une analyse multidimensionnelle en composantes principales des variables SD1, SD2, Alpha1 et Alpha2 (moyenne des trois premiers enregistrements) avec données centrées réduites nous a permis de mieux comprendre la relation parmi les quatre variables. Nous avons pu mettre en évidence **un axe caractérisé par SD1 et SD2 et un axe caractérisé par alpha1 et alpha2** (Figure 12).

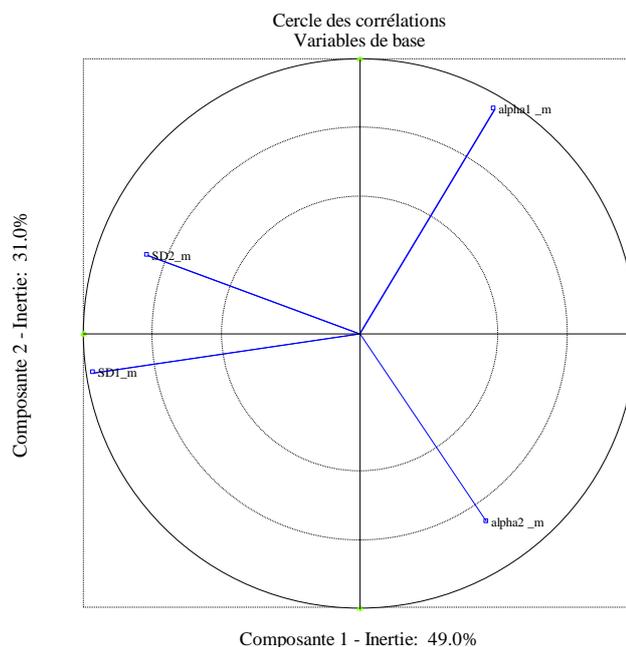


Figure 12 Analyse multidimensionnelle en composantes principales de SD1, SD2, alpha1 et alpha2

6.1.2.2 Analyse par enregistrement:

Une analyse descriptive a été effectuée sur les valeurs de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 pour chaque enregistrement (Tableau 15).

Tableau 15 Valeurs de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 pour chaque enregistrement

	Effectifs	Moyenne	Médiane	Ecart type	Minimum	Maximum
SD1						
Enr. 1	209	25,0	19,9	14,3	8,7	78,5
Enr. 2	209	25,5	21,0	16,8	8,7	130,6
Enr. 3	194	27,1	22,4	17,2	8,0	130,9
SD2						
Enr. 1	209	117,7	115,8	33,8	53,8	223,5
Enr. 2	209	118,2	110,6	37,6	46,1	269,5
Enr. 3	194	113,4	109,3	34,7	47,2	248,9
Alpha1						
Enr. 1	209	1,24	1,29	0,21	0,66	1,66
Enr. 2	209	1,23	1,24	0,20	0,68	1,65
Enr. 3	194	1,18	1,20	0,23	0,62	1,68
Alpha2						
Enr. 1	209	0,96	0,96	0,06	0,77	1,17
Enr. 2	209	0,97	0,96	0,07	0,75	1,20
Enr. 3	194	0,97	0,96	0,08	0,76	1,14

Enr : enregistrement

Pour chaque paramètre du SNA une analyse de corrélation parmi les différents enregistrements du SNA a été effectuée par coefficient de corrélation de Pearson. Cette analyse nous a montré qu'il existait une **corrélation positive variable de modérée à forte des différentes variables non linéaires du SNA parmi les différents enregistrements.** (Tableau 16).

Tableau 16 Corrélation parmi les valeurs de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 obtenus sur les premiers trois enregistrements

SD1	Enr. 1	Enr. 2	SD2	Enr. 1	Enr. 2
Enr. 2	0,6828 209 <0,01		Enr. 2	0,6899 209 <0,01	
Enr. 3	0,4752 192 <0,01	0,5073 194 <0,01	Enr. 3	0,6346 192 <0,01	0,6574 194 <0,01
Alpha 1	Enr. 1	Enr. 2	Alpha 2	Enr. 1	Enr. 2
Enr. 2	0,6607 209 <0,01		Enr. 2	0,3689 209 <0,01	
Enr. 3	0,5856 192 <0,01	0,5890 194 <0,01	Enr. 3	0,4499 192 <0,01	0,5088 194 <0,01

Corrélation ; effectifs ; valeur p
Enr. : enregistrement

6.1.2.3 Variabilité due à l'enregistrement

Une analyse de répétabilité (variabilité aléatoire observée dans des conditions de variations aussi étroites que possible : même laboratoire, même opérateur...) sur les données des trois premiers enregistrements nous a montré une variabilité entre enregistrement globalement moins importante pour les paramètres non linéaires que pour les paramètres linéaires du SNA (Tableau 17).

Tableau 17 Variabilité entre enregistrement des paramètres non linéaires du système nerveux autonome

	N	Moyenne	Sr	r	CVSr
SD1	612	25,7	10,8	30,6	42%
SD2	612	116,5	20,7	58,7	18%
Alpha1	612	1,22	0,14	0,39	11%
Alpha2	612	0,97	0,05	0,15	5%

CVSr : coefficient de variation de répétabilité

N : effectifs

r : étendue maximale estimée

Sr : écart-type

6.1.2.4 Analyse du système nerveux autonome selon le sexe

Les valeurs moyennes de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 des hommes et des femmes ont été calculées pour chaque enregistrement (Tableau 18). Les valeurs de chaque enregistrement ont été comparées à l'aide d'une analyse ANOVA sur séries appariées (p_enr) et une **différence significative des paramètres du SNA parmi les trois enregistrements a été mise en évidence seulement pour alpha1 chez les deux sexes**. Les valeurs de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 des hommes et des femmes ont été comparées à l'aide d'un T de Student (ou Aspin Welch test si les variances étaient significativement différentes) sur l'ensemble des résultats par enregistrement (p_sexe) et sur les trois enregistrements ensemble (p_global). Une **différence de genre** sur les trois enregistrements et par enregistrement a été démontrée **pour toutes les variables du SNA sauf SD1** (Tableau 18 et Figure 13). En particulier, les valeurs des variables du SNA étaient plus élevées pour les hommes que les femmes.

Tableau 18 Valeurs moyennes de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 pour chaque enregistrement et sexe

	Enr.1	Enr.2	Enr.3	p_enr
Hommes				
SD1	26,0	26,9	29,4	NS
SD2	126,1	128,0	121,7	NS
Alpha1	1,30 C	1,27 B	1,21 A	S (<0,01)
Alpha2	0,95	0,96	0,95	NS
Femmes				
SD1	24,0	24,1	24,9	NS
SD2	109,5	108,4	105,4	NS
Alpha1	1,19 AB	1,19 B	1,14 A	S (=0,05)
Alpha2	0,98	0,97	0,98	NS
Différences entre hommes et femmes				p_global
SD1	NS	NS	NS	NS
SD2	S (<0,01)	S (<0,01)	S (<0,01)	S (<0,01)
Alpha1	S (<0,01)	S (=0,01)	S (=0,03)	S (<0,01)
Alpha2	S (<0,01)	NS	S (=0,02)	S (<0,01)

p_enr : valeur p calculé par analyse ANOVA pour comparer les valeurs des variables du système nerveux autonome des hommes ou des femmes parmi les trois enregistrements

p_global : valeur p calculé par test de Student pour comparer les valeurs moyennes des variables du système nerveux autonome dans les trois enregistrements entre les deux sexes

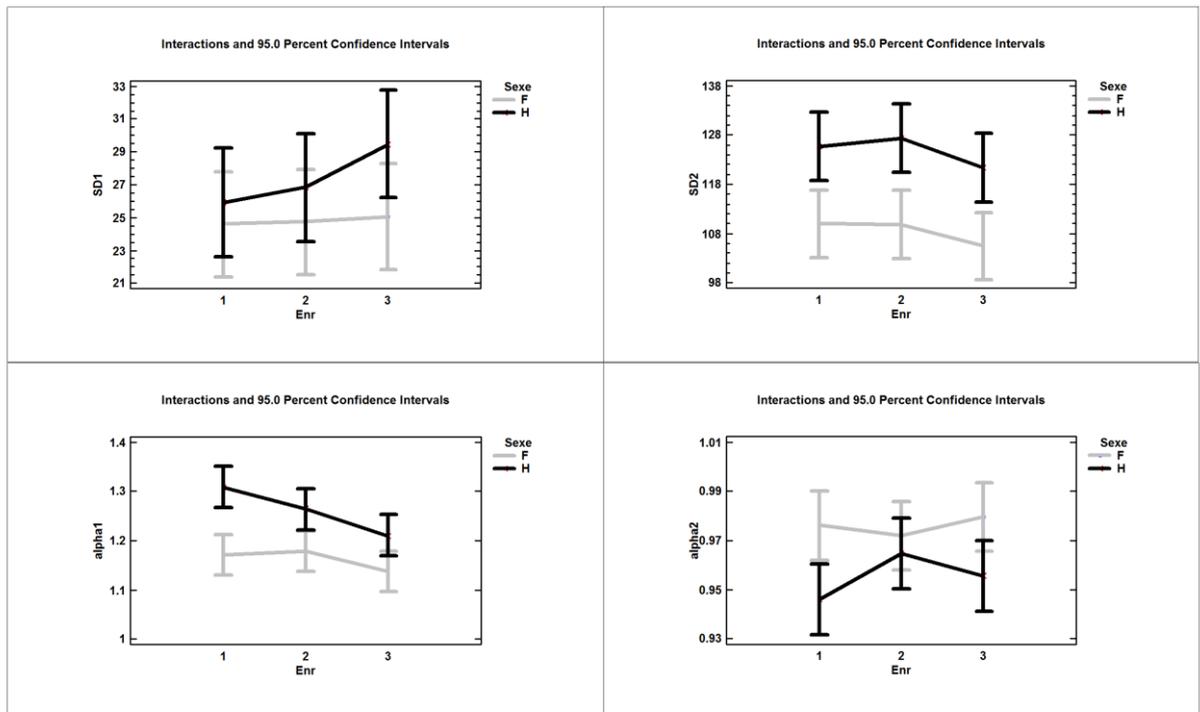


Figure 13 Différence de SD1, SD2, alpha1 et alpha2 par enregistrement entre les hommes et les femmes

6.1.3 Relation entre paramètres linéaires et non linéaires du système nerveux autonome

L'analyse de corrélation parmi les paramètres linéaires et non linéaires du SNA effectuée sur les données moyennées des premiers trois enregistrements nous a montré une **corrélation positive modérée ou forte entre LF et SD1, LF et SD2, HF et SD1, HF et SD2, LF/HF et alpha1**, tandis qu'une corrélation positive de faible à modérée a été trouvée parmi les autres variables (Tableau 19). La corrélation parmi les quatre variables LF, HF, SD1 et SD2 est conforme avec le fait qu'une corrélation significative positive avait été trouvée par les analyses précédentes entre LF et HF et entre SD1 et SD2, alors que LF/HF, alpha 1 et alpha2 suivaient une tendance à part. Cette analyse nous montre également que LF était plus corrélée à alpha2 qu'à alpha1 et qu'HF était plus corrélée à alpha1 qu'à alpha2. Nous avons aussi effectué une analyse de corrélation parmi les mesures du premier enregistrement (Tableau 20) incluant aussi VPC et Ptot qui nous a confirmé les résultats précédents et nous a montré que Ptot était corrélée à SD1 (comme HF et LF) et que VPC avait une faible corrélation avec les autres variables.

Tableau 19 Corrélation parmi les paramètres linéaires et non linéaires du système nerveux autonome (moyenne sur les premiers trois enregistrements)

	SD1	SD2	alpha1	alpha2
LF	0,8059	0,7262	0,124	0,4063
	209	209	209	209
	<0,01	<0,01	0,0736	<0,01
HF	0,8857	0,535	0,4916	0,2234
	209	209	209	209
	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
LF/HF	0,3861	0,0302	0,8098	0,1374
	209	209	209	209
	<0,01	0,6645	<0,01	0,0473

Corrélation de Pearson, effectif, valeur p

Tableau 20 Corrélation parmi les paramètres linéaires et non linéaires du système nerveux autonome (mesures du premier enregistrement)

	SD1_Enr1	alpha1_Enr1	VPC_Enr1	Ptot_Enr1	LF_Enr1	HF_Enr1
SD1_Enr1	1,00	-0,63	0,26	0,5	0,62	0,802
	NA	0,00	0,00	0	0,00	0
alpha1_Enr1	-0,63	1,00	-0,24	-0,106	-0,02	-0,47
	<0,01	NA	<0,01	NS	NS	<0,01
VPC_Enr1	0,26	-0,24	1,00	0,055	0,14	0,056
	<0,01	<0,01	NA	NS	NS	NS
Ptot_Enr1	0,50	-0,11	0,06	1	0,60	0,482
	<0,01	NS	NS	NA	<0,01	<0,01
LF_Enr1	0,62	-0,02	0,14	0,604	1,00	0,658
	<0,01	NS	NS	<0,01	NA	<0,01
HF_Enr1	0,80	-0,47	0,06	0,48	0,66	1
	<0,01	<0,01	NS	<0,01	<0,01	NA

Analyse de la variation des mesures du système nerveux autonome dans le temps

6.1.4 Analyse de la variation des mesures du système nerveux autonome dans le temps

6.1.4.1 « Pente » des variables LF/HF et TS

Pour mesurer l'évolution du SNA dans le temps nous avons calculé la « pente » des variables LF/HF et TS. La « pente » était le coefficient directeur α de la droite de régression ($y=\alpha x+\beta$; x est l'enregistrement et y le paramètre étudié) qui minimise la somme des carrés des résidus calculée sur les trois enregistrements (Tableau 21).

Tableau 21 Pente des variables LF/HF et TS dans le temps

Pente	LF/HF	TS
N	209	209
Moyenne	-0,17	-0,34
Ecart type	0,95	3,05
Minimum	-6,28	-34,72
Maximum	4,94	6,6

Une corrélation parmi la pente d'LF/HF et de TS n'a pas été trouvée (coefficient de Corrélation de Pearson -0,0337, valeur p non significatif).

La comparaison **de la pente des variables LF/HF et TS selon le sexe** à l'aide d'un T de Student (ou Aspin Welch test si les variances étaient significativement différentes) n'a pas mis en évidence de différences liées au genre (Tableau 22) sur l'ensemble des résultats des trois premiers enregistrements (p_sexe non significatif). Une analyse des valeurs moyennes de TS par sexe n'a pas mis en évidence de différences de genre par enregistrement et sur l'ensemble des résultats des 3 enregistrements.

Tableau 22 Analyse de la pente des variables LF/HF et TS selon le sexe

Pente (moyenne)	LF/HF	TS
F	-0.18	+0.05
H	-0.16	-0.40
p_sexe	NS	NS

p_sexe : valeur p calculé par T de Student pour comparer les valeurs des variables du système nerveux autonome des hommes ou des femmes

6.1.4.2 « Pente » de la variable alpha1

La « pente » de la variable alpha1 a été calculée comme coefficient directeur α de la droite de régression des valeurs absolues de la différence entre la valeur d'alpha dans chaque enregistrement et la valeur 1 correspondante à l'activité optimale du SNA. La valeur moyenne de la pente d'alpha1 était -0,01 (fourchette -0,38÷0,42). Des valeurs négatives représentaient un rapprochement de la valeur 1 (amélioration de la fonction du SNA) et des valeurs positives représentaient un éloignement de la valeur 1 (diminution de la fonction du SNA). Une valeur autour de 0 représentait une stabilité de la fonction du SNA dans le temps.

6.1.4.3 Classement des sujets en trois groupes : croissant, décroissant et neutre

Le panel a été classé selon les comportements des individus pour les variables VFC dans les trois enregistrements en obtenant trois comportements différents pour chaque variable: croissant, décroissant et neutre (Tableau 23). Le groupe Croissant (C, amélioration de la fonction SNA) et Décroissant (D, détérioration de la fonction SNA) correspondaient aux individus dont le coefficient directeur de la droite de régression était significativement différent de 0 (par un test de Student de niveau de risque 5%) et respectivement positif ou négatif. Le groupe Neutre (N, stabilité de la fonction du SNA) correspondait aux individus dont le coefficient directeur de la droite de régression n'était pas significativement différent de 0 (par un test de Student de niveau de risque 5%).

Pour ce ci concerne la variable alpha1, dans la majorité des cas les sujets avaient des valeurs ≥ 1 au premier enregistrement (179 sujets). Cela signifiait qu'une augmentation d'alpha1 lors des trois enregistrements correspondait à un éloignement de la valeur 1 et par conséquent à une détérioration de la fonction SNA, alors qu'une diminution d'alpha1 pouvait correspondre soit à un éloignement soit à un rapprochement de la valeur 1 avec conséquente altération ou amélioration du SNA. Nous avons alors partagé les sujets en trois groupes de manière différente par rapport aux autres variables du SNA.

Nous avons calculé la valeur absolue de la différence entre la valeur d'alpha dans chaque enregistrement et 1. Ensuite nous avons calculé le coefficient directeur de la droite de régression de ces 3 valeurs pour chaque sujet. Les coefficients ont été partagés en trois groupes : le groupe Neutre (N, stabilité de la fonction du SNA) correspondait aux individus dont le coefficient était compris entre -0,05 et 0,05 ; le groupe Croissant (C, amélioration de la fonction SNA) dont le coefficient était $>0,05$; le groupe Décroissant (D, détérioration de la fonction SNA) correspondaient aux individus dont le coefficient était $<- 0,05$.

Tableau 23 Nombre de sujets inclus dans les trois groupes d'évolution du système nerveux autonome dans le temps

	TS	alpha1	LF	HF	LF/HF	Ptot	SD1
Croissant	8 (4)	56 (27)	12 (6)	7 (3)	22 (11)	13 (6)	22 (11)
Neutre	184 (88)	118 (56)	155 (74)	176 (84)	133 (64)	163 (78)	153 (73)
Décroissant	17 (8)	35 (17)	42 (20)	26 (12)	54 (26)	33 (16)	34 (16)

Nombre, (pourcentage sur 209 sujets)

6.1.5 Synthèse des résultats sur les mesures de l'activité du système nerveux autonome

Nous avons conduit tout d'abord une analyse de corrélation parmi les valeurs des variables du SNA qui nous a montré une **corrélation significative positive de modéré à forte parmi les variables LF, HF, SD1, SD2 et Ptot** (Tableau 3, Tableau 14, Tableau 19 et Tableau 20). **LF/HF** présentait une tendance à part par rapport aux autres variables linéaires du SNA (LF, HF et Ptot) (Tableau 3), mais par contre avait une **corrélation** significative positive **forte avec alpha1** et modérée avec SD1 (Tableau 19). Alpha1 et alpha2 présentaient une tendance à part par rapport aux autres variables non linéaires du SNA (SD1 et SD2) (Tableau 14), mais alpha1 présentait une corrélation significative positive forte avec LF/HF et modérée avec HF (Tableau 19) ; de plus alpha2 présentait une corrélation significative positive modérée avec LF. Une corrélation négative modérée a été aussi observée parmi SD1 et alpha1 ou alpha2 (Tableau 19). Toutes ces corrélations existaient soit pour les valeurs moyennes des tous les enregistrements (analyse effectuée sur 4 enregistrements pour les paramètres linéaires et 3 enregistrements pour les paramètres non linéaires) soit pour chaque enregistrement (analyse conduite pour les paramètres linéaires et tous les enregistrements et pour certains paramètres non linéaires et l'enregistrement 1) et pouvaient être mises en évidence sur les valeurs séparées par sexe (analyse conduite pour les paramètres linéaires, Tableau 12).

Une corrélation positive a été aussi trouvée parmi les valeurs de chaque variable linéaire (LF, HF, LF/HF) (Tableau 8, Tableau 9 et Tableau 10) et non-linéaire (Tableau 16) (SD1, SD2, alpha1 et alpha2) du SNA lors des différents enregistrements dans le temps. Comme attendu **les valeurs moyennes des variables linéaires du SNA diminuaient au long des premiers trois enregistrements** (Tableau 7 et Figure 7). Cependant une **différence statistiquement significative** (analyse ANOVA, $p < 0,01$) parmi les différents

enregistrements a été mise en évidence seulement pour la variable **LF/HF** avec des valeurs diminuées lors du troisième enregistrement. De plus une analyse selon le sexe a montré que cette diminution de LF/HF lors de l'enregistrement 3 dépendait des valeurs des femmes (Tableau 12). De manière inattendue les résultats de l'enregistrement 4 montraient une amélioration paradoxale de la fonction du SNA mesurée par les paramètres linéaires du SNA (Tableau 7 et Figure 7) qui a été expliquée par l'utilisation d'une nouvelle machine ECG Holter pour une partie des enregistrements 4. Pour ce fait les données de l'enregistrement 4 n'ont pas été utilisées pour les analyses suivantes sur les variables non linéaires du SNA.

Les **valeurs moyennes et médianes des variables non linéaires du SNA avaient une évolution variable tout au long des trois premiers enregistrements** (diminution d' α_1 et SD2, stabilité d' α_2 et TS, légère augmentation de SD1) (Tableau 15 et Figure 13). Une **différence statistiquement significative** parmi les différents trois enregistrements a été mise en évidence pour la variable **alpha1** dans les deux sexes (analyse ANOVA, $p < 0,01$ chez les hommes et $p = 0,05$ chez les femmes) (Tableau 18).

L'absence de différence statistiquement significative parmi les valeurs de la majorité des variables linéaires et non linéaires du SNA parmi les trois enregistrements est en accord avec le classement des sujets en trois groupes selon le comportement de l'activité du SNA dans le temps : croissant, décroissant et neutre. En effet ce classement nous a montré une **stabilité de la fonction du SNA pour la majorité des sujets**. Une amélioration de la fonction du SNA (valeurs croissantes du SNA) était observée chez une toute petite partie des sujets (sauf pour α_1 qui présentait 27% des sujets avec valeur croissante) alors qu'une diminution de la fonction du SNA (valeurs décroissantes du SNA) était présente chez une proportion variable de sujets (8-26% selon les différentes variables du SNA) (Tableau 23). **De manière intéressante LH/HF, LF et alpha1 étaient les variables avec le plus de sujets classés dans le groupe « décroissant »**. La **comparaison des données entre les deux sexes a mis en évidence une différence de genre de Ptot, LF, LF/HF, SD2, alpha1 et alpha2** mais pas d'HF, SD1 et TS **avec des valeurs d'activité du SNA moyennes plus élevées pour les hommes que pour les femmes** à exception d' α_2 (Tableau 12 et Tableau 18). Cependant, la comparaison de la pente (qui exprimait l'évolution des variables du SNA dans le temps) des variables LF/HF et TS selon le sexe n'a pas mis en évidence de différences liées au genre (Tableau 22).

6.2 Analyse du vieillissement cutané

6.2.1 Score SCINEXA

La moyenne des scores SCINEXA global, extrinsèque, et intrinsèque étaient respectivement de 24,3 (Ecart-type ET 4,7 ; étendue 8,2- 35,3), 16,2 (ET 3,8 ; étendue 4-28) et 8,2 (ET 2 ; étendue 2,3- 14). Les données des trois scores SCINEXA suivaient une loi normale. Les valeurs des scores SCINEXA, de chaque item du SCINEXA et des scores des rides profondes du visage sont rapportées dans le Tableau 24.

Les rides profondes et la laxité étaient les signes les plus sévères du vieillissement cutané, ayant les scores les plus élevés après les tumeurs bénignes cutanées. En particulier, les rides frontales et les sillons nasogéniens étaient les plus sévères parmi les rides profondes du visage. Les ridules de la partie non-exposée des membres supérieurs, la lipoatrophie, l'aspect jaunâtre, l'élastose solaire, la sécheresse et les télangiectasies ont été surtout évalués comme léger (valeur médiane de 1 sur 4). Le caractère inégal de la pigmentation de la partie non-exposée des membres supérieurs, le changement de phototype, les pseudocicatrices, les anomalies de la pigmentation (inhomogénéité de la pigmentation du corps et/ou mélasma), l'érythème permanent, les comédons, l'élastoïdose à kystes et comédons, la nuque rhomboïdale et les tumeurs malignes cutanées ont été trouvés chez une petite proportion de sujets.

Tableau 24 SCINEXA et score des rides profondes du visage

			Total (n=209)			Femmes (n=105)			Hommes (n=104)		
Site évalué			Moyenne	ET	Médiane	Moyenne	ET	Médiane	Moyenne	ET	Médiane
SCINEXA			24,3	4,66	24,33	24,19	5,1	24,67	24,41	4,20	24,00
SCINEXA extrinsèque			16,27	3,88	16,33	16,1	4,27	16,67	16,43	3,45	16,00
SCINEXA intrinsèque			8,24	1,95	8	8,49	2,09	8,33	7,98	1,77	7,83
SCINEXA intrinsèque	Caractère inégal de la pigmentation	Face photo protégé des membres supérieurs	0,79	1,3	0	1,6	0,64	2	1,53	0,62	1,5
	Ridules	Face photo protégé des membres supérieurs et dos des mains	1,51	0,66	1	1,6	0,64	2	1,53	0,62	1,5
	Laxité	Visage, dos des mains, bras	1,73	0,73	2	1,94	0,66	2	1,53	0,73	1
	Lipoatrophie	Dos des mains	1,45	0,71	1	1,52	0,73	1	1,37	0,69	1
	Kératoses seborrhéiques	Corps entier	2,74	0,85	3	2,62	1	3	2,86	0,64	3
SCINEXA extrinsèque	Lentigos actiniques	Épaules	2,28	0,76	2	2,19	0,77	2	2,37	0,74	2
	Lentigos actiniques	Partie photo-exposée des membres supérieurs	2,74	0,59	3	2,9	0,37	3	2,78	0,44	3
	Anomalies de la pigmentation	Tout le corps	0,44	0,7	0	0,63	0,85	0	0,26	0,44	0
	Transformation du phototype	Visage	0,13	0,4	0	0,16	0,36	0	0,1	0,43	0
	Aspect jaunâtre	Visage	1,07	0,7	1	1,11	0,72	1	1,03	0,68	1
	Pseudocicatrices	Face photo-exposée des membres supérieurs	0,31	0,62	0	0,22	0,52	0	0,4	0,7	0
	Rides profondes	Visage	1,66	0,77	2	1,75	0,82	2	1,57	0,7	2

Tableau 24 SCINEXA et score des rides profondes du visage (suite)

	Site évalué	Total (n=209)			Femmes (n=105)			Hommes (n=104)			
		Moyenne	ET	Médiane	Moyenne	ET	Médiane	Moyenne	ET	Médiane	
SCINEXA extrinsèque	Elastose actinique	Visage	1,49	0,89	1	1,77	0,83	2	1,2	0,85	1
	Nuque rhomboïdale	Cou	0,91	1,29	0	0,82	1,34	0	1,01	1,24	0
	Elastoidose à kystes et comédons	Visage	0,19	0,7	0	0,11	0,58	0	0,26	0,8	0
	Comédons	Visage	0,15	0,47	0	0,09	0,31	0	0,21	0,58	0
	Sécheresse	Visage, face photo-exposée des membres supérieurs	0,83	0,75	1	0,77	0,7	1	0,88	0,79	1
	Teleangectasies	Visage	1,38	0,82	1	1,28	0,77	1	1,48	0,86	1
	Erythème permanent	Corps entier	0,46	0,6	0	0,35	0,52	0	0,58	0,66	0
	Kératoses actiniques	Corps entier	1,97	1,39	3	1,66	1,49	3	2,29	1,19	3
	Carcinome basocellulaire	Corps entier	0,16	0,67	0	0,17	0,7	0	0,14	0,64	0
	Carcinome épidermoïde	Corps entier	0,01	0,21	0	0	0	0	0,03	0,29	0
	Mélanome	Corps entier	0,04	0,36	0	0,03	0,29	0	0,06	0,41	0
Rides profondes du visage *	Front		1,74	0,76	2	1,48	0,64	1	1,8	0,78	2
	Perioculaires		1,34	0,7	1	1,28	0,61	1	1,36	0,72	1
	Joues		0,95	0,89	1	1,24	0,96	1	0,88	0,86	1
	Lèvre supérieure		0,65	0,78	0	1,72	0,73	2	0,39	0,53	0
	Sillon nasogénien		1,81	0,78	2	1,8	0,7	2	1,82	0,8	2

* Les rides profondes du visage ont été évaluées chez 26 femmes and 104 hommes
ET: Écart-type

6.2.2 Paramètres cliniques en complément du score SCINEXA

Les patients présentaient principalement un phototype II et III. Six (3%; 4 femmes et 2 hommes) patients avaient un phototype I, 84 (40%; 51 femmes et 33 hommes) un phototype II, 104 (50%; 49 femmes et 55 hommes) un phototype III et 15 (7%, 1 femme et 14 hommes) un phototype IV.

Le score des rides du visage est rapporté dans le Tableau 24. 37% de sujets (18 femmes et 59 hommes) présentaient une erythrois coli, 7% (11 femmes et 3 hommes) des xanthomes paupières, 11% (11 femmes et 12 hommes) une dermatite de stase et 59% (73 femmes et 51 hommes) des varices des membres inférieurs.

6.2.3 Comparaison des paramètres cliniques du vieillissement cutané entre les deux sexes

Aucune différence statistiquement significative entre les valeurs féminines et masculines de SCINEXA global, intrinsèque et extrinsèque n'a été trouvée. Cependant, nous avons remarqué des différences dans certains items du score SCINEXA: l'élastose solaire et la laxité étaient plus sévères chez les femmes ($p < 0,0001$), tandis que les pseudocicatrices ($p = 0,0312$) et les rides profondes du visage ($p = 0,0479$) étaient plus sévères chez les hommes. Cependant, les femmes avaient plus de rides de la lèvre supérieure ($p < 0,0001$). L'erythrois coli ($\text{Khi}^2 35,1908$; $p < 0,0001$) était plus fréquent chez les hommes, alors que les veines variqueuses des membres inférieurs ($\text{Khi}^2 9,0869$; $p = 0,0026$) et les xanthomes des paupières ($\text{Khi}^2 4,818$; $p = 0,0282$) étaient plus fréquentes chez la femme.

6.2.4 Cancers cutanés et lésions précancéreuses

Le nombre de **tumeurs bénignes** par localisation est rapporté dans le Tableau 25. Les kératoses séborrhéiques et les nævus dermiques et non-dermiques étaient présents dans la plupart des patients (respectivement 91%, 70% et 55%). Les kératoses séborrhéiques et les nævus dermiques étaient plus fréquents sur le tronc (respectivement 86% et 49%) et le visage (respectivement 48% et 34%). Les angiomes ont également été trouvés chez presque tous les sujets (96%), en particulier sur le tronc (92%) et les membres supérieurs (48%). Les acrochordons étaient fréquents (73% des sujets), principalement dans les plis

axillaires et la région cervicale. Les lentigos actiniques étaient présents chez presque tous les sujets (99%) et il est intéressant de remarquer que leur densité était plus élevée sur le dos des mains que dans d'autres localisations.

Les KA, **lésions précancéreuses**, étaient présents chez 72,2% des sujets (69,4% si nous excluons le cuir chevelu qui n'était pas pris en compte par le score SCINEXA). Les hommes avaient plus fréquemment des KA que les femmes (91 hommes et 60 femmes; valeur du χ^2 24,0152 ; $p = 10^{-6}$). En ce qui concerne la localisation, les KA étaient plus fréquentes sur les membres supérieurs (47,4%), suivis par le visage (35,9%), les membres inférieurs (34,4%), le cuir chevelu (23,4%) et le tronc (16,3%). Le cuir chevelu était concerné seulement chez les hommes (47,1%). En particulier, les kératoses actiniques étaient statistiquement plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes sur le visage (χ^2 13,374, $p = 0,0003$) et sur les membres supérieures (χ^2 8,850 ; $p = 0,0029$) et inférieures (χ^2 17,023 ; $p = 0,0001$).

Tous les trois investigateurs ont découvert indépendamment les mêmes **tumeurs malignes** (CBC, CE, MM) et l'examen histologique a confirmé leur diagnostic clinique. L'âge et le sexe des patients atteints de tumeurs cutanées malignes et la localisation et le sous-type histologique des tumeurs sont rapportés dans le Tableau 26. Onze (5%, 6 femmes, 5 hommes) patients présentaient des CBC (2 femmes présentaient de multiples CBC), un homme avait un CE et deux hommes avaient des MM. La moyenne du SCINEXA global, extrinsèque et intrinsèque des patients atteints de tumeurs cutanées malignes était respectivement de 27,4 (ET = 4,4), 19,7 (ET = 3,5) et 7,7 (ET = 1,6). 11 patients (5%) avaient des antécédents de CBC, 2 de CE et un de MM. Aucun des patients ayant des antécédents de cancer malin de la peau n'a présenté un nouveau cancer malin lors de l'examen cutané.

Tableau 25 Prévalence des tumeurs bénignes (pourcentage sur 209 sujets)

	Quantité	Corps entier	Visage	Tronc	Membres supérieurs	Membres inférieurs
Naevus dermiques	présence	70	34	49	22	10
	<10	57	34	48	22	10
	oct-50	13	0	1	0	0
	>50	0	0	0	0	0
Kératoses seborrhéiques	présence	91	48	86	27	28
	<10	33	42	39	26	28
	oct-50	34	5	25	1	0
	>50	24	0	22	0	0
Angiomes	présence	96	29	92	48	44
	<10	25	28	35	38	34
	oct-50	33	0	42	8	7
	>50	37	0	16	2	3
Acrochordons	présence	73	-	Aisselles:36 Cou: 26	-	Plis inguinaux:11
Lentigos actiniques	présence	99	94	96	Avant-bras: 96 Dos des mains: 94	77
	<10	0	31	8	Avant-bras: 19 Dos des mains: 28	37
	oct-50	14	51	45	Avant-bras: 43 Dos des mains: 37	22
	>50	85	12	43	Avant-bras: 23 Dos des mains: 41	18

Tableau 26 Caractéristiques démographiques des patients atteints de tumeurs cutanées malignes et caractéristiques histologiques de ces tumeurs

Numéro du patient	Age	Sexe	Tumeur	Localisation	Type histologique
1	78	H	CE	Tronc	infiltrant
2	76	F	CBC	Tronc	infiltrant
3	76	F	4 CBCs	Tronc	superficiél
4	78	F	CBC	Visage	nodulaire
5	78	F	CBC	Tronc	superficiél
5	78	F	CBC	Tronc	nodulaire
5	78	F	CBC	Visage	nodulaire
6	78	F	CBC	Visage	superficiél
7	77	F	CBC	Membre inférieur	superficiél
8	79	H	CBC	Tronc	Pinkus-type
9	78	H	CBC	Membre supérieur	nodulaire
10	77	H	CBC	Cou	infiltrant
11	77	H	CBC	Tronc	superficiél
12	80	H	CBC	Visage	nodulaire
13	78	H	MM	Tronc	in situ
14	80	H	MM	Tronc	SSM (Breslow 0.2 mm)

CE: carcinome épidermoïde, BCB: carcinome basocellulaire, MM: mélanome, SSM: superficial spreading melanoma

6.2.5 Variabilité inter-investigateur du score SCINEXA

Dans cette partie de l'étude nous avons regardé si les trois dermatologues (Biron Expert 1 ou Bi, Cambazard Expert 2 ou Ca, Cinotti Expert 3 ou Ci) qui ont fourni les données du SCINEXA avaient noté les différents items de façon similaire. En effet, les variables du SCINEXA sont attribuées selon l'appréciation de chaque dermatologue.

Tout d'abord nous avons évalué la distribution des résultats par items et investigateur (Tableau 27) et calculé le poids de chaque item dans les scores globaux (Tableau 28, Tableau 29).

Tableau 27 Score des items du SCINEXA (taux sur 209 sujets) par investigateur

Investigateur	Expert 1				Expert 2				Expert 3			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Caractère inégal de la pigmentation	72%	4%	0%	24%	69%	2%	0%	28%	74%	2%	0%	24%
Ridules	4%	36%	54%	6%	4%	47%	41%	8%	3%	59%	35%	3%
Laxité	5%	39%	45%	11%	2%	38%	53%	7%	1%	30%	45%	23%
Lipoatrophie	10%	49%	37%	4%	5%	48%	43%	4%	4%	51%	33%	12%
Tumeurs bénignes	10%	0%	0%	90%	8%	0%	0%	92%	8%	0%	0%	92%
Phototype transformation	92%	7%	0%	1%	88%	12%	0%	0%	86%	13%	0%	1%
Lentigos actiniques épaules	3%	10%	44%	43%	3%	9%	44%	44%	3%	8%	45%	43%
Lentigos actiniques avant-bras	3%	20%	39%	38%	4%	19%	36%	42%	4%	18%	38%	40%
Lentigos actiniques dos des mains	6%	28%	43%	24%	6%	28%	42%	24%	6%	29%	42%	23%
Anomalies de la pigmentation	72%	24%	2%	1%	53%	41%	4%	3%	72%	22%	3%	3%
Chloasma	97%	3%	0%	0%	99%	1%	0%	0%	99%	1%	0%	0%
Aspect jaunâtre	17%	49%	33%	1%	21%	60%	19%	0%	21%	56%	20%	2%
Pseudocicatrices	66%	26%	8%	0%	84%	10%	5%	1%	80%	14%	5%	1%

Tableau 27 Score des items du SCINEXA (taux sur 209 sujets) par investigateur (suite)

Investigateur	Expert 1				Expert 2				Expert 3			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Score	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Rides profondes	6%	43%	38%	13%	6%	35%	48%	10%	2%	34%	46%	17%
Elastolyse	97%	0%	0%	3%	87%	3%	0%	9%	93%	1%	0%	5%
Comédons	90%	7%	2%	1%	87%	11%	2%	0%	89%	8%	1%	1%
Sécheresse	30%	44%	16%	1%	46%	36%	4%	0%	25%	46%	17%	6%
Erythème permanent	51%	43%	5%	1%	67%	30%	2%	0%	57%	38%	4%	1%
Télangiectasies	8%	50%	31%	11%	13%	52%	24%	11%	11%	53%	25%	11%
Kératoses actiniques	31%	4%	1%	64%	32%	4%	1%	63%	31%	4%	1%	64%
Carcinome basocellulaire	95%	0%	0%	4%	95%	0%	0%	4%	95%	0%	0%	4%
Carcinome épidermoïde	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%
Mélanome	99%	0%	0%	1%	99%	0%	0%	1%	99%	0%	0%	1%

En rouge, sont signalées les classes modales.

Tableau 28 Poids de chaque item dans le score SCINEXA intrinsèque

SCINEXA intrinsèque	Expert 1	Expert 2	Expert 3
Caractère inégal de la pigmentation	0,6356	0,68	0,6737
	<0,01	<0,01	<0,01
Ridules	0,4929	0,5593	0,4083
	<0,01	<0,01	<0,01
Laxité	0,3824	0,4544	0,4025
	<0,01	<0,01	<0,01
Lipoatrophie	0,5578	0,5308	0,4703
	<0,01	<0,01	<0,01
Tumeurs bénignes	0,4276	0,4385	0,426
	<0,01	<0,01	<0,01

Coefficients de corrélation de Pearson ; valeur p

Tableau 29 Poids de chaque item dans le score SCINEXA extrinsèque

SCINEXA extrinsèque	Expert 1	Expert 2	Expert 3
Phototype transformation	0,1778	0,1778	0,3135
	0,01	0,01	<0,01
Lentigos actiniques épaules	0,5191	0,5191	0,5167
	<0,01	<0,01	<0,01
Lentigos actiniques avant-bras	0,4013	0,4013	0,3547
	<0,01	<0,01	<0,01
Lentigos actiniques dos de mains	0,5334	0,5334	0,4604
	<0,01	<0,01	<0,01
Anomalies de la pigmentation	0,3501	0,3501	0,336
	<0,01	<0,01	<0,01
Chloasma	-0,0072	-0,0072	0,2168
	NS	NS	<0,01
Aspect jaunâtre	0,3852	0,3852	0,4093
	<0,01	<0,01	<0,01
Pseudocicatrices	0,3016	0,3016	0,2359
	<0,01	<0,01	<0,01
Rides profondes	0,3764	0,3764	0,376
	<0,01	<0,01	<0,01
Elastose actinique	0,3922	0,3922	0,4548
	<0,01	<0,01	<0,01
Nuque rhomboïdale	0,3471	0,3471	0,3175
	<0,01	<0,01	<0,01

Coefficients de corrélation de Pearson ; valeur p

Tableau 29 Poids de chaque item dans le score SCINEXA extrinsèque (suite)

SCINEXA extrinsèque	Expert 1	Expert 2	Expert 3
Elastolyse	0,1287 NS	0,1287 NS	0,2445 <0,01
Comédons	0,1404 0,04	0,1404 0,04	0,2258 <0,01
Sécheresse	0,2928 <0,01	0,2928 <0,01	0,3512 <0,01
Erythème permanent	0,2538 <0,01	0,2538 <0,01	0,3333 <0,01
Télangiectasies	0,066 NS	0,066 NS	0,0809 NS
Kératoses actiniques	0,54 <0,01	0,54 <0,01	0,4147 <0,01
Carcinome basocellulaire	0,0973 NS	0,0973 NS	0,1426 0,04
Carcinome épidermoïde	0,1148 NS	0,1148 NS	0,1096 NS
Mélanome	0,0656 NS	0,0656 NS	0,1283 NS

Coefficients de corrélation de Pearson ; valeur p

Ensuite nous avons analysé chaque item en affichant le diagramme en bâtons selon les trois dermatologues, le diagramme en mosaïques, le tableau des effectifs et un test du Khi-deux d'indépendance (Tableau 30).

Tableau 30 Exemple d'analyse selon les trois dermatologues pour un item du SCINEXA (sécheresse dans ce cas)

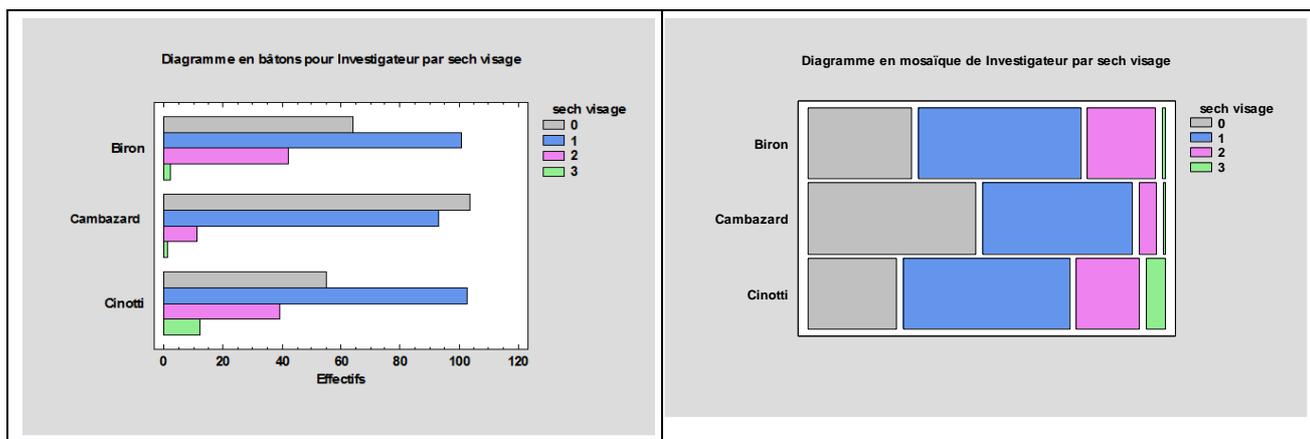


Tableau des effectifs pour Investigateur par sécheresse du visage

	0	1	2	3	Total en ligne
Biron	64	101	42	2	209
	10,21%	16,11%	6,70%	0,32%	33,33%
Cambazard	104	93	11	1	209
	16,59%	14,83%	1,75%	0,16%	33,33%
Cinotti	55	103	39	12	209
	8,77%	16,43%	6,22%	1,91%	33,33%
Total en colonne	223	297	92	15	627
	35,57%	47,37%	14,67%	2,39%	100,00%

Tests d'indépendance

Test	Statistique	Ddl	Probabilité
Khi-carré	52,736	6	0,0000

La p-value nous permet de rejeter l'hypothèse d'indépendance entre l'item « Sècheresse du visage » et le dermatologue l'ayant noté. Le score sécheresse est ainsi dépendant du dermatologue.

Le test Khi2 nous a renseignés sur le lien entre la notation de l'item et le dermatologue. Si la valeur de p était inférieure à 0,05 elle nous permettait de rejeter l'hypothèse que la notation de l'item était indépendante du dermatologue ayant noté ; et donc d'affirmer que la note donnée dépendait du dermatologue.

D'après l'analyse précédente, une différence de notation était apparue pour les items suivants :

- ridules à l'intérieur des avant-bras : $C_i > B_i = C_a$
- laxité : $B_i = C_a < C_i$
- lipoatrophie : $B_i = C_a < C_i$
- pigmentation du corps : $B_i < C_i < C_a$
- aspect jaunâtre : $C_a < C_i < B_i$
- pseudocicatrices : $C_a = C_i < B_i$
- rides sur le visage : $B_i = C_a < C_i$
- élastose actinique : $C_a > C_i = B_i$
- élastolyse à kystes et comédons : $B_i = C_i < C_a$
- sécheresse du visage : $C_a < B_i = C_i$
- sécheresse des membres supérieurs : $C_a < B_i < C_i$
- érythème : $C_a < C_i = B_i$

Nous avons aussi calculé l'écart par items entre les experts (Tableau 31) à l'aide d'un test de Friedman basé sur les rangs avec comparaisons multiples par paires suivant la procédure de Nemenyi. A l'instar du test Khi2, cette étude nous a montré une différence inter-investigateur pour la plupart des items du SCINEXA.

Tableau 31 Concordance entre les experts par items

	Expert1	Expert2	Expert3	significativité
Caractère inégal de la pigmentation	-	-	-	NS
Ridules	B	AB	A	S (<0,01)
Laxité	A	AB	B	S (<0,01)
Lipoatrophie	A	AB	B	S (<0,01)
Tumeurs bénignes	-	-	-	NS
Phototype transformation	-	-	-	S (=0,02)
Lentigos actiniques épaules	-	-	-	NS
Lentigos actiniques avant-bras	-	-	-	S (=0,03)
Lentigos actiniques dos des mains	-	-	-	NS
Anomalies de la pigmentation	A	B	A	S (<0,01)
Chloasma	-	-	-	S (=0,05)
Aspect jaunâtre	B	A	AB	S (<0,01)
Pseudocicatrices	B	A	AB	S (<0,01)
Rides profondes	A	AB	B	S (<0,01)
Elastose actinique	B	A	B	S (<0,01)
Nuque rhomboïdale	-	-	-	S (=0,02)
Elastolyse	-	-	-	S (<0,01)
Comédons	-	-	-	NS
Sécheresse	B	A	B	S (<0,01)
Erythème permanent	B	A	AB	S (<0,01)
Télangiectasies	-	-	-	S (<0,01)
Kératoses actiniques	-	-	-	NS
Carcinome basocellulaire	-	-	-	NS
Carcinome épidermoïde	-	-	-	NS
Mélanome	-	-	-	NS

NS : non significatif, S : significatif

La différence de notation d'un dermatologue à l'autre n'apparaît cependant ni dans le score SCINEXA global, ni dans les scores SCINEXA extrinsèque et intrinsèque (valeur p de l'ANOVA entre le score quantitatif du SCINEXA et le score qualitatif de l'investigateur >0,05), chaque différence d'item était ainsi étouffée par d'autres items.

C'est pour cette raison que dans la suite de notre étude nous avons utilisé la moyenne des trois dermatologues pour le score SCINEXA global, extrinsèque et intrinsèque, alors que pour les items du SCINEXA nous avons préféré utiliser les notes données par chaque dermatologue.

6.2.6 VISIA

Le Tableau 32 et la Figure 14 montrent les valeurs moyennes des paramètres du système de photographie standardisée et analyse automatique d'images VISIA.

Tableau 32 Valeurs des paramètres du VISIA

	Taches	Pores	Rides	Texture	Porphyrine	Taches UV
Côté gauche						
Moyenne	3,59	2,58	3,38	1,97	1,43	9,09
Médiane	3,48	2,51	2,93	1,77	0,92	9,02
Ecart-type	1,15	0,95	2,28	1,18	1,50	3,18
Côté droit						
Moyenne	3,59	2,48	3,07	3,39	1,48	9,40
Médiane	3,49	2,43	2,57	3,11	0,95	9,34
Ecart-type	1,08	0,93	2,15	1,82	1,58	3,10
Côté gauche plus droit						
Moyenne	3,59	2,53	3,23	2,68	1,46	9,24
Médiane	3,56	2,46	2,93	2,51	0,93	9,05
Ecart-type	1,01	0,90	1,95	1,38	1,49	3,05

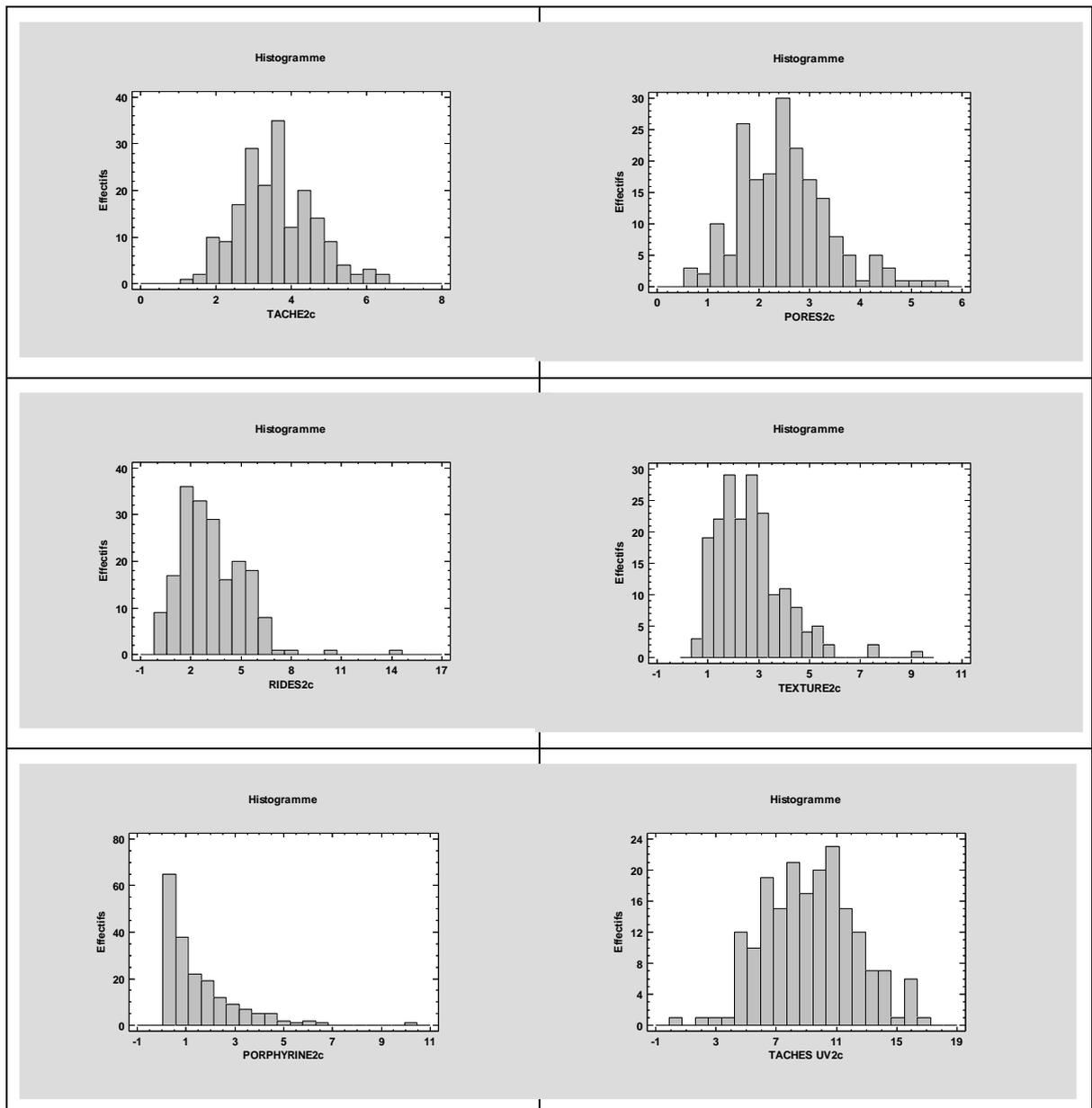


Figure 14 Histogrammes des mesures VISIA moyennées sur les deux côtés

Comparaison des deux côtés du visage :

Nous n'avons pas observé de différences significatives entre les mesures VISIA des deux côtés gauche et droit par analyse ANOVA, que ce soit pour hommes et femmes réunis, hommes seuls ou femmes seules pour tous les paramètres sauf la texture. Les mesures de texture du côté droit étaient significativement supérieures à celles du côté gauche ($p < 0,01$).

Comparaison entre hommes et femmes :

Les femmes présentaient des valeurs moyennes quasi-systématiquement inférieures (valeur p d'ANOVA inférieure à 0,05) à celles des hommes, à l'exception de :

- rides du côté gauche, droit et des deux côtés où leurs mesures étaient supérieures mais la différence n'était pas significative.

-taches UV du côté gauche, droit et des deux côtés où leurs mesures étaient significativement supérieures à celles des hommes ($p < 0,01$).

6.2.7 Vidéodermatoscopie

Le Tableau 33 montre les valeurs moyennes des paramètres de vidéodermatoscopie dans les trois zones testées.

Tableau 33 Valeurs des paramètres de vidéodermatoscopie

Zone cutanée	Erythème	Coloration Jaunâtre	Pigmentation*	Variabilité de la Couleur	Sécheresse	Anisotropie
	moyenne (ET)	moyenne (ET)	moyenne (ET)	moyenne (ET)	moyenne (ET)	moyenne (ET)
1	0,38 (0,07)	0,60 (0,08)	33,77 (9,81)	23,3 (8,30)	13,52 (14,49)	0,27 (0,12)
2	0,38 (0,06)	0,50 (0,07)	51,40 (6,25)	11,86 (6,52)	0,85 (2,38)	0,48 (0,20)
3	0,58 (0,14)	0,57 (0,09)	34,22 (9,34)	21,10 (6,38)	2,36 (3,65)	0,21 (0,09)

ET: écart-type

*La Pigmentation est exprimée par l'angle ITA : des petites valeurs indiquent une peau très pigmentée

Comparaison entre zone exposée et non-exposée des membres supérieurs :

Le vieillissement cutané était plus sévère en zone photo-exposée (zone 1) que en zone non photo-exposé (zone 2) des membres supérieurs car les mesures en zone 1 étaient supérieures (valeurp d'ANOVA $< 0,05$) à celles en zone 2 sauf pour la Pigmentation (où des petites valeurs indiquent une peau très pigmentée et inversement) et l'Anisotropie (où des petites valeurs montrent la propension des sillons de la peau à adopter une direction préférentielle).

6.2.8 Corrélation entre VISIA et vidéodermatoscopie

Les coefficients de corrélations de Pearson entre les paramètres VISIA (moyenne sur les deux côtés) et vidéodermatoscopiques (sur le visage) ont montré une corrélation modérée positive entre Taches et Pores, Pores et Texture, Rides et Texture, Porphyrines et Pores, Rouge et Porphyrines, Rouge et Sécheresse et une corrélation modérée négative entre Jaune et Rouge, Pigmentation et Porphyrines, Pigmentation et Rouge, Pigmentation et Sécheresse (Tableau 34).

Tableau 34 Corrélation parmi les paramètres de VISIA et de vidéodermatoscopie

	Taches	Pores	Rides	Texture	Porphyries	Taches UV	Pigmentation_3	Rouge_3	Sécheresse_3
Taches	1,00	0,55	-0,10	0,26	0,21	0,22	-0,17	0,08	0,02
	NA	<0,01	NS	<0,01	<0,01	<0,01	0,03	NS	NS
Pores	0,55	1,00	0,28	0,76	0,32	0,17	-0,11	0,10	-0,09
	<0,01	NA	<0,01	<0,01	<0,01	0,02	NS	NS	NS
Rides	-0,10	0,28	1,00	0,63	-0,14	0,34	0,10	-0,12	-0,14
	NS	<0,01	NA	<0,01	NS	<0,01	NS	NS	NS
Texture	0,26	0,76	0,63	1,00	0,30	0,18	-0,15	0,19	-0,08
	<0,01	<0,01	<0,01	NA	<0,01	0,01	0,04	0,01	NS
Porphyries	0,21	0,32	-0,14	0,30	1,00	-0,19	-0,41	0,37	0,04
	<0,01	<0,01	NS	<0,01	NA	0,01	<0,01	<0,01	NS
Taches UV	0,22	0,17	0,34	0,18	-0,19	1,00	0,35	-0,35	-0,18
	<0,01	0,02	<0,01	0,01	0,01	NA	<0,01	<0,01	0,02
Anisotropie_3	-0,13	-0,01	0,01	-0,02	0,11	0,00	0,14	-0,22	-0,06
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,01	NS
Homogeneite_3	-0,01	-0,06	0,14	0,04	-0,10	-0,04	-0,06	0,22	0,26
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,42	<0,01	<0,01
Jaune_3	-0,01	-0,07	0,01	-0,16	-0,21	0,20	0,16	-0,68	-0,18
	NS	NS	NS	0,03	0,01	0,01	0,03	0,00	0,01
Pigmentation_3	-0,17	-0,11	0,10	-0,15	-0,41	0,35	1,00	-0,56	-0,40
	0,03	NS	NS	0,04	0,00	0,00	NA	<0,01	<0,01
Rouge_3	0,08	0,10	-0,12	0,19	0,37	-0,35	-0,56	1,00	0,44
	NS	NS	NS	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	NA	<0,01
Sécheresse_3	0,02	-0,09	-0,14	-0,08	0,04	-0,18	-0,40	0,44	1,00
	NS	NS	NS	NS	NS	0,02	<0,01	<0,01	NA

Coefficient de corrélation et p-value du test de significativité de corrélation,
3 : zone 3, visage

6.2.9 Cutométrie

Le Tableau 35 et la Figure 15 montrent les valeurs moyennes des paramètres de cutométrie dans les deux zones testées (photo-exposée et non photo-exposée).

Tableau 35 Valeurs des paramètres de cutométrie

	Ue	Uf	Uv	Ur	Ua	Ur/Ue	Ua/Uf	Fatigabilité
Zone photo-exposée								
Moyenne	0,14	0,22	0,08	0,06	0,11	0,40	0,48	0,03
Ecart-type	0,05	0,06	0,02	0,03	0,05	0,12	0,15	0,02
Zone non photo-exposée								
Moyenne	0,28	0,40	0,12	0,18	0,27	0,63	0,66	0,04
Ecart-type	0,06	0,08	0,03	0,06	0,07	0,17	0,12	0,02

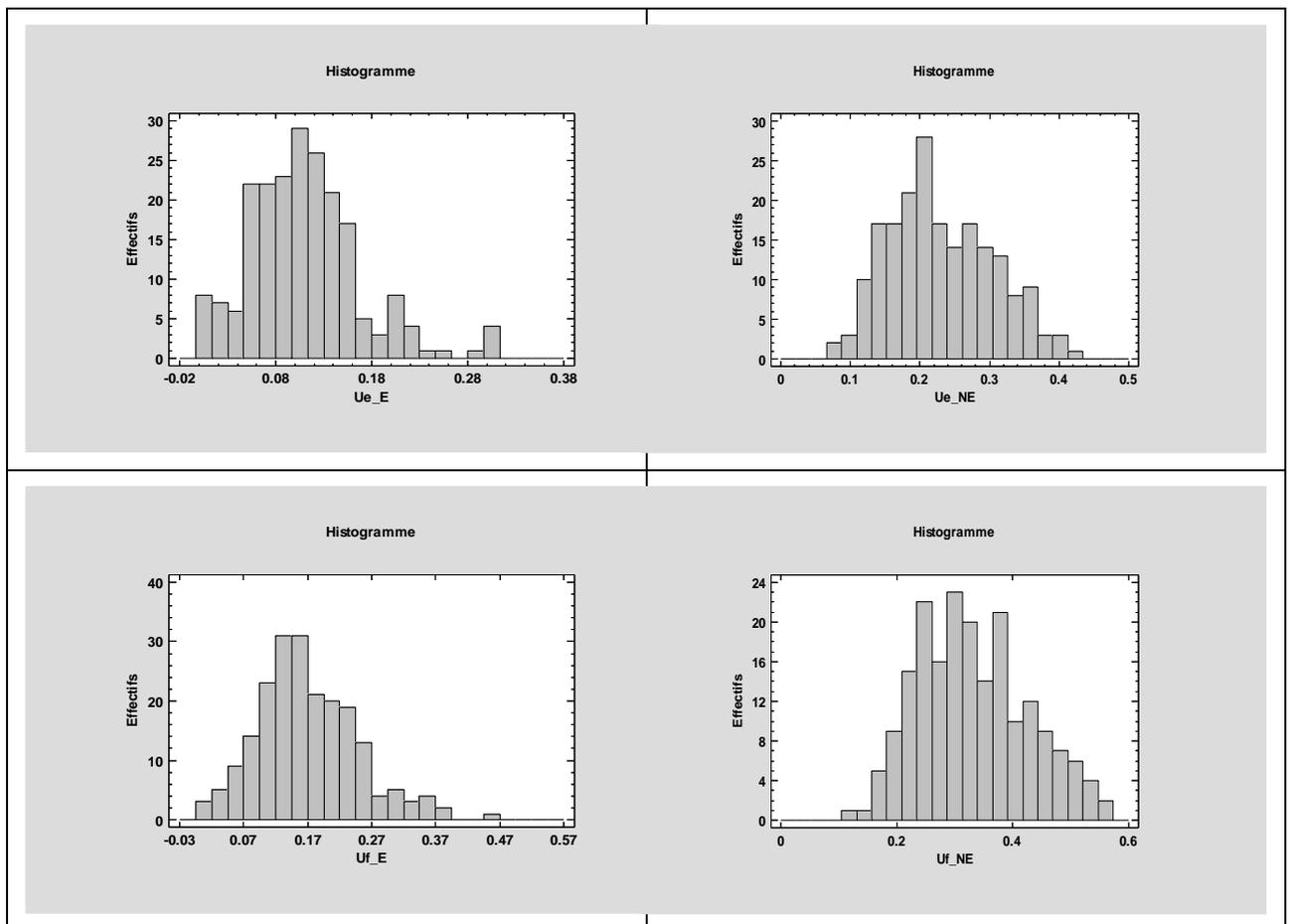


Figure 15 Histogrammes des mesures de cutométrie

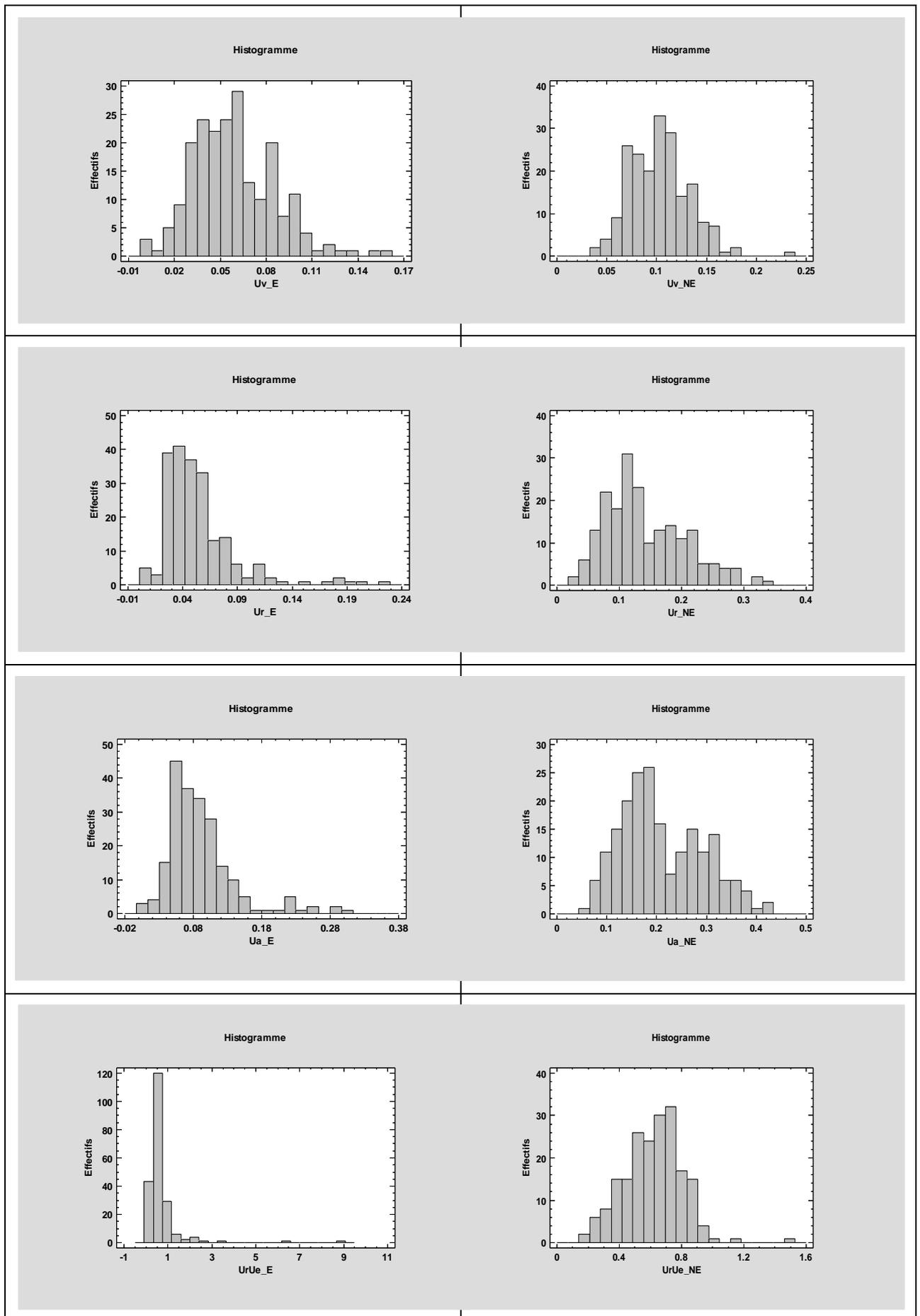


Figure 15 Histogrammes des mesures de cutométrie (suite)

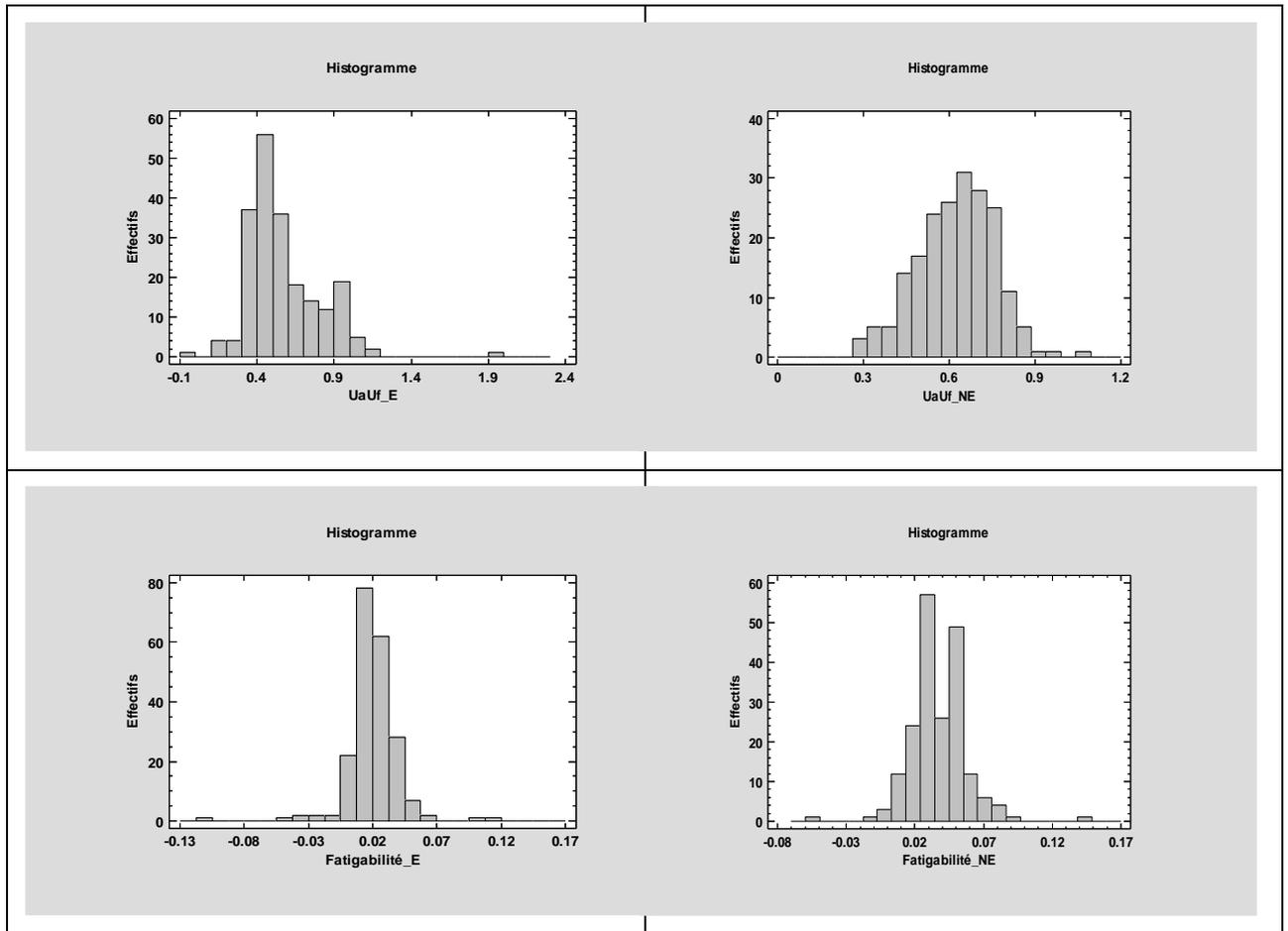


Figure 15 Histogrammes des mesures de cutométrie (suite)

Comparaison entre zone exposée et non-exposée :

Nous avons remarqué que les mesures en zone photo-exposée étaient presque systématiquement inférieures (valeur d'ANOVA inférieure à 0,05) à celles en zone photo-protégée. Les exceptions étaient :

- Ur/Ue pour l'ensemble du panel (p non significatif), ceci peut-être dû à la présence de valeurs extrêmes.

- Ur/Ue pour les hommes ($p = 0,02$) où nous avons retrouvé les deux valeurs très élevées.

- Ua/Uf pour les hommes où la valeur moyenne en zone exposée était supérieure à celle en zone non-exposée ($p = 0,03$) ; nous avons retrouvé ici aussi la présence d'un point extrême.

Les valeurs moyennes pour les femmes étaient toujours inférieures en zone exposée par rapport à la zone non photo-exposée.

Comparaison entre hommes et femmes :

Les mesures des femmes étaient significativement supérieures à celles des hommes indiquant une meilleure élasticité cutanée sauf pour :

-Ur en zone exposée, où la différence n'était pas significative

-Ur/Ue en zone exposée ($p < 0,01$) où la présence de 2 points extrêmes augmente la moyenne des hommes

-Ua/Uf en zone exposée ($p < 0,01$)

-Ur/Ue en zone non-exposée où la différence n'était pas significative

-fatigabilité en zone non-exposée où la différence n'était pas significative

6.3 Questionnaire sur les habitudes de vie

Une analyse descriptive des réponses du questionnaire a été faite afin d'évaluer l'effet de certains facteurs connus pour agir sur le vieillissement cutané, tels que le tabagisme et l'exposition solaire.

6.3.1 Comparaison entre hommes et femmes

Les femmes déclaraient avoir une peau plus sèche et plus sensible que les hommes : 41/100 hommes déclaraient avoir une peau très sèche à mixte/tendance sèche contre 85/104 femmes ; 66/97 hommes annonçaient avoir une peau pas du tout sensible à pas tellement sensible contre 45/100 femmes. Les deux tiers des hommes (65/96) annonçaient avoir fumé au cours de leur vie contre seulement un tiers des femmes (33/101). Les hommes avaient aussi fumé plus longtemps et en plus grande quantité. Les deux tiers des hommes (68/101) avaient séjourné dans un pays chaud (pays africain ou méditerranéen alors que seulement un tiers des femmes (32/100) y avaient été. Les femmes avaient l'habitude de se protéger du soleil plus que les hommes (Tableau 36).

Tableau 36 Habitudes de protection solaire

	Protection solaire			
	Hommes		Femmes	
	Visage (N=102)	Corps (N=102)	Visage (N=105)	Corps (N=105)
Jamais	58	62	30	20
SPF<10	17	13	24	24
10≤SPF<50	14	18	25	27
SPF 50	8	3	18	11

6.3.2 Classification hiérarchique des sujets selon les habitudes de vie

Nous avons partagé les sujets en classes selon leurs habitudes d'exposition solaire, habitudes sportives, habitudes tabagiques et habitudes alimentaires issues du questionnaire sur les habitudes de vie.

6.3.2.1 Classification selon les habitudes d'exposition solaire

Nous avons individué cinq groupes d'habitudes d'exposition solaire (Tableau 37) sur la base d'une classification ascendante hiérarchique (Figure 16) sur les réponses concernant les questions d'habitudes d'exposition solaire (Figure 17) avec le logiciel R Studio.

Tableau 37 Nombre de sujets par groupe d'habitudes d'exposition solaire

Groupe 1	63
Groupe 2	9
Groupe 3	64
Groupe 4	11
Groupe 5	63

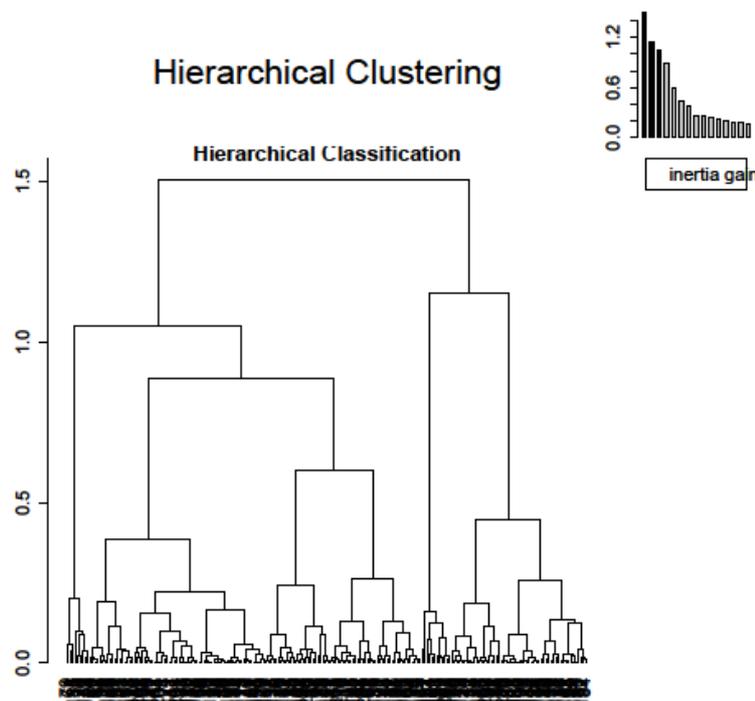


Figure 16 Classification ascendante hiérarchique sur les réponses concernant les questions sur les habitudes d'exposition solaire

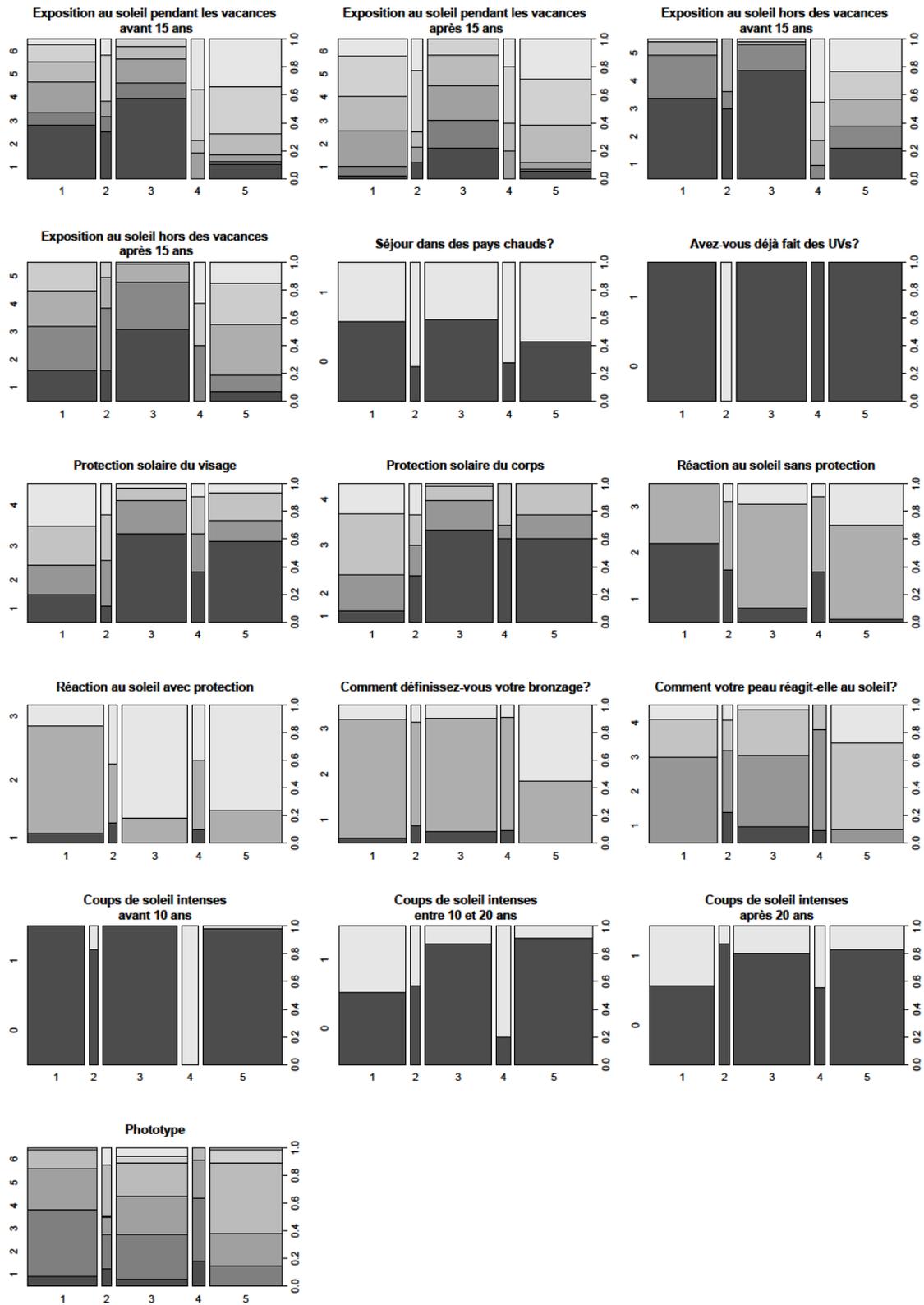


Figure 17 Réponses concernant les questions sur les habitudes d'exposition solaire dans les différents groupes

- Le groupe 1 avait la plus grande concentration de gens qui utilisaient une forte protection (visage et corps) et qui brûlaient plus facilement au soleil, même avec une protection solaire.
 - Le groupe 2 contenait les 9 personnes ayant fait des UV. Les valeurs du SNA dans ce groupe (LF, HF, LF/HF) étaient moins élevées que chez toute la population examinée.
 - Le groupe 3 présentait une plus forte proportion de personnes non-exposées au soleil pendant les vacances et avant 15 ans et une faible exposition globale hors des vacances après 15 ans. Les sujets de ce groupe brûlaient moins facilement que ceux du groupe 1 sans protection.
 - Le groupe 4 rassemblait presque tous les sujets ayant subi des coups de soleil sévères avant 10 ans.
 - Le groupe 5 contenait les sujets qui avaient été les plus exposés au soleil, pendant et hors vacances, avant et après 15 ans. Les individus de ce groupe étaient les plus résistants au soleil sans protection, et il y avait aussi la plus forte proportion de personnes bronzant facilement. Les séjours en pays chauds, les coups de soleil après 10 ans et le phototype ne changeaient pas de distribution selon le groupe.
- Pour résumer, le groupe 1 contenait les personnes les plus sensibles au soleil, le groupe 3 des personnes ayant été peu exposées au soleil avant 10 ans (globalement peu sensibles au soleil) et le groupe 5 les personnes ayant été beaucoup exposées avant 10 ans, les moins sensibles au soleil et avec un bronzage facile.

6.3.2.2 Classification selon les habitudes sportives

Nous avons individué quatre groupes d'habitudes sportives (Tableau 38) sur la base d'une classification ascendante hiérarchique (Figure 18) sur les réponses concernant les questions d'habitudes d'exposition solaire (Figure 19) avec le logiciel R Studio.

Tableau 38 Nombre de sujets par groupe d'habitudes sportives

Groupe 1	34
Groupe 2	33
Groupe 3	52
Groupe 4	91

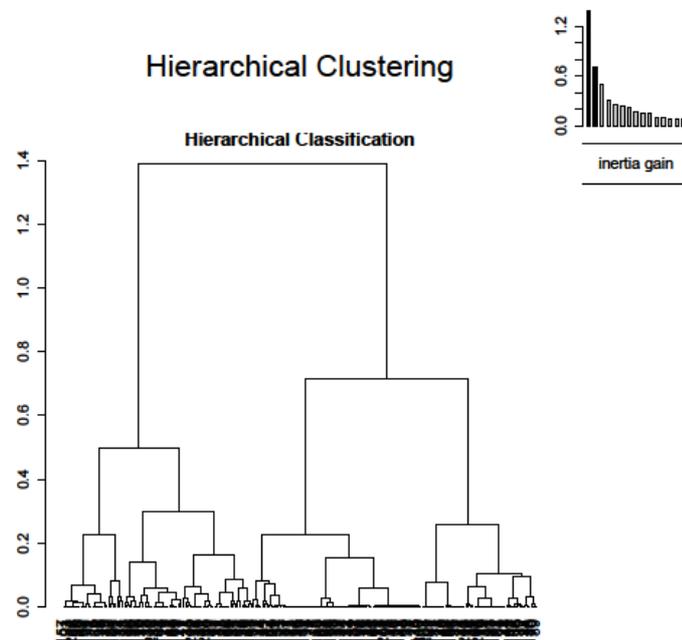


Figure 18 Classification ascendante hiérarchique sur les réponses concernant les questions sur les habitudes sportives

Le logiciel nous avait proposé une séparation du panel en trois groupes, cependant, le gain d'inertie entre 3 et 4 groupes était assez important et nous avons décidé de séparer le panel en quatre groupes.

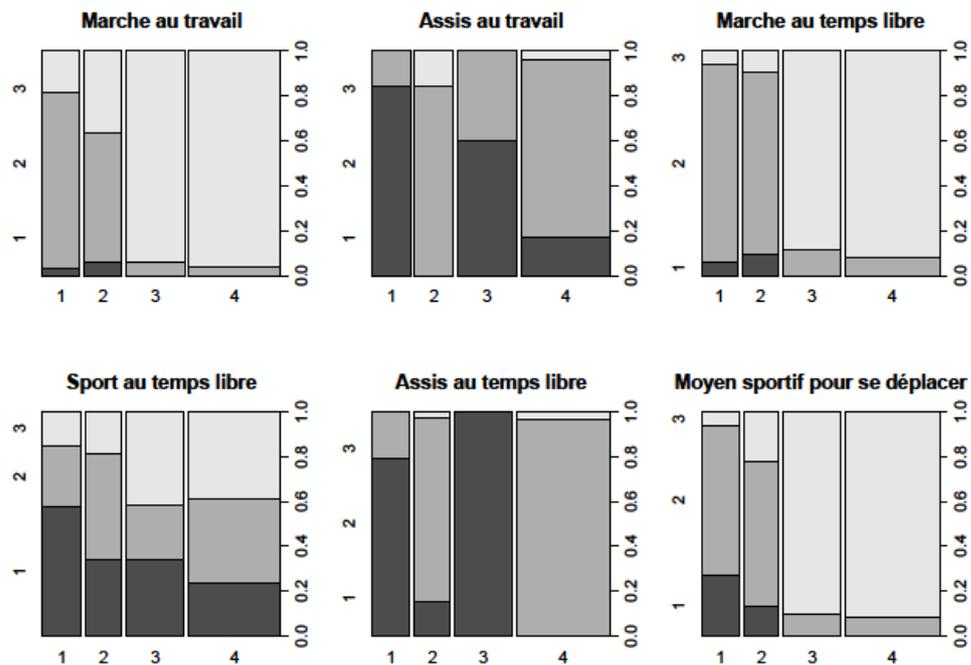


Figure 19 Réponses concernant les questions sur les habitudes sportives dans les différents groupes

Les informations concernant les groupes d'habitudes sportives sont résumées dans un diagramme en radar (Figure 20).

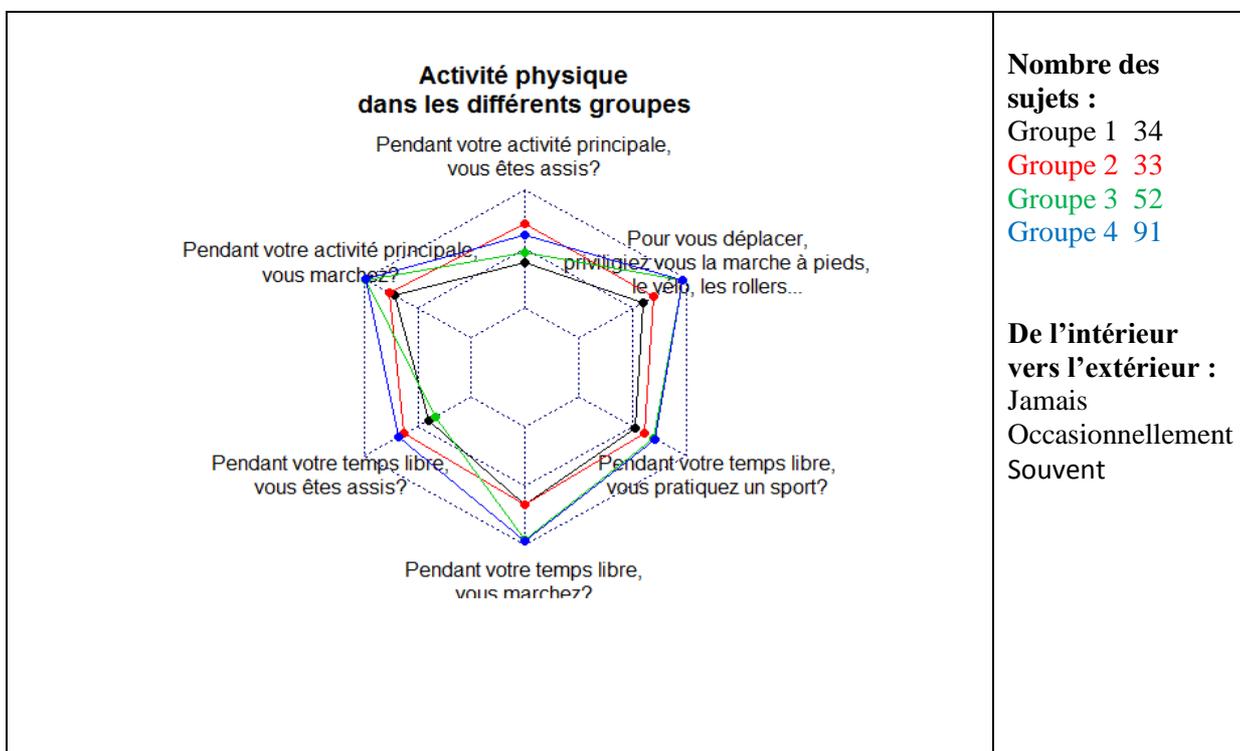


Figure 20 Groupes de sujets d'habitudes sportives

Les groupes 1 et 2 regroupaient les personnes qui marchaient le moins pendant leur activité principale et pendant leur temps libre ; ils étaient aussi moins sportifs pour se déplacer que les groupes 3 et 4. La différence entre le groupe 1 et le groupe 2 se situait au niveau du temps passé assis, plus élevé pour le groupe 2.

Les groupes 3 et 4 avaient l'habitude régulière de la marche et étaient très sportifs, le groupe 4 passait plus de temps assis que le groupe 3.

6.3.2.3 Classification selon la consommation de tabac:

Nous avons individué quatre groupes de consommation de tabac (Tableau 39) sur la base d'une classification ascendante hiérarchique (Figure 21) sur les réponses concernant les questions de consommation de tabac (Figure 22) avec le logiciel R Studio.

Tableau 39 Nombre de sujets par groupe de consommation de tabac

Groupe 1	48
Groupe 2	54
Groupe 3	98
Groupe 4	10

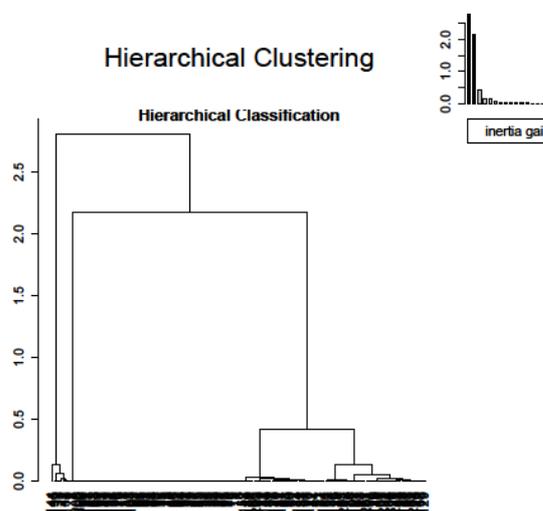


Figure 21 Classification ascendante hiérarchique sur les réponses concernant les questions sur les habitudes de tabagisme

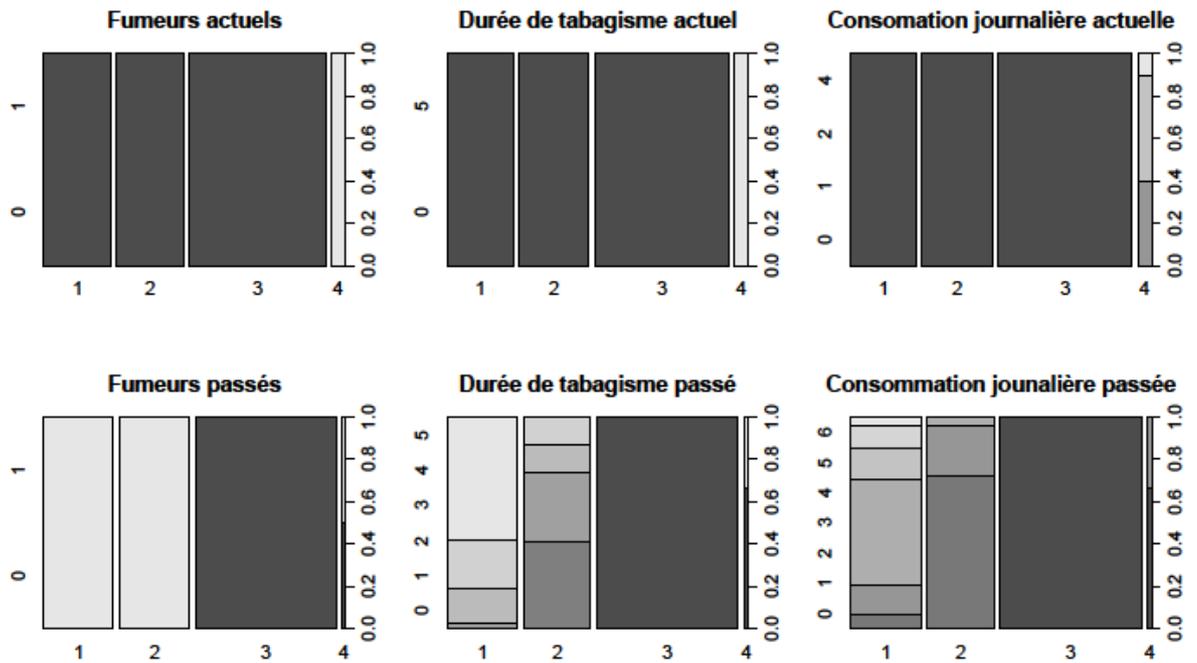


Figure 22 Réponses concernant les questions sur les habitudes de tabagisme dans les différents groupes

- Les groupes 1 et 2 contiennent les individus ayant déjà fumé mais ayant arrêté; les individus du groupe 1 ont fumé plus longtemps et en plus grande quantité que ceux du groupe 2.
- Le groupe 3 contient tous les individus n'ayant jamais fumé.
- Le groupe 4 contient les 10 individus qui fument actuellement, tous fument depuis plus de 20 ans et en quantité assez variée. Sept étaient hommes et trois étaient femmes et leurs valeurs moyennes de LF et LF/HF étaient plus bas que les valeurs de toute la population étudiée.

6.3.2.4 Classification selon les habitudes alimentaires :

Nous avons individué six groupes d'habitudes alimentaires (Tableau 40) sur la base d'une classification ascendante hiérarchique (Figure 23) sur les réponses concernant les questions d'habitudes alimentaires (Figure 24) avec le logiciel R Studio.

Tableau 40 Nombre de sujets par groupe d'habitudes alimentaires

Groupe 1	26
Groupe 2	47
Groupe 3	18
Groupe 4	77
Groupe 5	17
Groupe 6	25

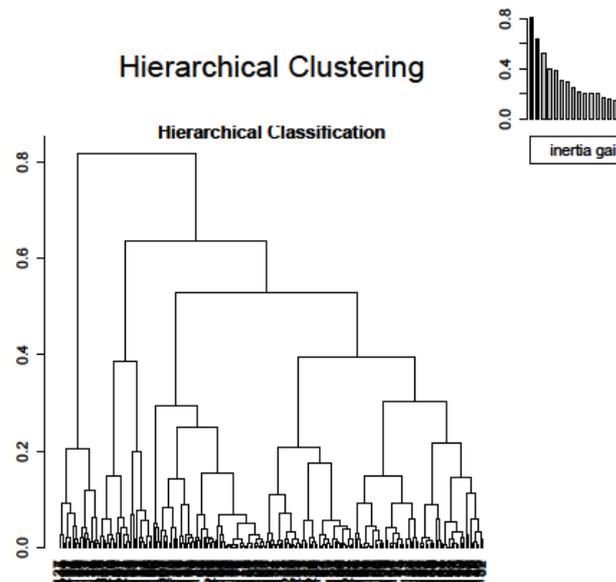


Figure 23 Classification ascendante hiérarchique sur les réponses concernant les questions sur les habitudes alimentaires

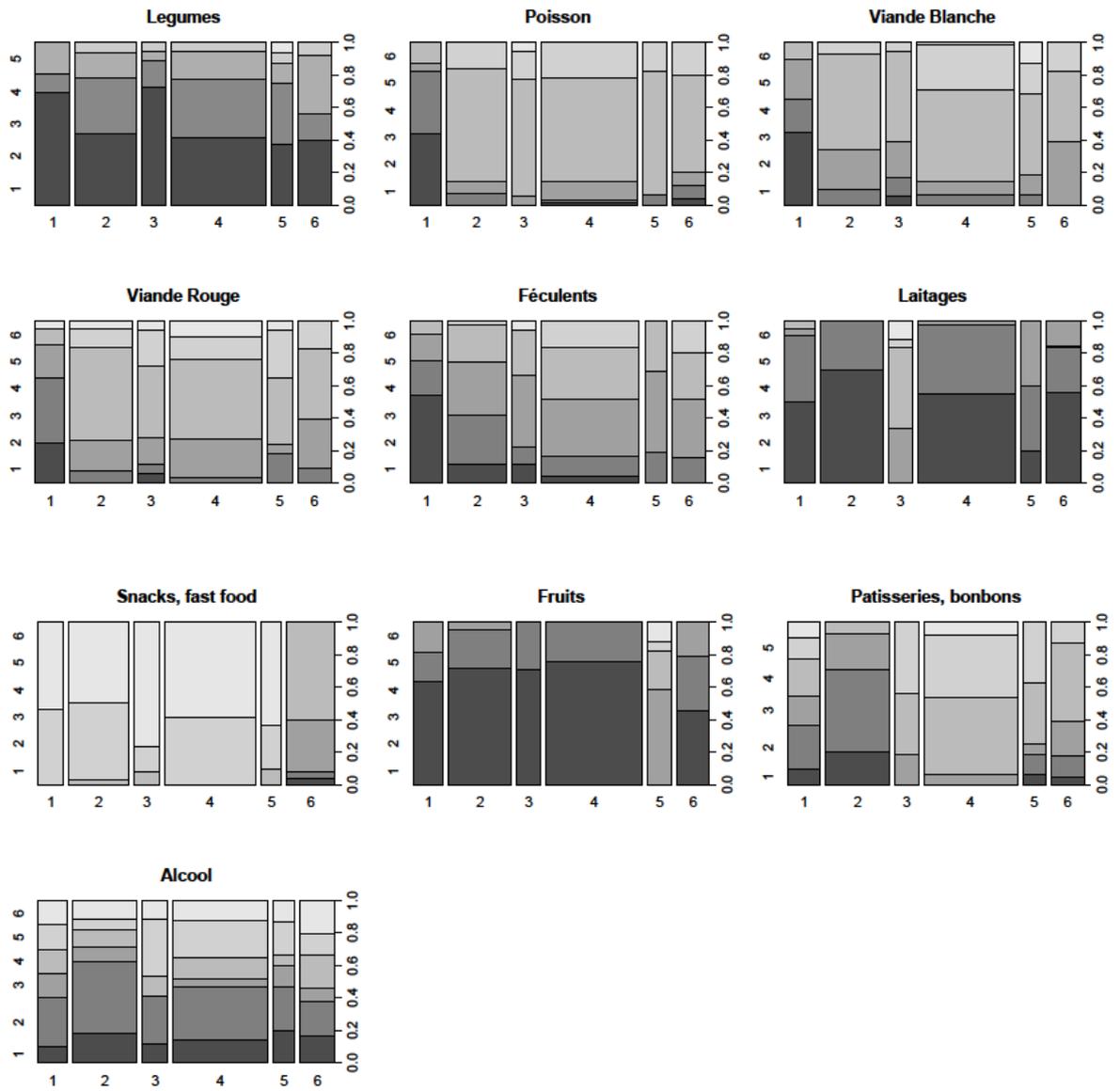


Figure 24 Réponses concernant les questions sur les habitudes alimentaires dans les différents groupes

Les informations concernant les consommations alimentaires sont résumées dans le diagramme en radar suivant (Figure 25):

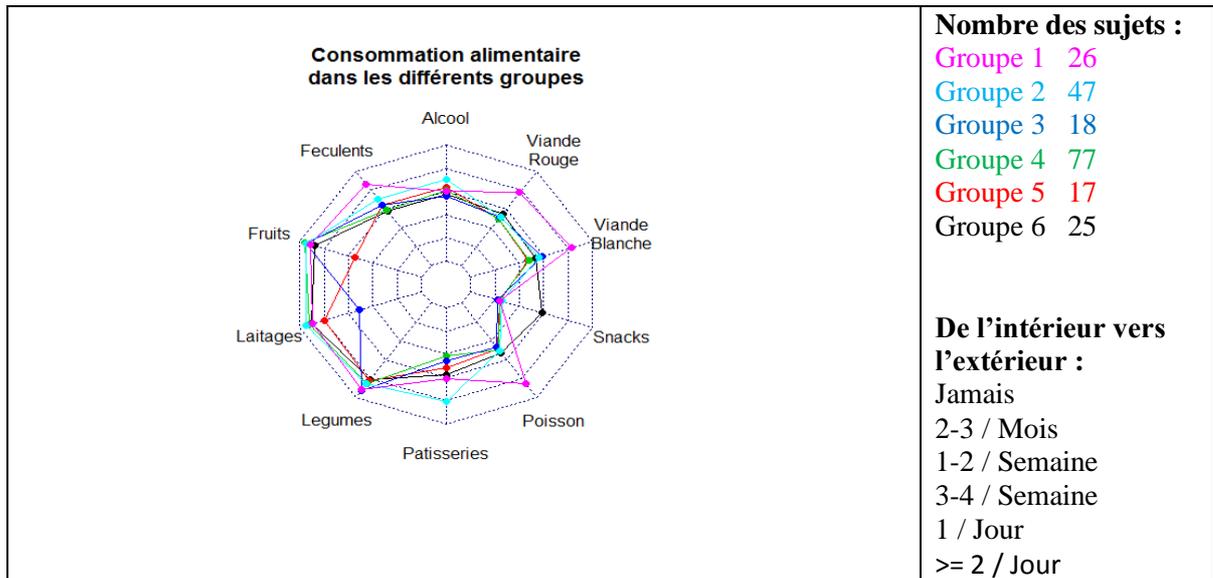


Figure 25 Groupes de sujets d'habitudes alimentaires

- Les sujets du groupe 1 montraient une assez forte consommation de légumes, de féculets et de poisson ; ils étaient les plus gros consommateurs de viandes rouges et blanches.
 - Les individus du groupe 2 montraient la plus forte consommation de pâtisseries.
 - Le groupe 3 était caractérisé par la plus faible consommation de produits laitiers et une assez forte consommation de légumes.
 - Le groupe 4 présentait la plus faible consommation de pâtisseries.
 - Le groupe 5 était caractérisé par la plus faible consommation de fruits.
 - Les individus du groupe 6 étaient les plus gros consommateurs de Fast-Food.
- La consommation d'alcool était globalement la même dans tous les groupes.

6.3.3 Effet de la classification des habitudes de vie sur le score SCINEXA

Nous avons recherché l'effet des différentes classifications issues du questionnaire (groupes habitudes d'exposition solaire, habitudes sportives, habitudes tabagiques et habitudes alimentaires) sur les scores SCINEXA intrinsèque, extrinsèque et globale par observation des boîtes à moustaches (boxplots) des scores et analyse ANOVA entre les scores et le numéro de groupe. D'après l'observation des boîtes à moustaches et des résultats de l'ANOVA nous n'avons pas observé de différences significatives entre les groupes d'habitudes d'exposition solaire, d'habitudes sportives, d'habitudes tabagiques et

d'habitudes alimentaires des sujets. Par conséquent, **nous n'avons pas pu affirmer qu'il existait une différence des scores SCINEXA en fonction des groupes d'habitudes de vie.**

Nous avons ensuite recherché l'effet des **variables du questionnaire** sur les habitudes de vie sur le score SCINEXA par analyse ANOVA (Tableau 41). Contrairement à l'analyse des groupes d'habitude de vie, l'analyse sur les variables individuelles du questionnaire nous a montré une influence des habitudes de vie sur les scores SCINEXA (Tableau 41).

Tableau 41 Variables du questionnaire sur les habitudes de vie qui influent sur le score SCINEXA

SCINEXA global	-Protection solaire du corps (p = 0,02) -Réaction au soleil avec protection (p = 0,02) -Fréquence de consommation de laitages (p = 0,02)
SCINEXA Intrinsèque	-Réaction au soleil avec protection (p = 0,02) -Fréquence de consommation de viandes blanches (p = 0,04) -Sport pendant les temps libres (p < 0,01)
SCINEXA Extrinsèque	-Protection solaire du corps (p = 0,04) -Réaction au soleil avec protection (p = 0,05) -Fréquence de consommation de laitages (p = 0,02)

Les variables liés au soleil étaient celles qui avaient l'influence majeure sur le SCINEXA et en particulier deux variables de protection solaire :

Protection solaire du corps (Figure 26)

- 1 : pas de protection
- 2 : SPF < 10
- 3 : $10 \leq \text{SPF} < 50$
- 4 : SPF = 50

Réaction au soleil avec protection (Figure 27)

- 1 : Toujours brûlé
- 2 : Parfois brûlé
- 3 : Jamais brûlé

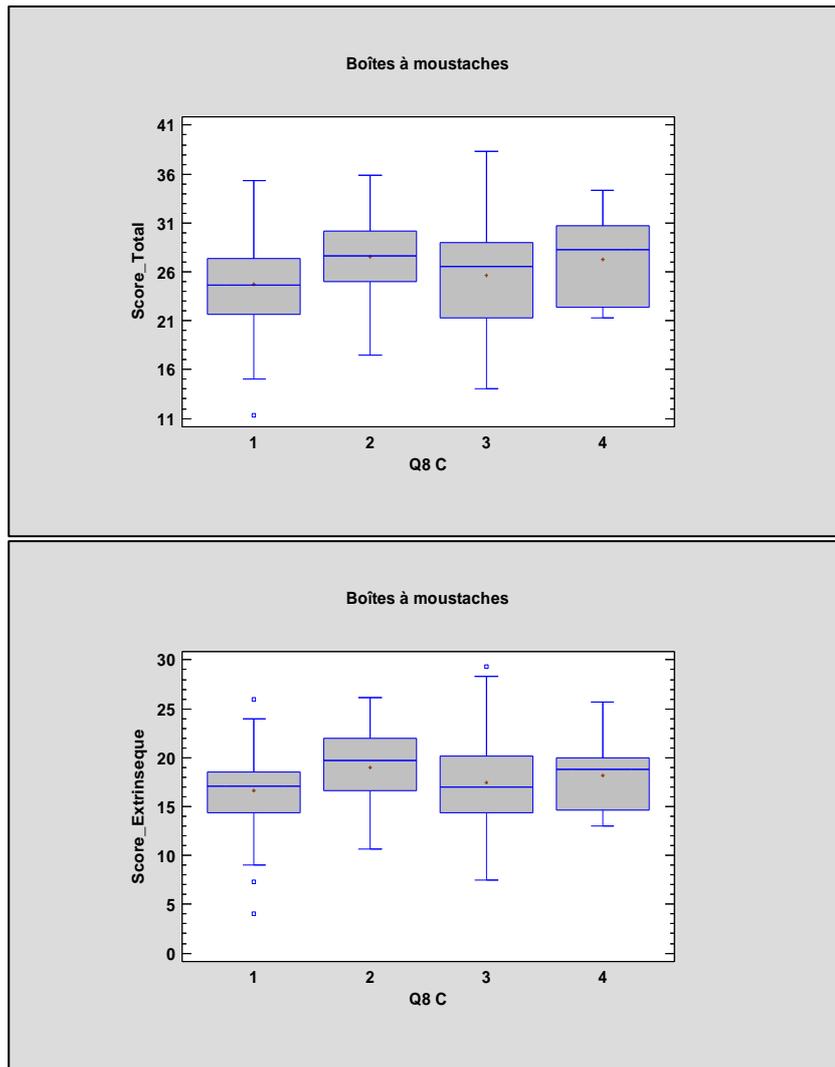


Figure 26 Score SCINEXA global et extrinsèque en fonction de la variable Protection solaire du corps
 Score_Total : SCINEXA global, Score_Extrinsèque : SCINEXA extrinsèque , Q8c=question du questionnaire sur la Protection du corps

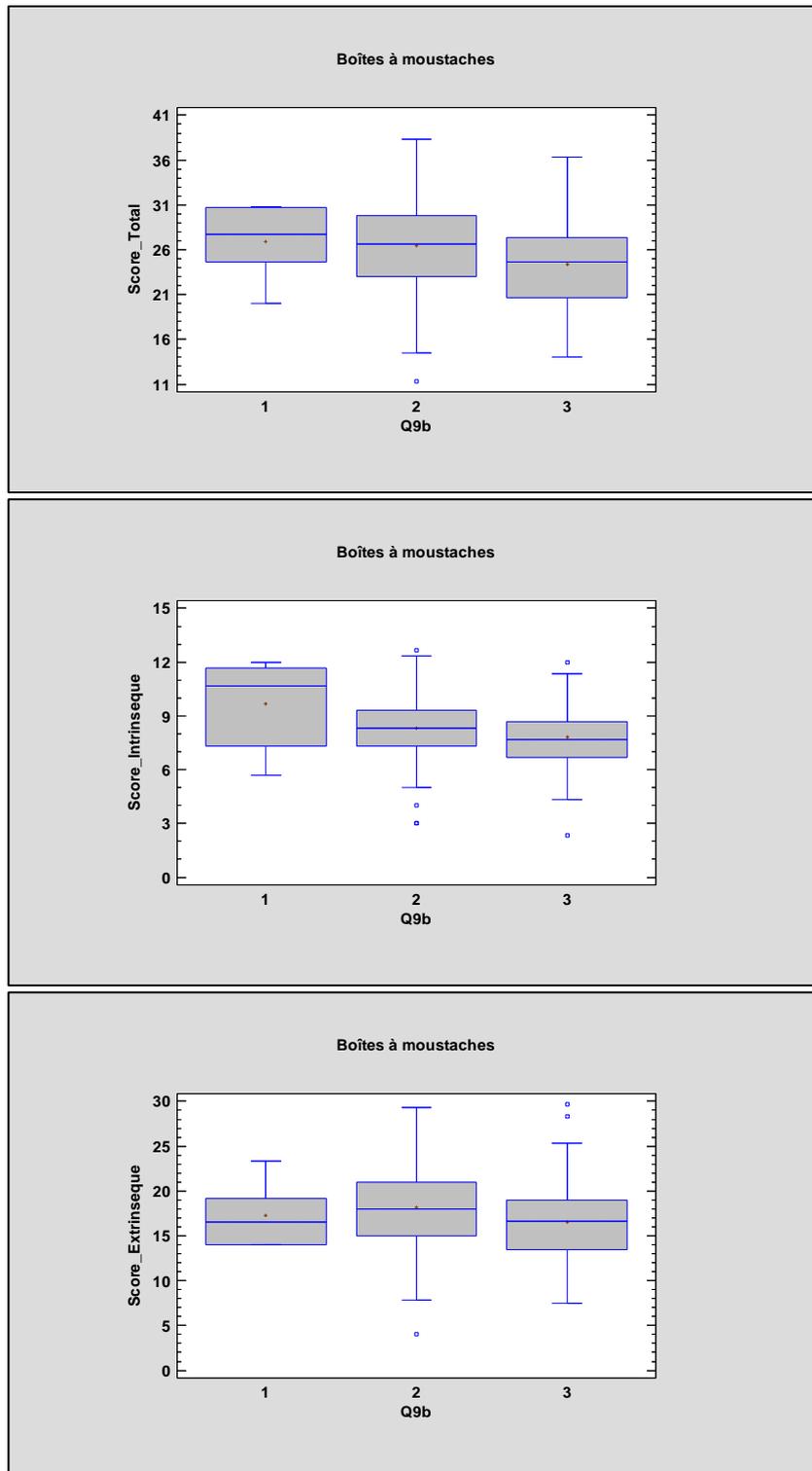


Figure 27 Scores SCINEXA en fonction de la variable Réaction au soleil avec protection
 Score_Total : SCINEXA global, Score_Extrinseque : SCINEXA extrinsèque , Score_Intrinseque : SCINEXA intrinsèque , Q9b=question du questionnaire sur la Réaction au soleil avec protection

Nous avons effectué une ultérieure analyse pour étudier le lien entre exposition solaire et protection solaire. Nous avons remarqué tout d'abord qu'une large partie du panel déclarait ne pas se protéger (82) alors qu'une petite partie (14) utilisait une forte protection. Nous avons ensuite classé les sujets en fonction de leur exposition solaire :

- groupe 1 : les personnes qui déclaraient ne pas se protéger (effectif : 82)
- groupe 2 : les personnes utilisant une protection SPF inférieur à 10 (effectif : 37)
- groupe 3 : les personnes utilisant une protection SPF entre 10 et 50 (effectif : 45)
- groupe 4 : les personnes utilisant une protection SPF 50 (effectif : 14)

Pour déterminer quelles variables d'exposition étaient liées au niveau de protection utilisée, nous avons effectué un test de χ^2 entre la variable « protection du corps » et les autres variables issues du questionnaire. **Les variables type de peau, sensibilité de la peau, sexe, phototype, exposition au soleil pendant les vacances après 15 ans, exposition au soleil hors de vacances avant et après 15 ans et séjour dans un Pays chaud n'étaient pas indépendantes de la variable protection solaire.** En particulier, le groupe 1 présentait une répartition assez homogène de types de peau, avec une plus forte proportion de peaux normales. Les 3 autres groupes avaient une peau globalement très sèche à mixte, tendance sèche. La peau était de plus en plus sensible quand le numéro de groupe augmentait, nous laissant supposer que **les personnes qui se protégeaient le plus étaient celles avec une peau plus sensible, et donc qui avaient effectivement besoin de plus de protection.** Cela peut nous expliquer pourquoi les sujets utilisant une protection SPF 50 avaient des valeurs moyennes des scores SCINEXA plus élevés que les sujets n'utilisant pas de protection solaire (Figure 26). Le sexe du sujet avait une influence sur la protection : les femmes se protégeaient globalement plus que les hommes. Nous avons remarqué une plus forte proportion de phototypes IV à VI parmi les personnes du groupe 1. Les trois autres groupes avaient une répartition similaire des phototypes de II à V. Une exposition au soleil moins importante était observée chez les sujets des groupes 2 et 4, nous laissant supposer que les personnes du groupe 4 restaient prudentes malgré la forte protection utilisée du fait de leur sensibilité plus importante et que les sujets du groupe 3 jugeaient leur protection suffisante pour plus s'exposer. Une légère tendance à moins se protéger était observée chez les sujets ayant séjourné dans des pays chauds.

D'après la question « Réaction au soleil sans protection », nous avons observé que les sujets du groupe 1 avaient moins tendance à brûler sans protection. Plus les sujets étaient habitués à se protéger, plus ils étaient enclins à subir des coups de soleil s'ils s'exposaient sans protection. En effet plus on peut attraper facilement de coups de soleil,

plus on est obligés de se protéger et plus le risque de ne pas se protéger suffisamment est important.

La question « Réaction au soleil avec protection » nous a montré que les personnes ayant tendance à se protéger beaucoup avaient une peau moins résistante aux coups de soleil. Cette question nous a montré aussi qu'une large proportion du panel n'utilisait pas une protection adaptée ; en effet, on s'attendrait à ce que personne ne subisse de coup de soleil s'il est protégé, ce qui n'était pas le cas chez cette population.

La question « Réaction générale au soleil » nous a montré que le bronzage diminue en fonction de la protection utilisée, comme on s'y attend. Les personnes qui prenaient des coups de soleil bronzaient également ; elles prenaient des coups de soleil parce que leur peau était plus sensible au soleil aux premières expositions et qu'elles ne développaient pas un bon système de protection après des expositions répétées. L'exposition au soleil après 15 ans n'avait pas d'effet significatif sur la distribution de la protection.

6.3.4 Effet de la classification des habitudes de vie sur les données mesurées par VISIA, vidéodermatoscopie et cutométrie

Nous avons recherché l'effet des différentes classifications issues du questionnaire (habitudes d'exposition solaire, habitudes sportives, habitudes tabagiques et habitudes alimentaires) sur les données mesurées par VISIA, vidéodermatoscopie et cutométrie par analyse ANOVA et test de Newman-Keuls. L'influence des habitudes de vie sur les données mesurées est résumée dans le Tableau 42, Tableau 43 et Tableau 44.

Tableau 42 Influence des habitudes de vie sur les données mesurées par VISIA

	Exposition Solaire	Habitudes Sportives	Habitudes Tabagiques	Habitudes Alimentaires
Taches	NS	NS	NS	NS
Pores	NS	NS	NS	NS
Rides	NS	0,0232	NS	NS
Texture	0,0287	NS	0,0181	NS
Porphyrine	0,0376	NS	0,0084	NS
Taches UV	0,0053	NS	NS	NS

Valeurs p calculées par analyse ANOVA

Tableau 43 Influence des habitudes de vie sur les données mesurées par vidéodermatoscopie

	Exposition Solaire	Habitudes Sportives	Habitudes Tabagiques	Habitudes Alimentaires
Anisotropie_1	NS	NS	0,0138	NS
Anisotropie_2	NS	NS	NS	NS
Anisotropie_3	NS	NS	NS	NS
Variabilité de la couleur_1	NS	NS	0,0285	NS
Variabilité de la couleur_2	NS	NS	NS	NS
Variabilité de la couleur_3	NS	NS	NS	NS
Jaune_1	NS	0,0178	0,0162	NS
Jaune_2	NS	NS	NS	0,0134
Jaune_3	NS	NS	NS	NS
Pigmentation_1	0,0002	0,001	0,005	NS
Pigmentation_2	0,0855	0,0138	0,0177	NS
Pigmentation_3	0,0494	NS	0,0044	NS
Rouge_1	0,0036	NS	0,0005	NS
Rouge_2	0,0153	NS	0,0021	NS
Rouge_3	NS	NS	0,0452	NS
Sécheresse_1	NS	NS	NS	NS
Sécheresse_2	NS	NS	0,0213	NS
Sécheresse_3	NS	NS	NS	NS

1 : zone 1, face photo-exposée de l'avant-bras ; 2 : zone 2, face non photo-exposée du bras, 3 : zone 3, visage ;
valeurs p calculées par analyse ANOVA

Tableau 44 Influence des habitudes de vie sur les données mesurées par cutométrie

	Exposition Solaire	Habitudes Sportives	Habitudes Tabagiques	Habitudes Alimentaires
Zone photo-exposée				
Ue	NS	NS	NS	NS
Uf	NS	NS	0,0407	NS
Uv	0,0459	NS	0,0054	NS
Ur	NS	0,0218	NS	NS
Ua	NS	NS	0,0221	NS
Ur/Ue	NS	NS	NS	NS
Ua/Uf	NS	NS	NS	NS
Fatigabilité	NS	NS	0,0135	NS
Zone non photo-exposée				
Ue	0,0428	NS	NS	NS
Uf	0,0228	NS	NS	NS
Uv	NS	NS	NS	NS
Ur	NS	0,0095	NS	NS
Ua	NS	0,0123	0,0325	NS
Ur/Ue	NS	NS	NS	NS
Ua/Uf	NS	0,0047	0,0192	NS
Fatigabilité	NS	0,05	NS	NS

Valeurs p calculées par analyse ANOVA

6.3.4.1 Classification selon les habitudes d'exposition solaire

L'analyse ANOVA des cinq groupes d'habitudes d'exposition solaire a trouvé une influence de l'exposition solaire sur la texture, les porphyrines et les taches UV mesurées par VISIA, la pigmentation en zones photo-exposées et l'érythème des membres supérieurs mesurés par vidéodermatoscopie et les paramètres Uv en zone photo-exposée et Ue et Uf en zone photo-protégée mesurés par cutométrie. Le test de Newman-Keuls a montré que le groupe 4 présentait des mesures de texture supérieures au groupe 1, 2 et 3 (Figure 28) et de porphyrines supérieures à tous les autres groupes (Figure 29) et que le groupe 2 avait la plus haute moyenne de taches UV (Figure 30) mesurées par VISIA et de pigmentation mesurée par vidéodermatoscopie (Figure 31 et Figure 32).

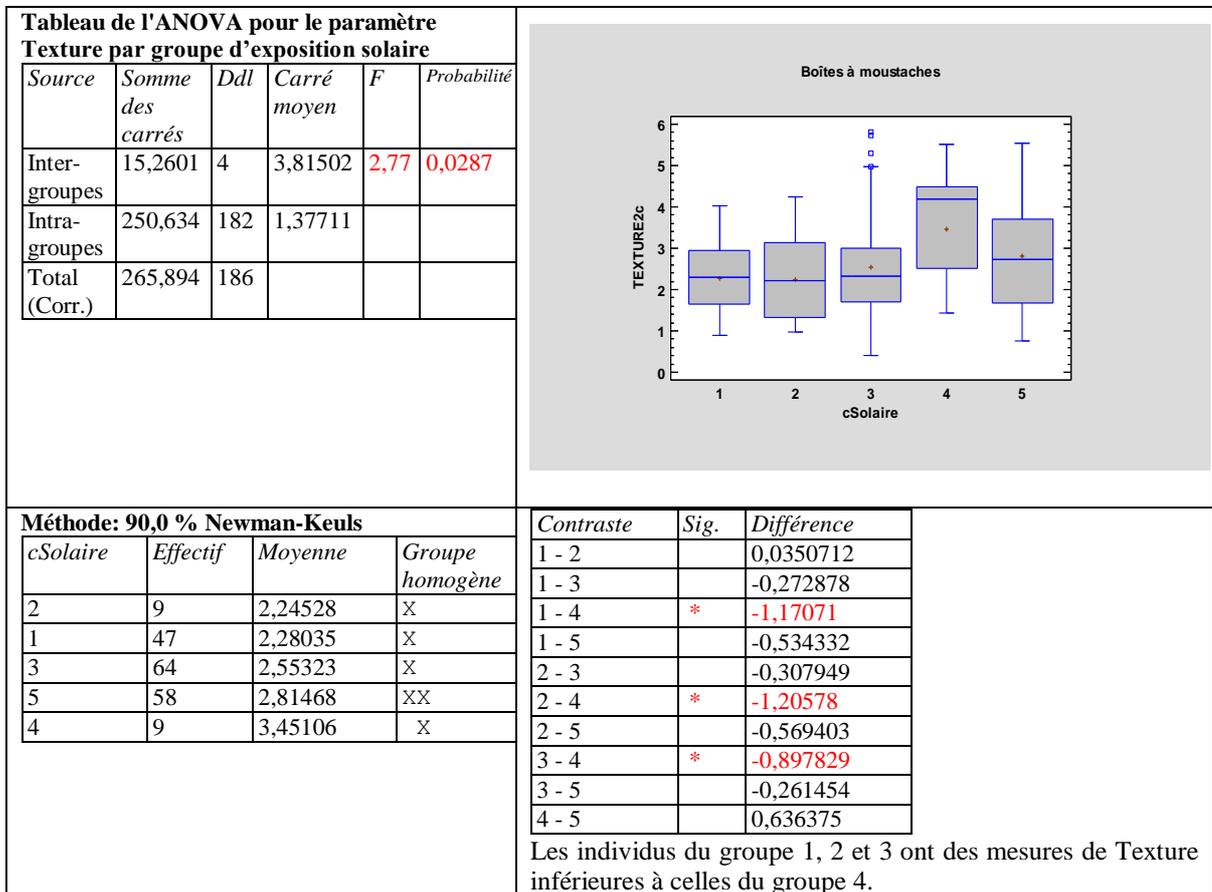


Figure 28 Comparaison de la texture cutanée dans les différents groupes d'exposition solaire

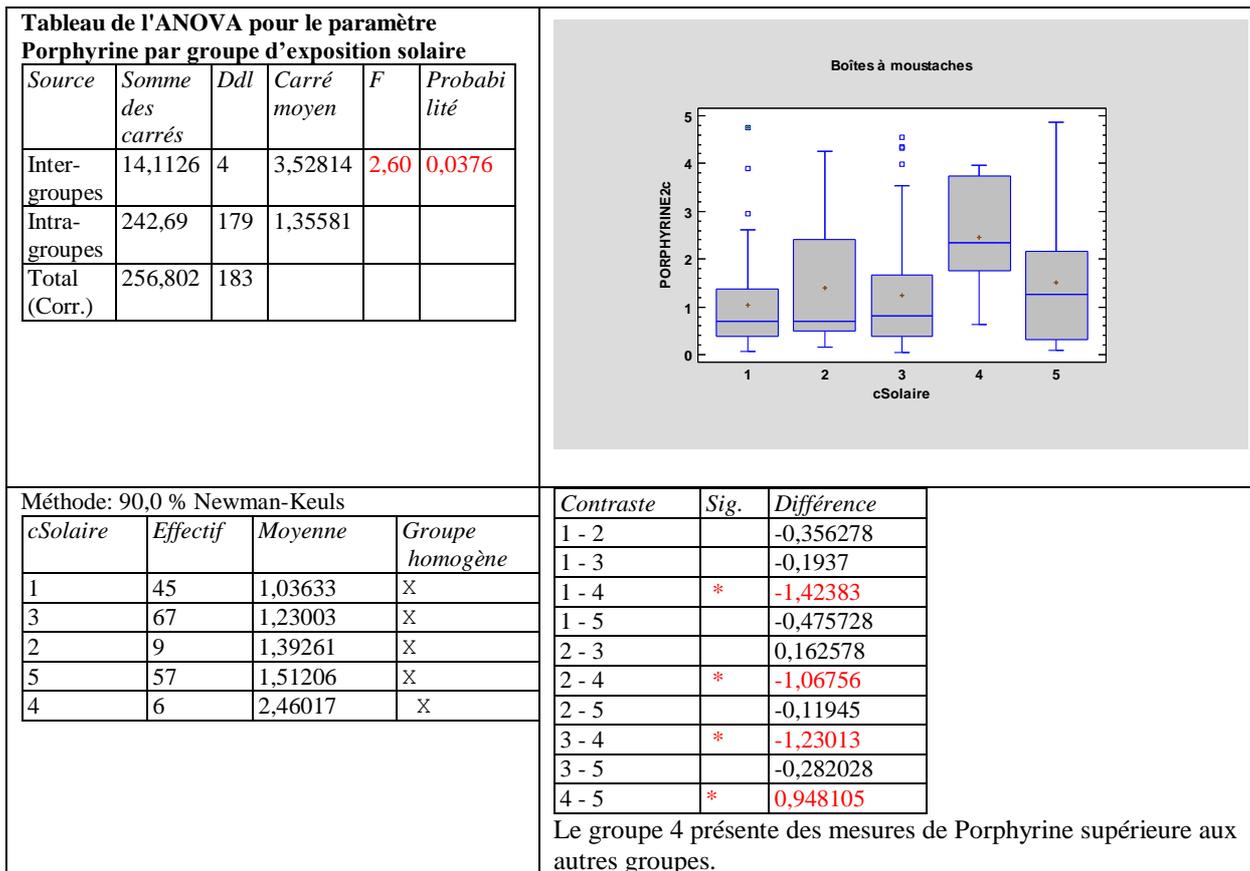


Figure 29 Comparaison des porphyrines dans les différents groupes d'exposition solaire

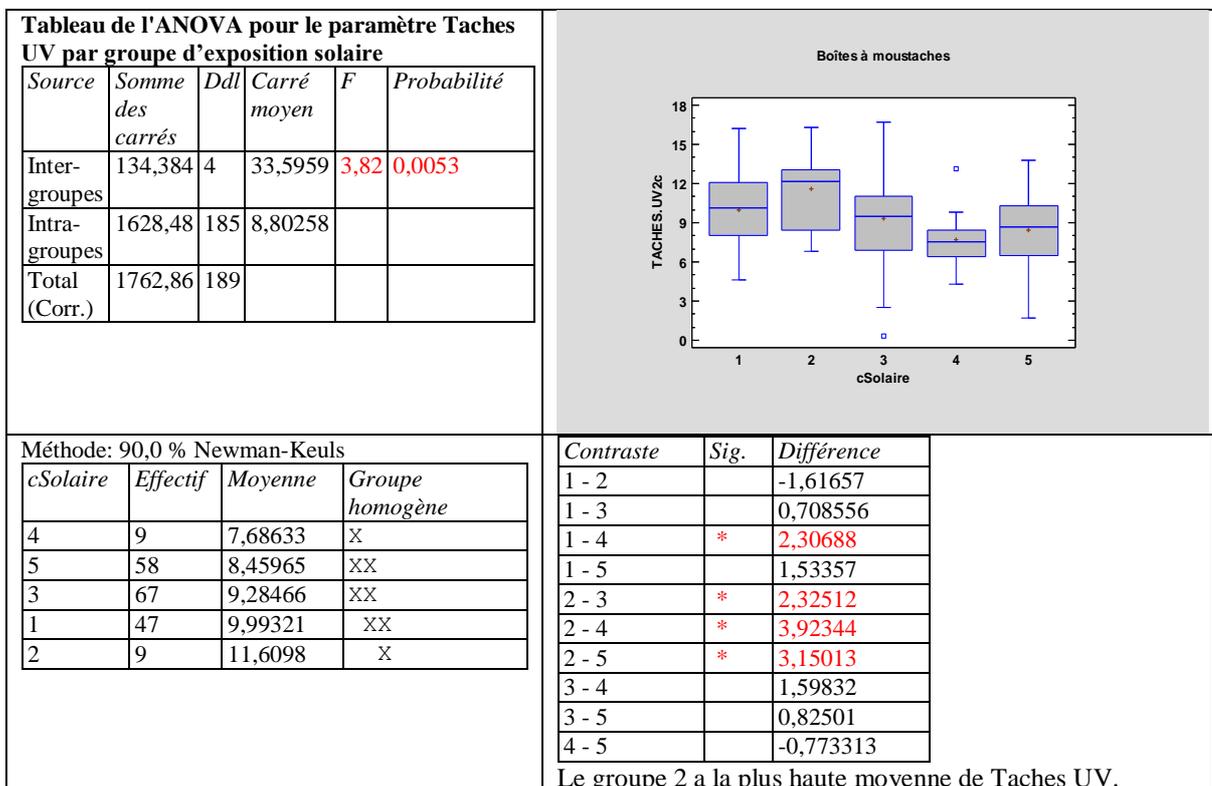


Figure 30 Comparaison des taches UV dans les différents groupes d'exposition solaire

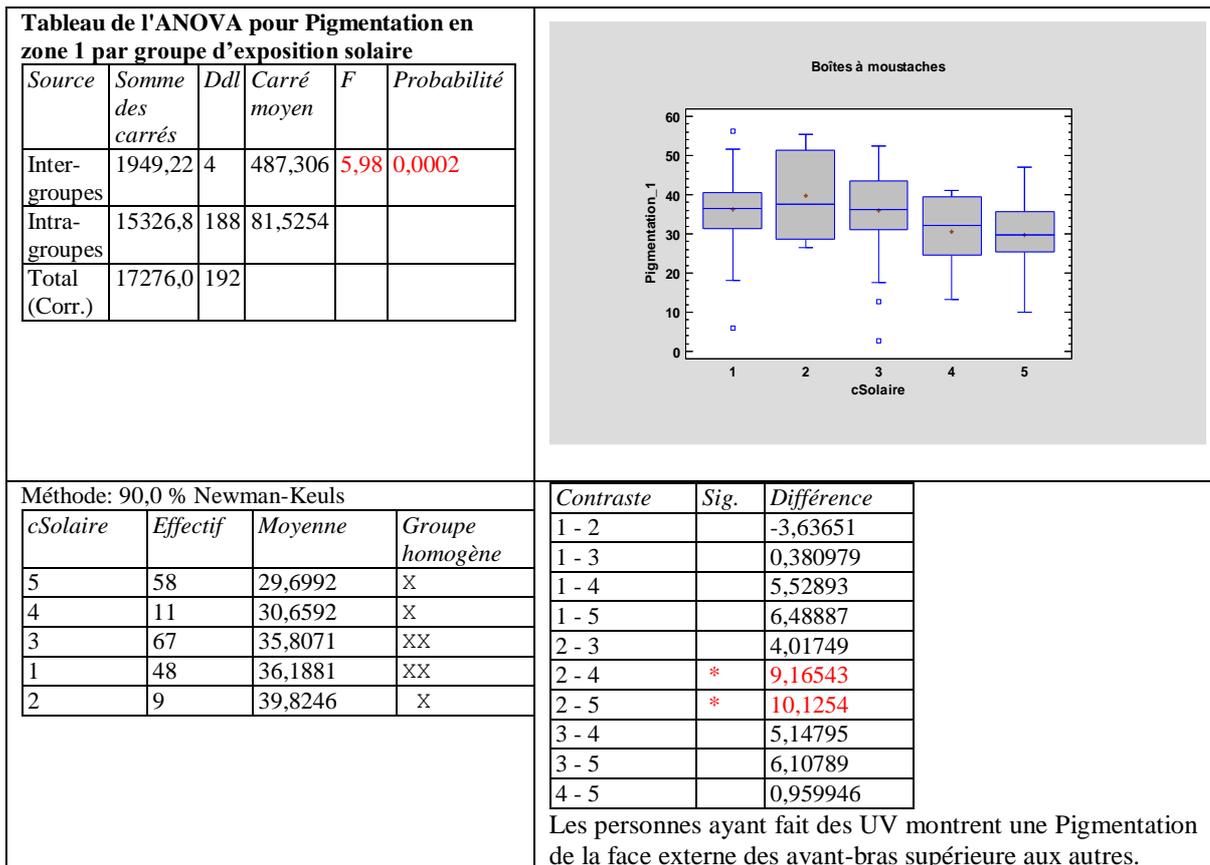


Figure 31 Comparaison de la pigmentation de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes d'exposition solaire

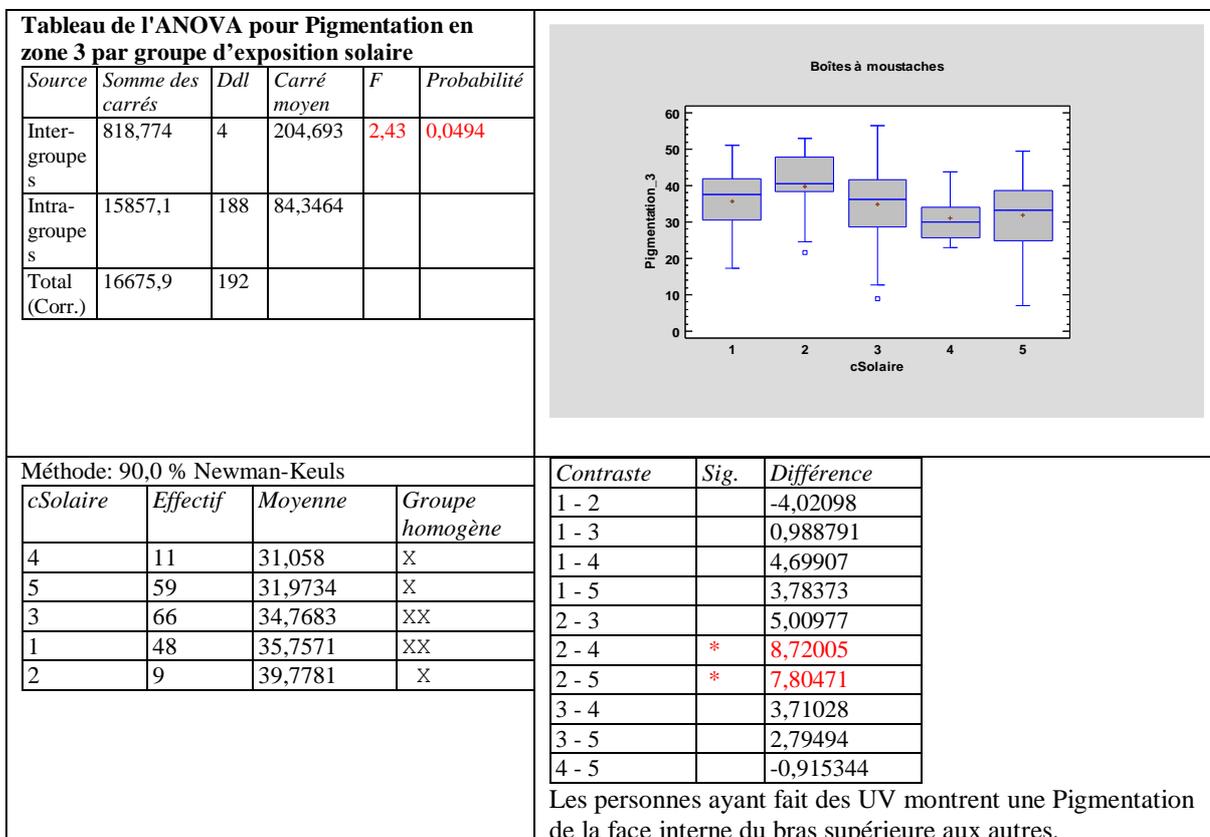


Figure 32 Comparaison de la pigmentation de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'exposition solaire

En conclusion, dans notre population les coups de soleil sévères avant 10 ans (groupe 4) semblent jouer un rôle sur la texture altérée de la peau et le niveau de porphyrines dans la peau du visage, tandis que l'exposition aux cabines solaires (groupe 2) semble jouer un rôle sur la formation des hyperchromies visibles aux UV et sur la pigmentation des membres supérieurs en zone photo-exposée ou pas.

6.3.4.2 Classification selon les habitudes sportives

Dans notre étude l'analyse ANOVA a trouvé une influence des habitudes sportives sur les rides mesurées par VISIA, la coloration jaunâtre de la face externe de l'avant-bras et la pigmentation des membres supérieurs en zone photo-exposée et non photo-exposée mesurée par vidéodermatoscopie et les paramètres de cutométrie Ur en zone photo-exposée et Ur, Ua, Ua/Uf et fatigabilité en zone photo-protégée. Le test de Newman-Keuls a mis en évidence que le groupe 1 présentait plus de rides que le groupe 4 (Figure 33), que le groupe 1 présentait plus de pigmentation de la face externe de l'avant-bras que les groupes 3 et 4 (Figure 34), que le groupe 3 présentait moins de pigmentation de la face interne du bras que les groupes 1 et 2 (Figure 35), que les groupes 3 et 4 présentaient plus de coloration jaunâtre de la face externe de l'avant-bras que les autres groupes (Figure 36), que le groupe 2 présentait des valeurs de Ur en zone photo-exposée plus élevées que le groupe 1 et 3 (Figure 37), que le groupe 1 et 2 présentaient des valeurs de Ur en zone non photo-exposée plus élevées que le groupe 3 et 4 (Figure 38) et que le groupe 2 présentait des valeurs de Ua (Figure 39) et Ua/Uf (Figure 40) supérieures aux autres groupes.

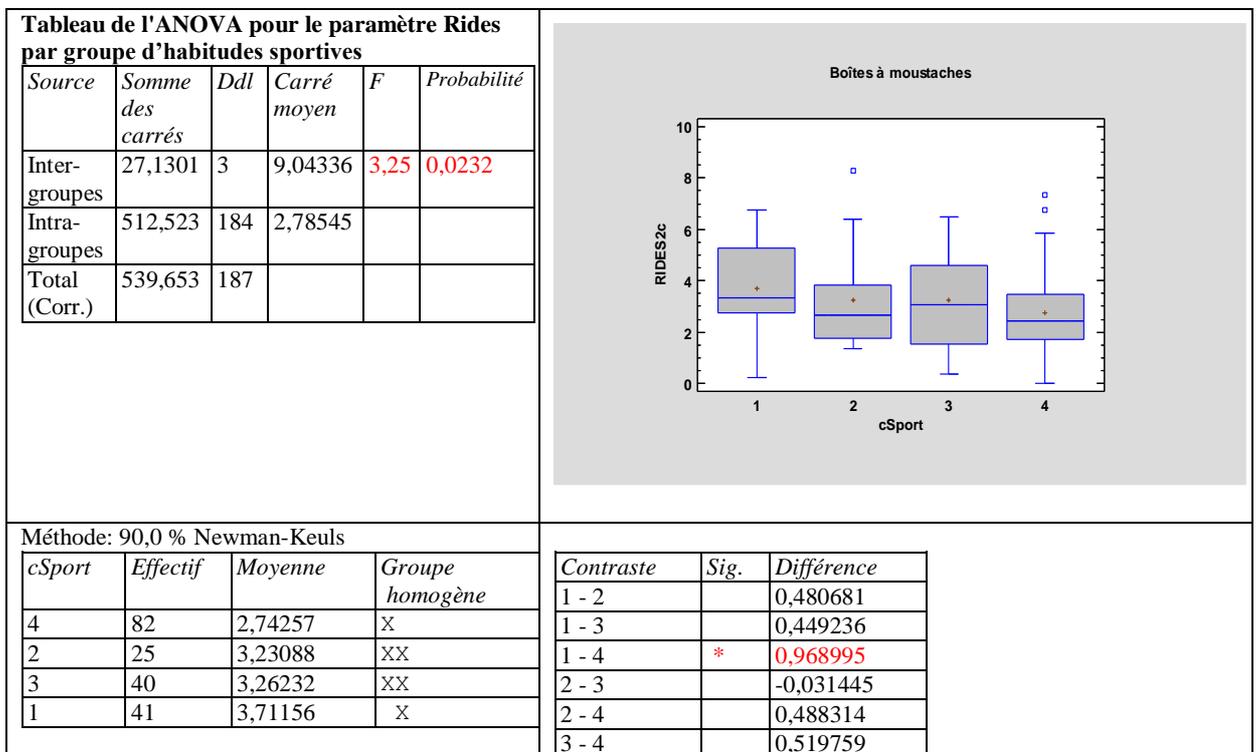


Figure 33 Comparaison des rides dans les différents groupes d'habitudes sportives

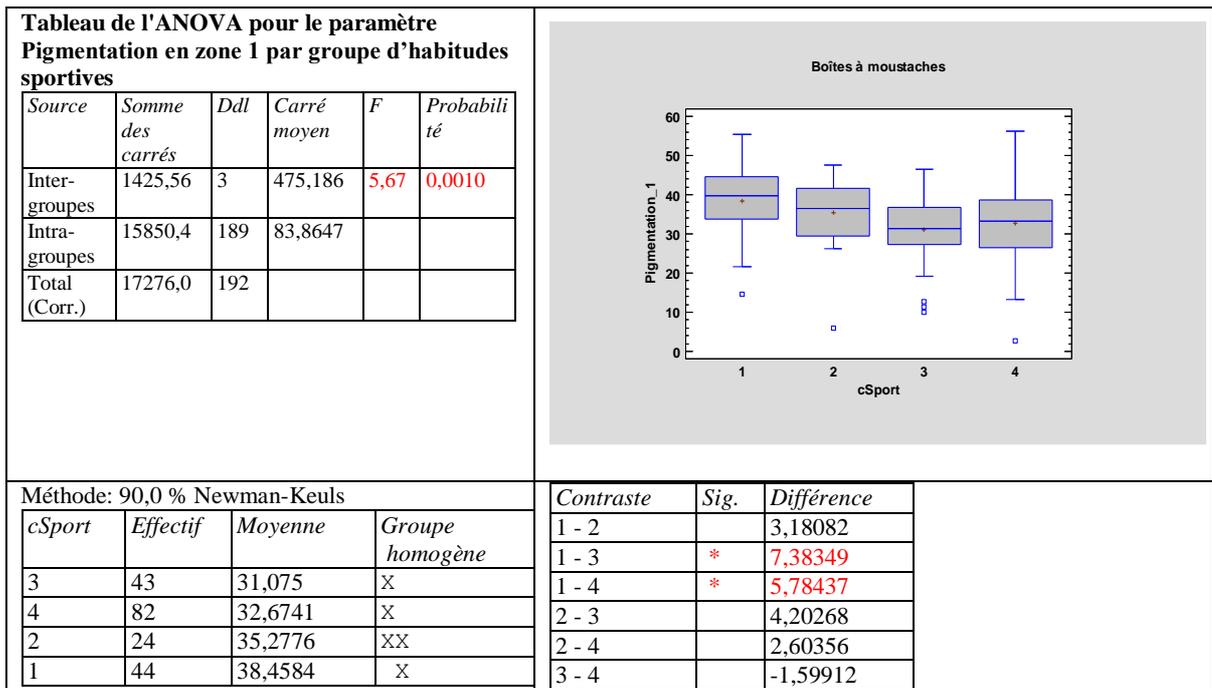


Figure 34 Comparaison de la pigmentation de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes d'habitudes sportives

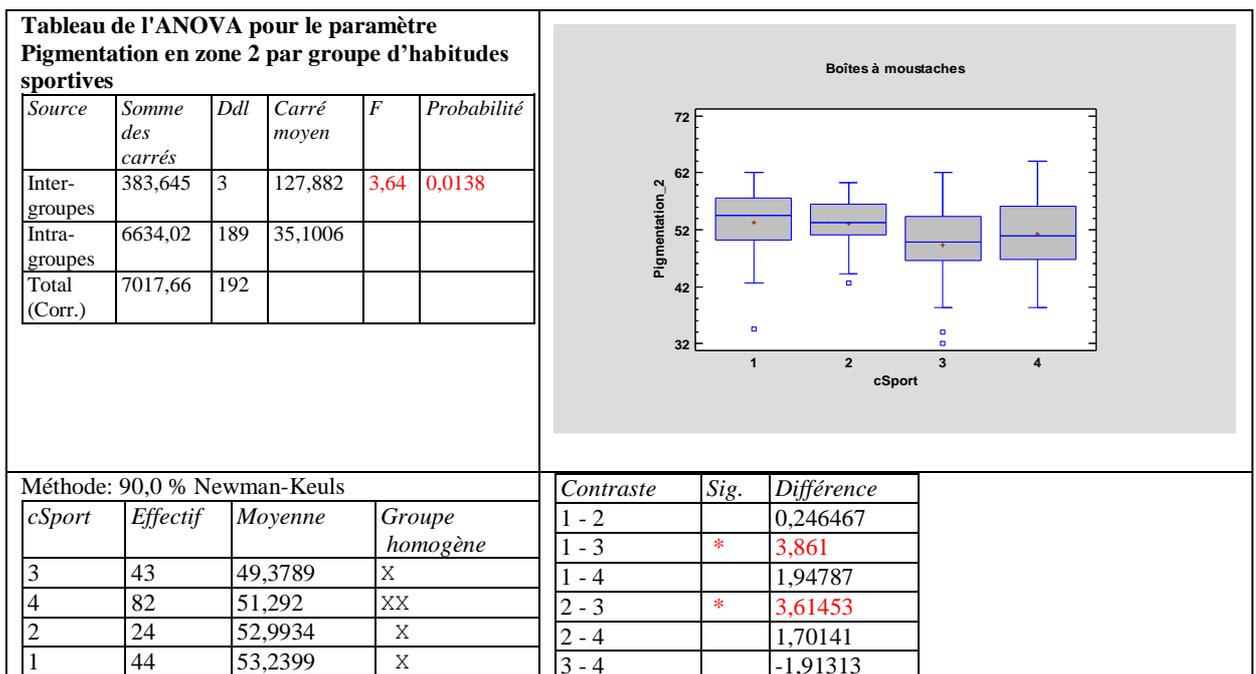


Figure 35 Comparaison de la pigmentation de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'habitudes sportives

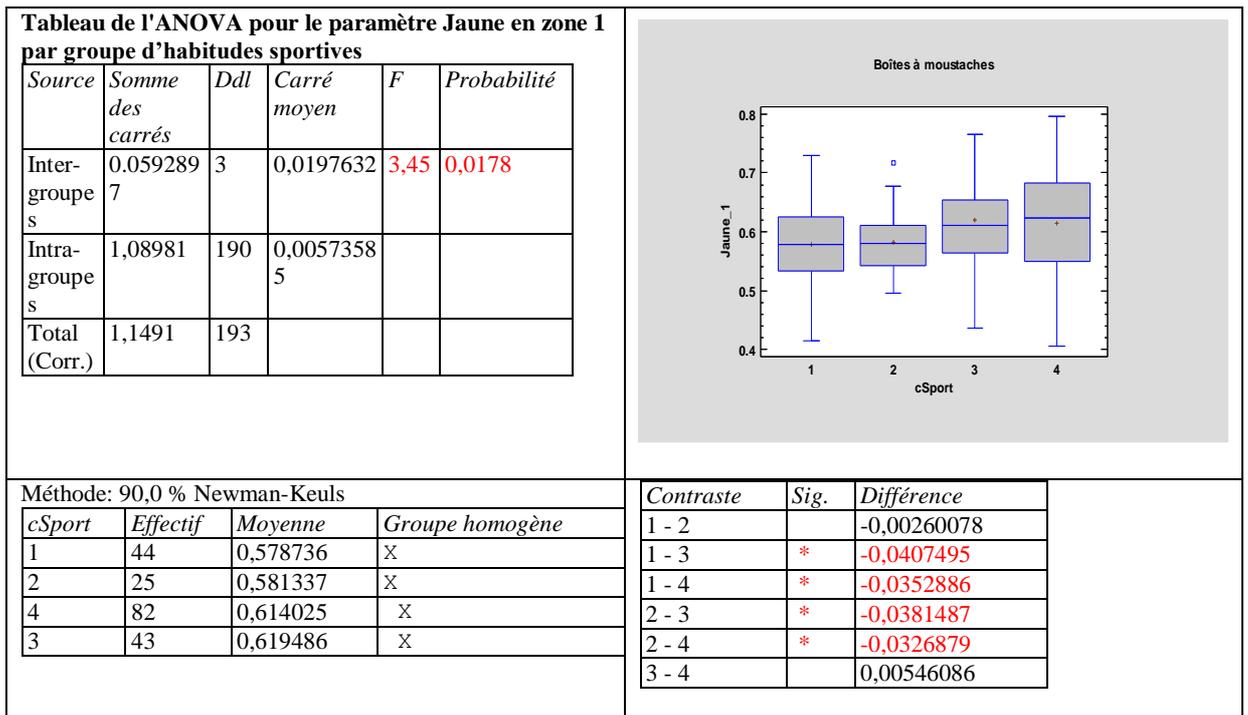


Figure 36 Comparaison de la coloration jaunâtre de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes d'habitudes sportives

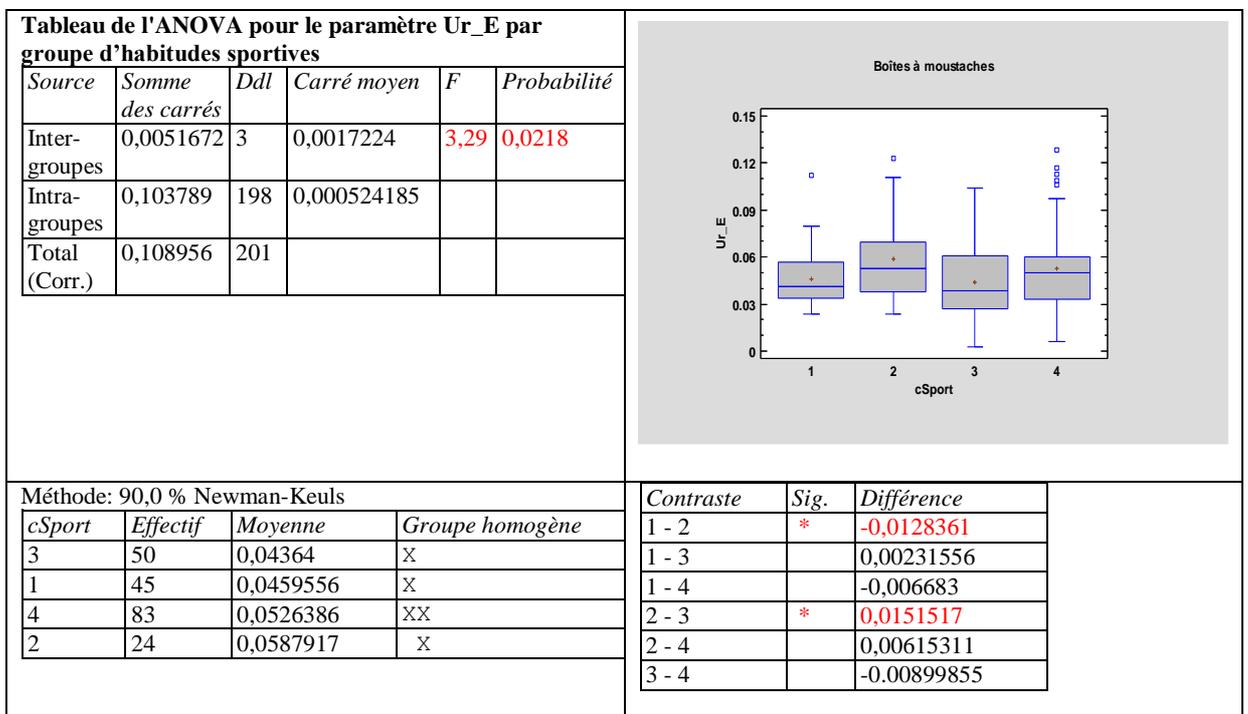


Figure 37 Comparaison d'Ur de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes d'habitudes sportives

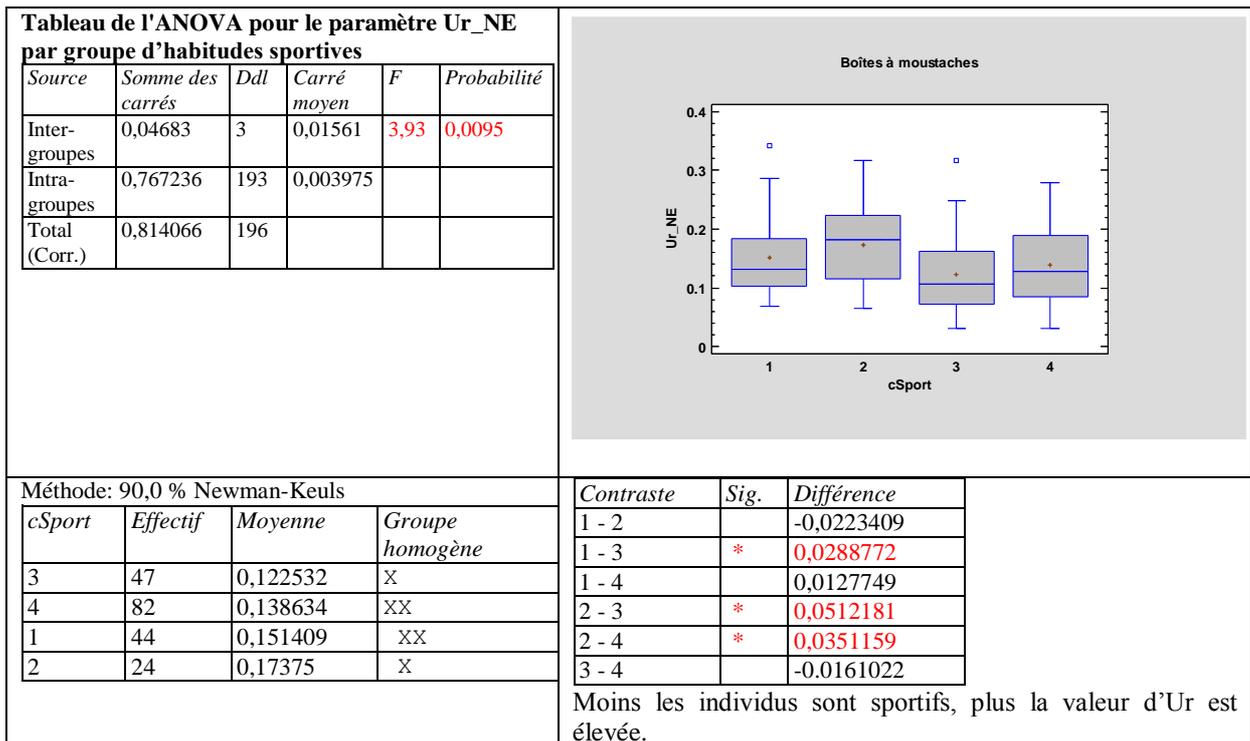


Figure 38 Comparaison de Ur de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'habitudes sportives

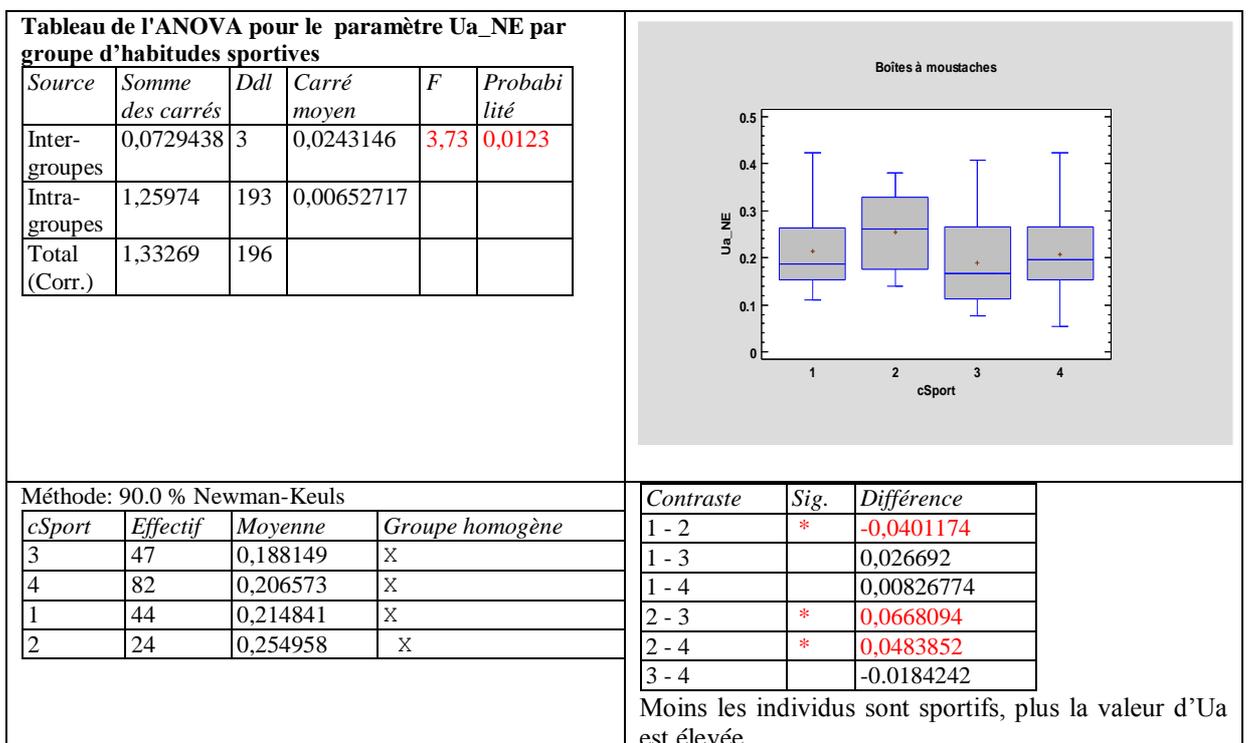


Figure 39 Comparaison d'Ua de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'habitudes sportives

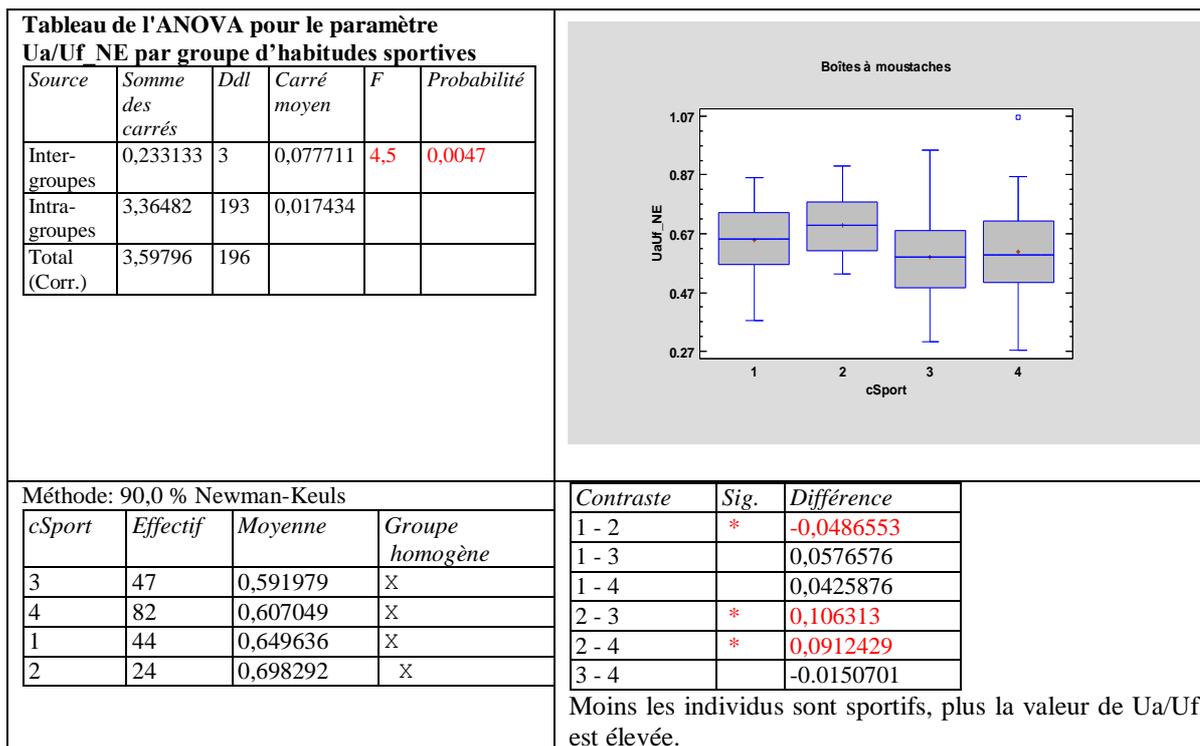


Figure 40 Comparaison d'Ua/Uf de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'habitudes sportives

En conclusion, les individus moins sportifs (groupe 1 et 2) avaient une coloration jaunâtre de la face externe de l'avant-bras moindre que les plus sportifs (groupe 3 et 4). Différemment de ce que nous aurions attendu, les sujets moins sportifs présentaient une pigmentation des membres supérieurs (soit en zone photo-exposée que non photo-exposée) plus élevée que les plus sportifs et une valeur d'Ur, Ua, et Ua/Uf en zone non photo-exposée majeure que les plus sportifs.

6.3.4.3 Classification selon la consommation de tabac

Dans notre étude l'analyse ANOVA a trouvé une influence de la consommation de tabac sur 1) la texture et les porphyrines mesurées par VISIA, 2) l'anisotropie, la variabilité de la couleur et la coloration jaunâtre de la face externe de l'avant-bras, la pigmentation et l'érythème des membres supérieurs et du visage et la sécheresse de la face interne du bras mesurés par vidéodermatoscopie et 3) les paramètres de cutométrie Uf, Uv, Ua, fatigabilité en zone photo-exposée et Ua et Ua/Uf en zone photo-protégée. Le test de Newman-Keuls a confirmé que le groupe 4 présentait des mesures de variabilité de la couleur supérieures au groupe 3 (Figure 41), que le groupe 4 présentait des mesures de coloration jaunâtre de la face externe de l'avant-bras (Figure 42) et de pigmentation du visage (Figure 43) inférieures au groupe 3, que le groupe 4 présentait un érythème de la face non photo-exposée du bras supérieur au groupe 3 (Figure 44), que le groupe 4 présentait une

sécheresse de la face non photo-exposée du bras supérieur aux autres groupes (Figure 45), que le groupe 4 présentait une valeur d'Ua en zone photo-exposée (Figure 46) et non photo-exposée (Figure 47) moindre que le groupe 3 et que le groupe 4 présentait une valeur d'Ua/Uf en zone non photo-exposée moindre que les autres groupes (Figure 48).

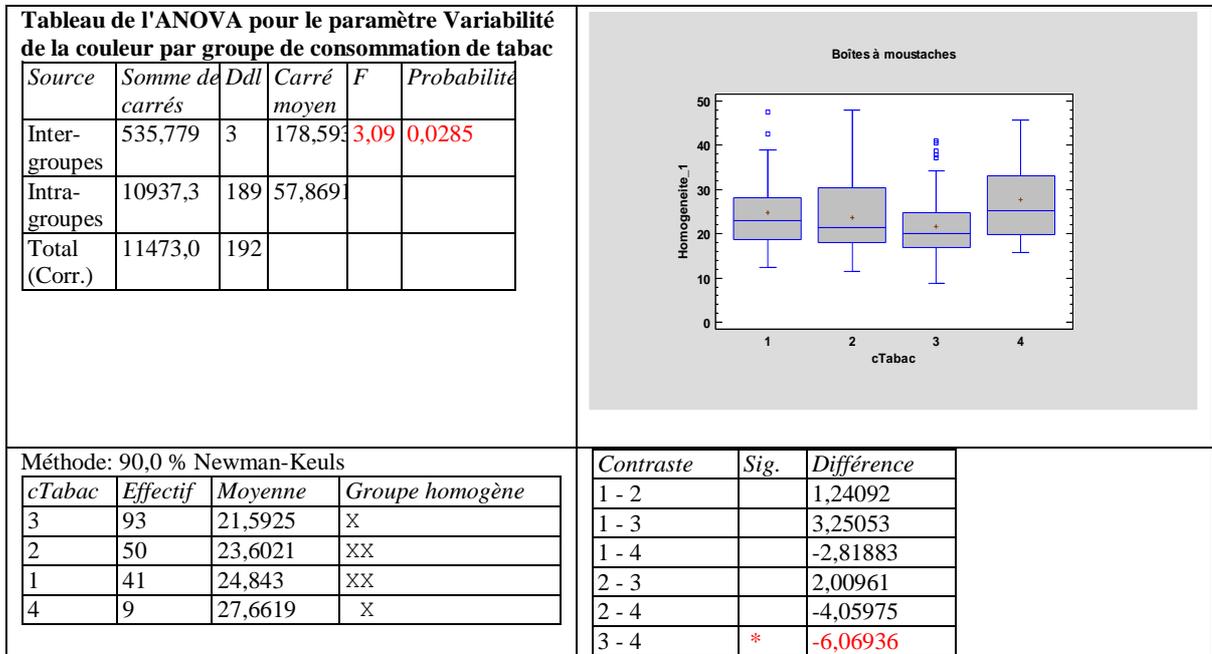


Figure 41 Comparaison de la variabilité de la couleur de la face photo-exposée de l'avant- bras dans les différents groupes de consommation de tabac

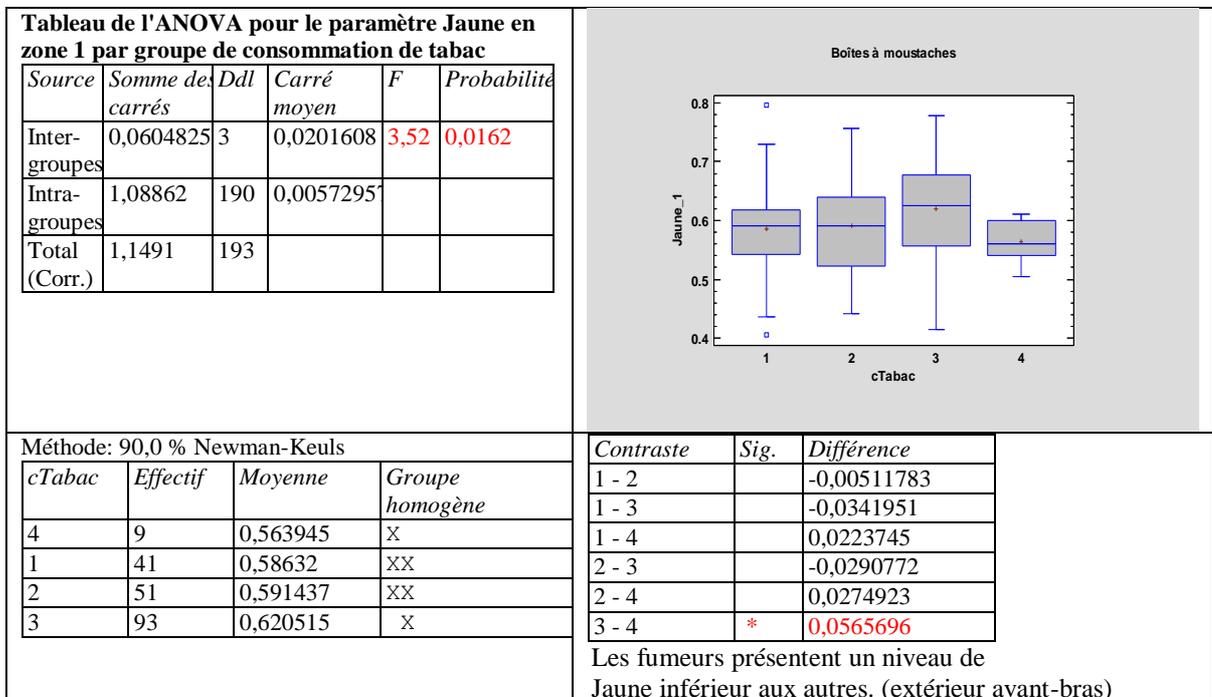


Figure 42 Comparaison de la coloration jaunâtre de la face photo-exposée de l'avant- bras dans les différents groupes de consommation de tabac

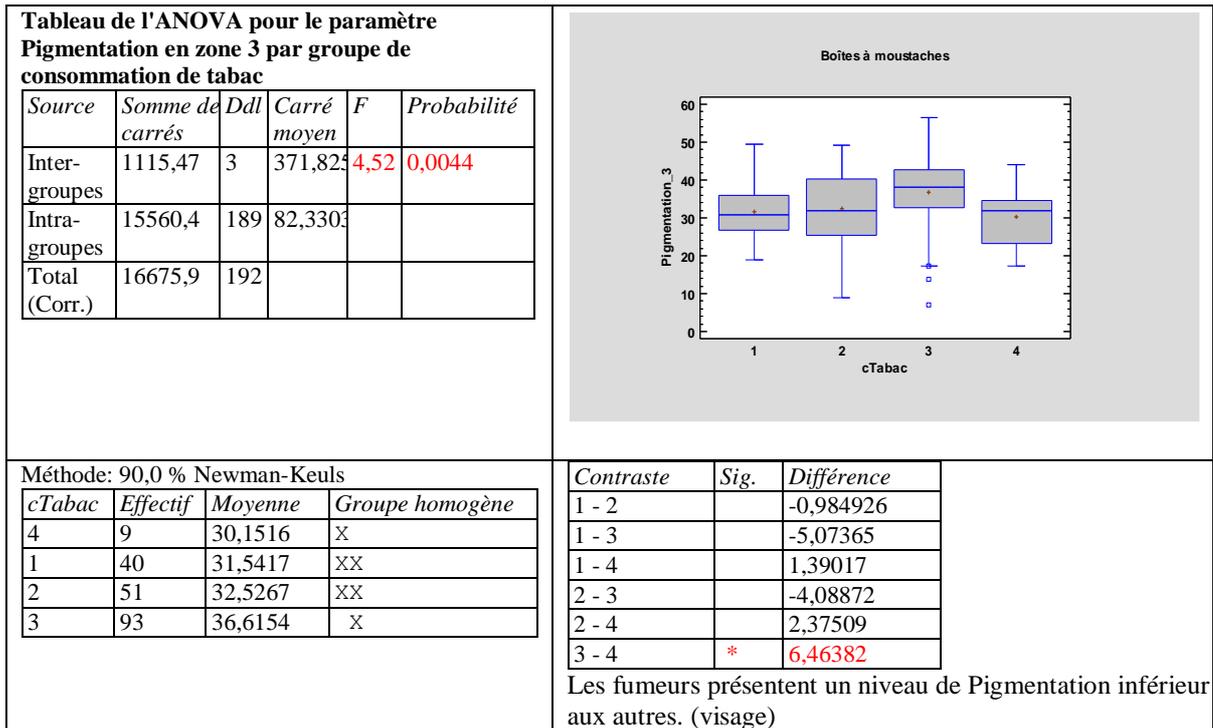


Figure 43 Comparaison de la pigmentation du visage dans les différents groupes de consommation de tabac

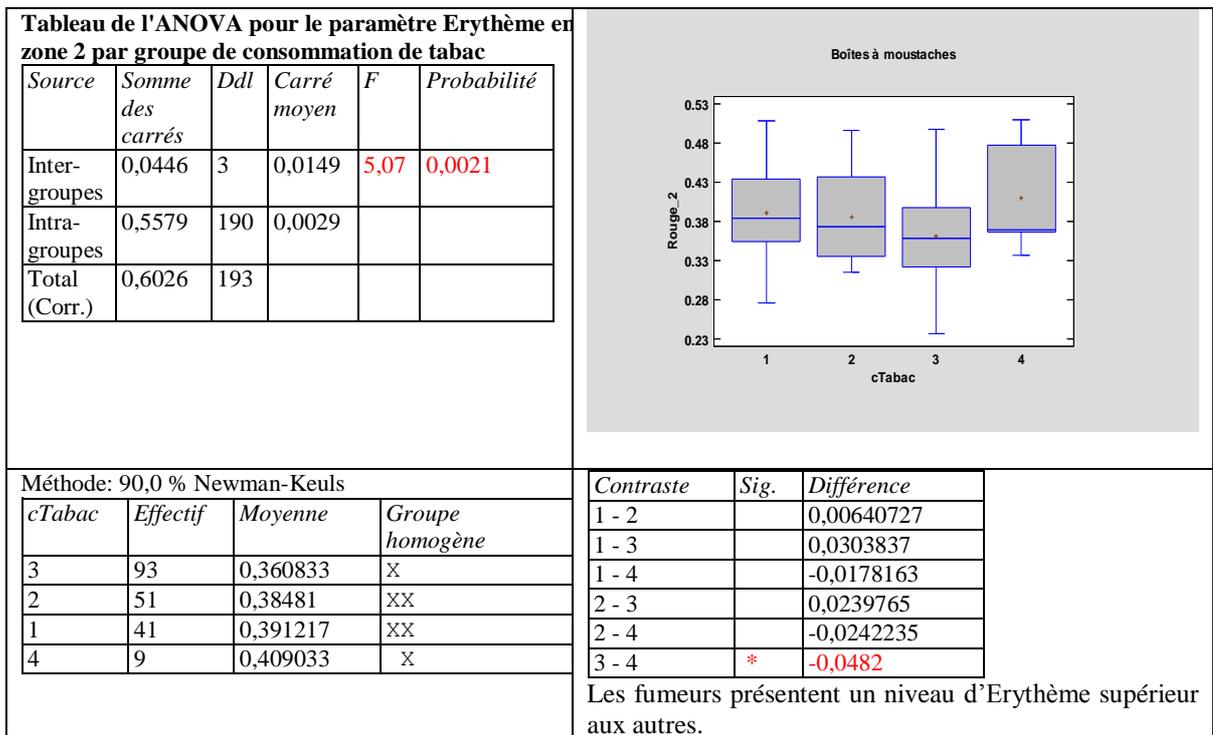


Figure 44 Comparaison de l'érythème de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes de consommation de tabac

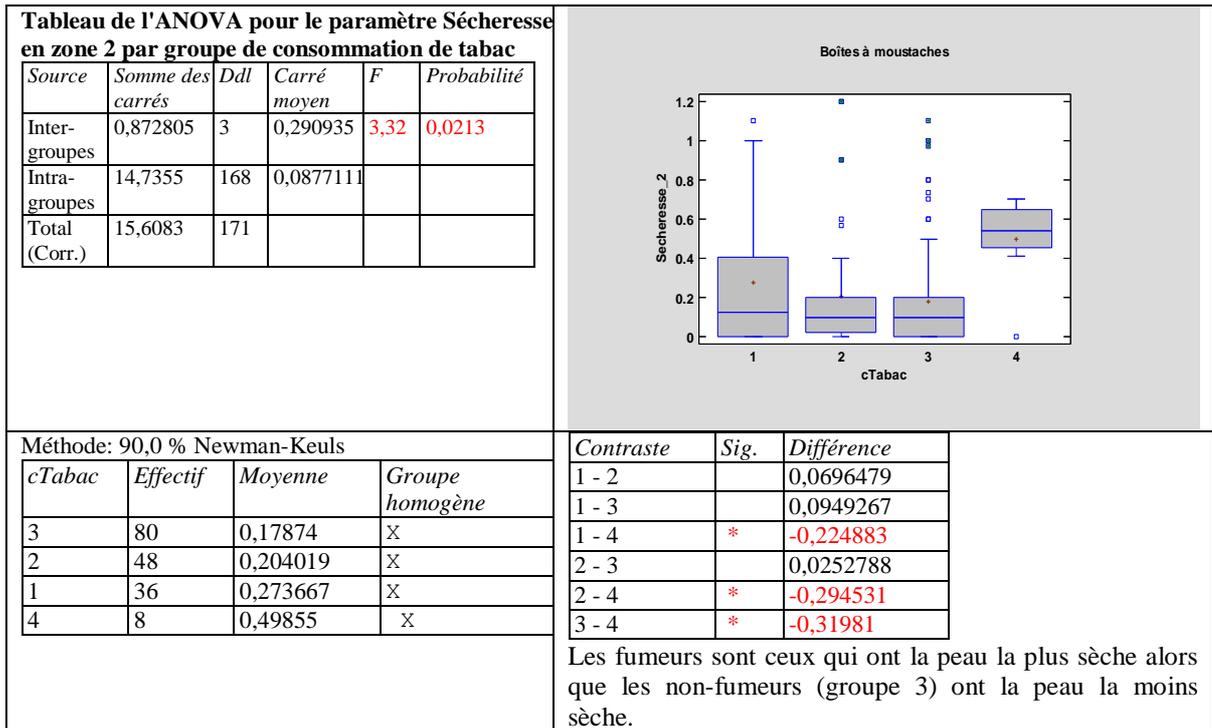


Figure 45 Comparaison de la sécheresse de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes de consommation de tabac

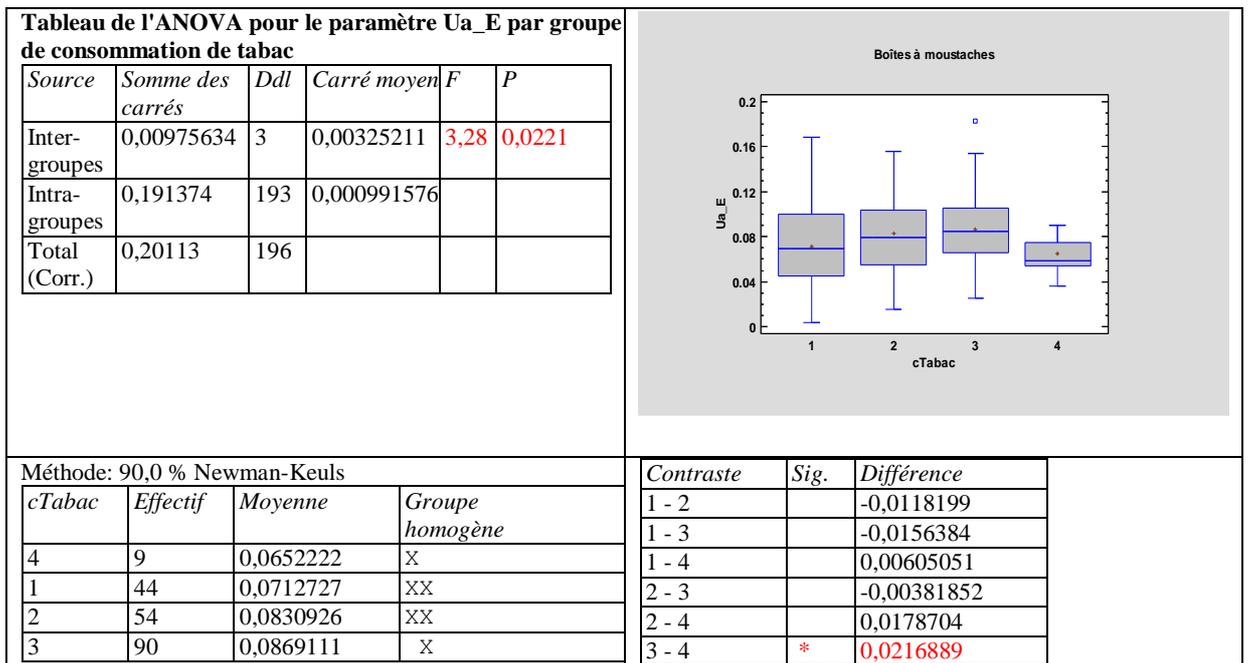


Figure 46 Comparaison d'Ua de la face photo-exposée de l'avant-bras dans les différents groupes de consommation de tabac

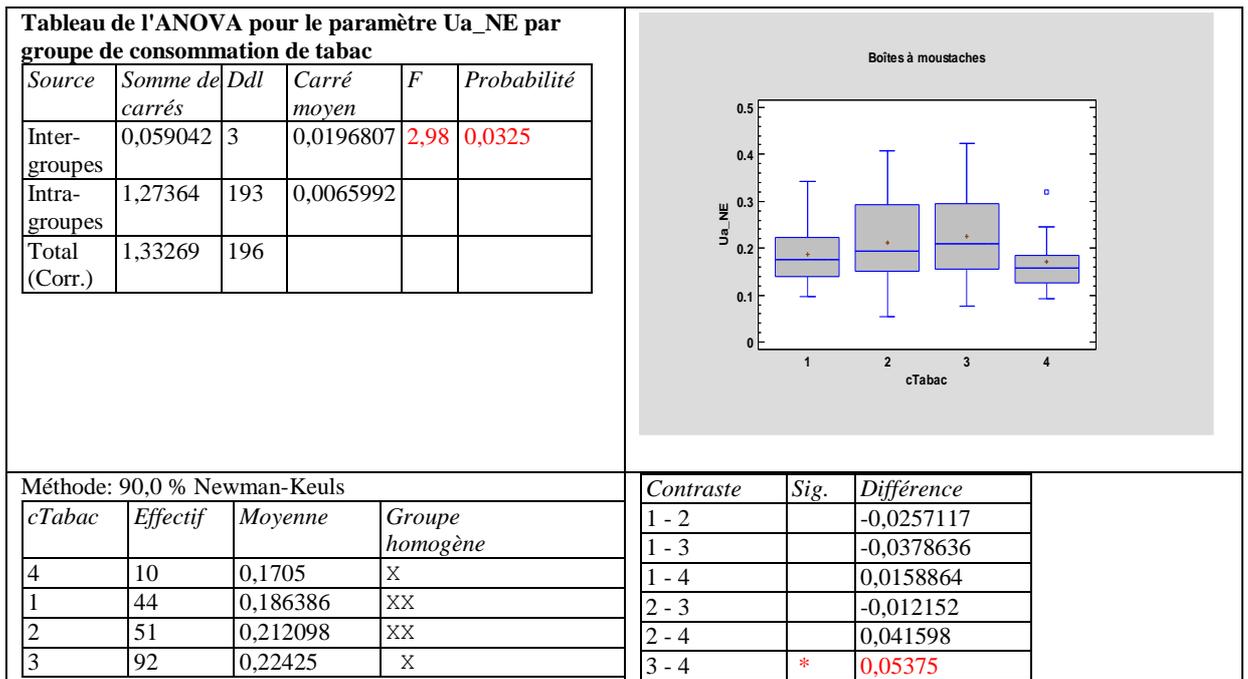


Figure 47 Comparaison d'Ua de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes de consommation de tabac

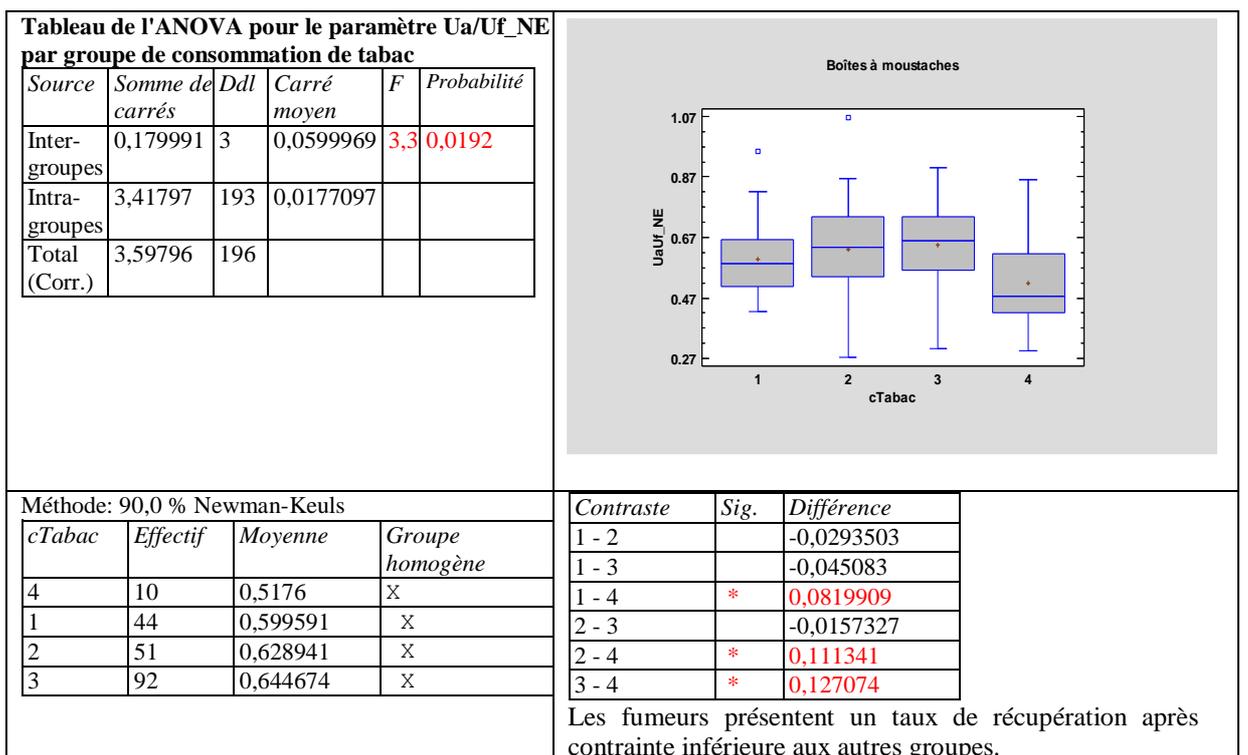


Figure 48 Comparaison d'Ua/Uf de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes de consommation de tabac

En conclusion les fumeurs (groupe 4) présentaient une variabilité de la couleur de la face externe de l'avant-bras et un érythème de la face non photo-exposée du bras supérieurs aux sujets n'ayant jamais fumé (groupe 3). De plus ce groupe présentait une sécheresse de la face non photo-exposée du bras supérieure aux autres groupes.

Différemment de ce que nous aurions pu attendre, les fumeurs présentait des mesures de coloration jaunâtre de la face externe de l'avant-bras et de pigmentation du visage inférieures aux sujets n'ayant jamais fumé. Pour ce qui concerne les propriétés élastiques de la peau les fumeurs présentait une rétraction immédiate et tardive (Ua) et une récupération après contrainte (Ua/Uf) moindre que les sujets n'ayant jamais fumé.

6.3.4.4 Classification selon les habitudes alimentaires

Dans notre étude l'analyse ANOVA a trouvé une influence des habitudes alimentaires sur la coloration jaunâtre de la face interne du bras mesurée par vidéodermatoscopie. Le test de Newman-Keuls a mis en évidence que les groupes 1 et 5 présentait des mesures de coloration jaunâtre supérieures aux groupes 3 et 6 (Figure 49).

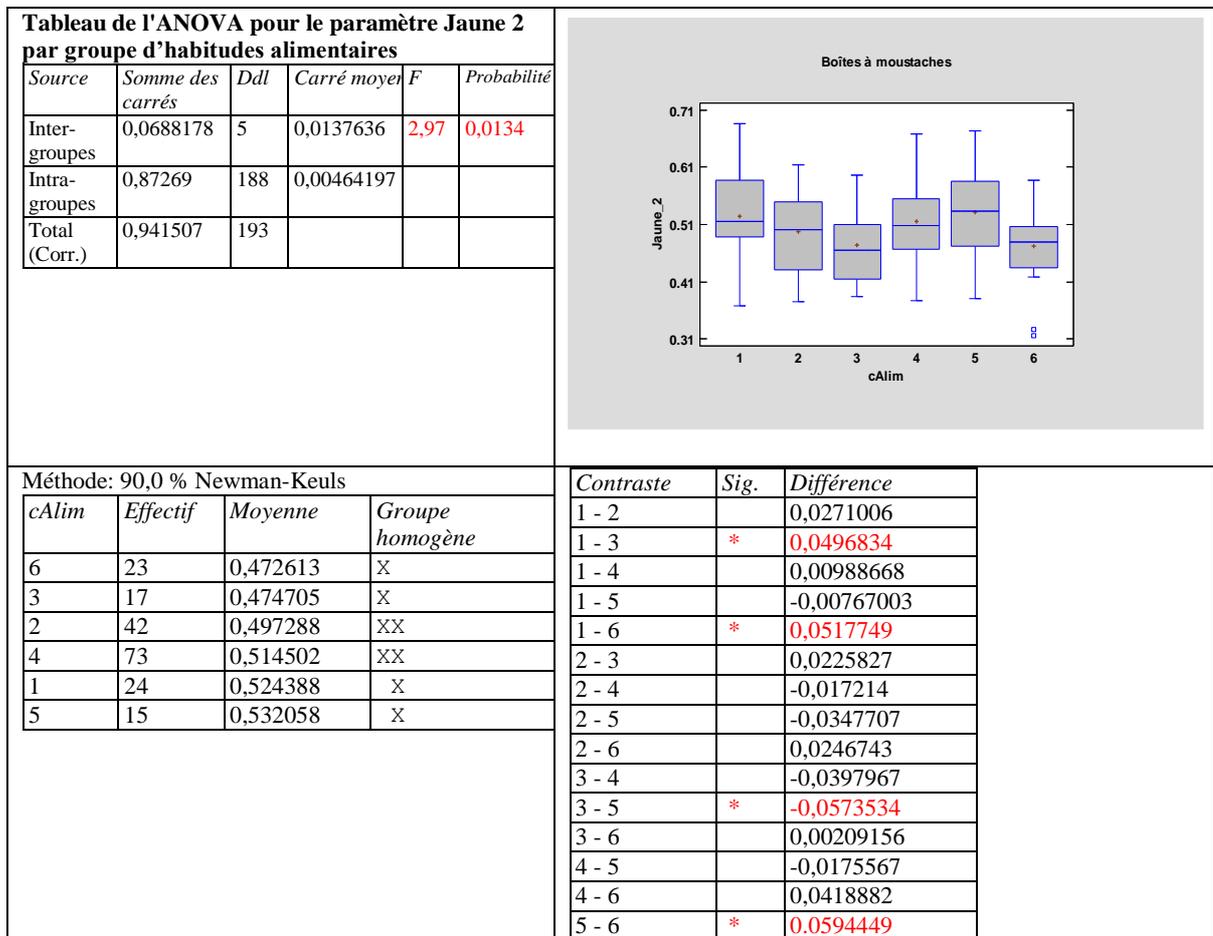


Figure 49 Comparaison de la coloration jaunâtre de la face non photo-exposée du bras dans les différents groupes d'habitudes alimentaires

6.4 Rapport entre activité du système nerveux autonome et vieillissement cutané

6.4.1 Analyse des valeurs du système nerveux autonome

6.4.1.1 Analyse des variables linéaires du système nerveux autonome

Comme indiqué dans l'analyse des valeurs du SNA, les valeurs des variables linéaires du SNA sont très étendues avec quelques valeurs extrêmes. Les données ont été donc étudiées en rangs afin d'éviter l'influence des points extrêmes.

Une analyse sur les rangs (corrélations de Spearman) par enregistrement et par moyenne des trois enregistrements n'a **pas** mis en évidence **de relations statistiquement significatives parmi les valeurs linéaires du SNA** et les valeurs moyennes des scores **SCINEXA** (calculées à partir des scores des trois investigateurs) quel que soit la date de l'enregistrement (Tableau 45). La même analyse effectuée **par sexe** a mis en évidence seulement une faible corrélation entre LF de l'enregistrement 1 et SCINEXA intrinsèque (coefficient de corrélation de Spearman 0,1943 et $p = 0,0481$) chez les femmes.

Tableau 45 Corrélation parmi les variables linéaires du SNA et SCINEXA

	SCINEXA intrinsèque	SCINEXA extrinsèque	SCINEXA global
LF_enr1	0,0243 209 NS	-0,0928 209 NS	-0,0664 209 NS
LF_enr2	-0,0104 209 NS	-0,0846 209 NS	-0,0612 209 NS
LF_enr3	0,0823 194 NS	-0,1079 194 NS	-0,0642 194 NS
Moy LF_enr	0,0153 209 NS	-0,1068 209 NS	-0,0774 209 NS

Corrélation de Spearman, effectif, valeur p ;
Enr. : enregistrement, Moy : moyenne

Tableau 48 Corrélation parmi les variables linéaires du SNA et SCINEXA (suite)

	SCINEXA intrinsèque	SCINEXA extrinsèque	SCINEXA global
HF_enr1	0,0621 209 NS	-0,0964 209 NS	-0,0626 209 NS
HF_enr2	0,0259 209 NS	-0,0881 209 NS	-0,0547 209 NS
HF_enr3	0,1087 194 NS	-0,0463 194 NS	-0,0089 194 NS
Moy HF_enr	0,0632 -209 NS	-0,0888 -209 NS	-0,053 -209 NS
LF/HF_enr1	-0,0564 209 NS	0,0561 209 NS	0,0325 209 NS
LF/HF_enr2	-0,0457 209 NS	0,035 209 NS	0,0153 209 NS
LF/HF_enr3	-0,0794 194 NS	-0,094 194 NS	-0,1004 194 NS
Moy LF/HF_enr	-0,0681 209 NS	0,0129 209 NS	-0,0069 209 NS

Corrélation de Spearman, effectif, valeur p ;
Enr. : enregistrement, Moy : moyenne

6.4.1.2 Analyse des variables non linéaires du système nerveux autonome

Nous avons évalué les variables non linéaires du SNA SD1 et SD2 qui ont été étudiées comme variables continues car elles n'avaient pas des valeurs extrêmes. Le coefficient de corrélation de Pearson par moyenne des trois enregistrements n'a **pas** mis en évidence **de relations statistiquement significatives parmi les valeurs non linéaires du SNA et les valeurs moyennes des scores SCINEXA** (calculées à partir des scores des trois investigateurs) quel que soit la date de l'enregistrement (Tableau 46).

Tableau 46 Corrélation parmi les variables non- linéaires du SNA et SCINEXA

	SCINEXA intrinsèque	SCINEXA extrinsèque	SCINEXA global
SD1	0,0434	-0,0395	-0,0176
	209	209	209
	NS	NS	NS
SD2	-0,0555	-0,1196	-0,1218
	209	209	209
	NS	NS	NS

Coefficients de corrélation de Pearson, effectif , valeur p ;
NS : non significatif

6.4.1.3 Analyse avec SCINEXA en tant que variable discrète

Nous avons **séparé les sujets en deux groupes : 70 plus fortes valeurs de SCINEXA et 70 plus faibles valeurs**. Nous avons ensuite comparé les valeurs du SNA (valeurs de LF, HF, LF/HF, SD1 et SD2 par enregistrement et moyenne des 3 enregistrements) entre les deux groupes à l'aide d'un T de Student sur séries indépendantes (ou Aspin Welch selon variabilité de la couleur des variances). Une **relation entre SD2 élevé et groupe avec SCINEXA extrinsèque élevé** ($p = 0,05$) a été mise en évidence (Figure 50). Une faible relation entre SD2 élevé et SCINEXA global élevé a été aussi trouvée ($p = 0,08$).

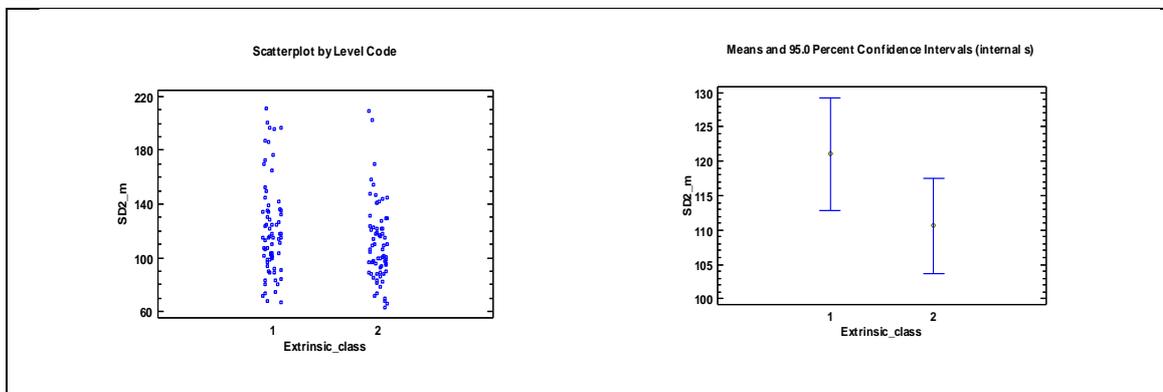


Figure 50 Relation entre SD2 et les deux groupes avec SCINEXA extrinsèque élevé (1) et bas (2).

6.4.1.4 Corrélation entre paramètres VISIA et vidéodermatoscopiques et système nerveux autonome

Les coefficients de corrélations de Pearson entre les paramètres VISIA (moyenne sur les deux côtés) et vidéodermatoscopiques (sur le visage) et l'activité du SNA (premier enregistrement ; variables LF, HF, Ptot, VPC et SD1) n'ont pas montré de corrélation forte ou modérée entre paramètres du vieillissement cutané et SNA (Tableau 47).

Tableau 47 Corrélation parmi les paramètres du VISIA et de vidéodermatoscopie et les scores LF, HF, Ptot, VPC et SD1

	Taches	Pores	Rides	Texture	Porphyries	Taches UV	Pigmentation_3	Rouge_3	Secheresse_3
SD1_Enr1	-0,09 NS	0,00 NS	0,03 NS	0,00 NS	0,05 NS	-0,18 0,02	-0,10 NS	0,13 NS	0,14 NS
VPC_Enr1	-0,06 NS	-0,02 NS	0,07 NS	0,04 NS	0,18 0,02	-0,08 NS	-0,02 NS	0,06 NS	0,04 NS
Ptot_Enr1	-0,06 NS	0,13 NS	0,04 NS	0,10 NS	0,12 NS	-0,19 0,01	-0,14 NS	0,15 NS	0,11 NS
LF_Enr1	-0,07 NS	0,05 NS	0,01 NS	0,00 NS	0,13 NS	-0,06 NS	-0,12 NS	0,09 NS	0,07 NS
HF_Enr1	-0,07 NS	0,03 NS	0,02 NS	-0,04 NS	0,02 NS	-0,11 NS	-0,13 NS	0,11 NS	0,13 NS

Coefficient de corrélation et valeur p du test de significativité de corrélation.
Enr. : enregistrement ; 3 : zone 3 visage ; NS : non significatif

Tableau 47 Corrélation parmi les paramètres de VISIA et de vidéodermatoscopie et les scores LF, HF, Ptot, VPC et SD1 (suite)

	SD1_Enr1	VPC_Enr1	Ptot_Enr1	LF_Enr1	HF_Enr1
Anisotropie_3	-0,04 NS	0,04 NS	-0,025 NS	-0,04 NS	-0,06 NS
Homogeneite_3	-0,04 NS	0,06 NS	-0,075 NS	-0,04 NS	-0,04 NS
Jaune_3	-0,09 NS	-0,02 NS	-0,088 NS	-0,04 NS	-0,02 NS

Coefficient de corrélation et valeur p du test de significativité de corrélation.
Enr. : enregistrement ; 3 : zone 3 visage ; NS : non significatif

6.4.2 Analyse sur la variation des valeurs du système nerveux autonome dans le temps

L'analyse des valeurs des variables linéaires et non linéaires du SNA a montré que plusieurs valeurs sont fortes (avec des valeurs extrêmes), en particulier pour les paramètres linéaires. Ces valeurs ne sont pas liées à un sujet ou un facteur particulier (sexe, enregistrement). Il est en conséquence difficile de les considérer comme aberrantes. Cependant, elles ont un poids important sur les résultats. Pour cette raison et pour utiliser aux mieux l'information des trois enregistrements chronologiques, nous avons effectué une analyse du SNA selon l'évolution des variables du SNA dans les trois premiers enregistrements.

6.4.2.1 Relation entre SCINEXA global, intrinsèque et extrinsèque et activité du système nerveux autonome

Nous avons tout d'abord analysé la corrélation parmi la « pente » des variables LF/HF et TS ainsi que la moyenne des trois premiers enregistrements de ces variables et les scores SCINEXA par coefficient de corrélation de Pearson. La pente et les moyennes des scores du SCINEXA ont montré une corrélation de faible à forte et cette corrélation était significative (Tableau 48). La corrélation entre les différentes variables du SNA et le score SCINEXA global, intrinsèque et extrinsèque calculée par coefficients de corrélations de Pearson était très faible et les valeurs n'ont pas montré de significativité de cette corrélation (Tableau 48).

Tableau 48 Corrélation entre le score SCINEXA et les paramètres du système nerveux autonome

	Pente TS	Pente LF/HF	Moyenne TS	Moyenne LF/HF	SCINEXA Global	SCINEXA Intrinsèque	SCINEXA Extrinsèque
Pente TS	1,00	0,13	-0,58 (<0,01)	-0,01	0,04	0,06	0,02
Pente LF/HF	0,13	1,00	-0,09	0,13 (0,05)	0,01	-0,03	0,02
Moyenne TS	-0,58 (<0,01)	-0,09	1,00	-0,03	-0,10	-0,12	-0,06
Moyenne LF/HF	-0,01	0,13 (0,05)	-0,03	1,00	0,02	-0,07	0,05
SCINEXA Global	0,04	0,01	-0,10	0,02	1,00	0,56 (<0,01)	0,93 (<0,01)
SCINEXA Intrinsèque	0,06	-0,03	-0,12	-0,07	0,56 (<0,01)	1,00	0,22 (<0,01)
SCINEXA Extrinsèque	0,02	0,02	-0,06	0,05	0,93 (<0,01)	0,22	1,00

Corrélation ; (valeur p si significatif)

L'analyse de corrélation de la « pente » de la variable **alpha1** et le score SCINEXA global, intrinsèque et extrinsèque a montré aussi une était très faible corrélation (coefficient de corrélation de Pearson respectivement de 0,06 ; 0,07 et 0,05). Ensuite nous avons effectué une analyse ANOVA pour comparer les scores SCINEXA (calculés comme moyenne des trois investigateurs) dans les trois groupes d'évolution du SNA sur les trois premiers enregistrements (croissant, décroissant et neutre) qui a trouvé une faible relation entre VPC décroissant et SCINEXA intrinsèque élevé ($p = 0,058$). Cette relation n'a pas été confirmée par le test de Newman-Keuls.

6.4.2.2 Relation entre items du SCINEXA et activité du système nerveux autonome

Les scores (0, 1, 2, 3) des différentes items du SCINEXA établis par les trois chercheurs ont été comparés dans les trois groupes d'évolution du SNA (croissant, décroissant et neutre) par Khi2 test. **Une relation statistiquement significative avec plus de deux variables du SNA a été observée pour les items du SCINEXA: sécheresse de la zone photo-exposée des membres supérieurs (y compris les mains) et érythème permanent de toute la surface du corps.** (Tableau 49). Des scores élevés de ces items du SCINEXA étaient en relation avec un SNA décroissant, sauf pour la sécheresse du visage et TS.

Tableau 49 Items du SCINEX en relation avec l'activité du système nerveux autonome

Item SCINEXA		Activité du système nerveux autonome						
		TS	alpha1	LF	HF	LF/HF	Ptot	SD1
Sécheresse (visage)	Investigator1	NS	NS	NS	$p=0,001$	NS	NS	NS
	Investigator2	NS	NS	NS	$p=0,0374$	NS	NS	$p=0,0341$
	Investigator3	$p=0,0075^*$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Sécheresse (zone photo-exposée MS)	Investigator1	NS	NS	NS	$p=0,0001$	NS	$p=0,0044$	NS
	Investigator2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Investigator3	$p=0,014$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Erythème (tout le corps)	Investigator1	NS	NS	NS	$p=0,0335$	NS	NS	NS
	Investigator2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$p=0,044$
	Investigator3	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

MS : membres supérieurs ; NS : non significatif

6.4.2.3 Relation entre paramètres VISIA et vidéodermatoscopie et activité du système nerveux autonome

Les valeurs des paramètres VISIA et vidéodermatoscopie ont été comparées dans les trois groupes du SNA par analyse ANOVA et test de Newman-Keuls. Une **relation** statistiquement significative a été trouvée pour: **texture de la peau, porphyrines, pigmentation du visage, érythème des membres supérieurs et sécheresse de l'avant-bras photo-exposé** (Tableau 50). Dans la plupart de cas, les valeurs de ces paramètres étaient plus élevées dans le groupe avec fonction décroissante du SNA.

Tableau 50 Paramètres du VISIA et de la vidéodermatoscopie qui sont liés à l'activité du système nerveux autonome

	Activité du système nerveux autonome						
	TS	alpha1	LF	HF	LF/HF	Ptot	SD1
VISIA							
Porphyrines	p=0,0355 C<N=D	NS	p=0,0148 C<N=D	p=0,0007* C>D=N	NS	NS	NS
Vidéodermatoscopie							
Pigmentation Z3	NS	p=0,0195* C>D=N	NS	NS	NS	NS	NS
Erythème Z1	NS	p=0,01 C<N=D	NS	NS	NS	NS	NS
Erythème Z2	NS	p=0,0094 C=N<D	NS	NS	NS	NS	NS
Sécheresse Z1	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS=non significatif, Z1: surface photo-exposée de l'avant-bras, Z2: surface photo-protégée du bras, Z3: visage,

Groupes d'activité du système nerveux autonome : C: croissant, N: neutre, D: descendant, Valeur p dérivée de l'Analyse ANOVA (différence inter-groupes).

* La Pigmentation est exprimée par l'angle ITA : des petites valeurs indiquent une peau très pigmentée

6.4.2.4 Relation entre paramètres de cutométrie et activité du système nerveux autonome

Les valeurs des paramètres de cutométrie ont été comparé dans les trois groupes du SNA par analyse ANOVA et test de Newman-Keuls. Une relation statistiquement significative avec certains paramètres du SNA a été trouvée pour: Ur/Ue, Ua/Uf et fatigabilité en zone photo-exposée et Ur, Ua, Ur/Ue en zone non-photo-exposée (Tableau 51). En particulier 1) les valeurs observées pour les paramètres Ur/Ue (taux de déformation immédiate ou élastique) et Ua/Uf (taux de récupération total après contrainte) en zone photo-exposée étaient plus élevées en cas de hausse de la variable HF du SNA et 2) une

croissance de la variable SD1 du SNA entre les trois enregistrements du SNA entraînait des valeurs plus élevées pour la fatigabilité.

Tableau 51 Paramètres de la cutométrie qui sont liés à l'activité du système nerveux autonome

	Activité du système nerveux autonome						
	TS	alpha1	LF	HF	LF/HF	Ptot	SD1
Ur/Ur (E)	NS	NS	NS	p=0,0338 C>N=D	NS	NS	NS
Ua/Uf (E)	NS	NS	NS	p=0,0467 C>D=N	NS	NS	NS
Fatigabilité (E)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p=0,0355 C>N=D

E : zone photo-exposée, NE : zone non photo-exposée
Valeur p dérivée de l'Analyse ANOVA (différence inter-groupes).

6.4.3 Analyse en Composantes Principales

Une analyse en composantes principales sur les variables Taches, Pores, Rides, Texture, Porphyrine, Taches UV (mesures VISIA moyennée sur les 2 cotés), Anisotropie, Homogénéité (Variabilité de la Couleur), Jaune, Pigmentation, Rouge et Sécheresse (mesures vidéodermatoscopiques sur le visage), SD1, alpha1, VPC, Ptot, LF et HF (Mesures du SNA, enregistrement 1) a été effectuée. D'après l'ébouilissement des valeurs propres (graphique présentant la décroissance des valeurs propres) , et pour expliquer au moins 80% de la variance, nous avons décidé de conserver huit axes principaux. L'annexe 4 montre les cercles de corrélations et la répartition des individus sur les différents axes. Les caractéristiques principales des axes sont indiquées dans le Tableau 52. Les axes sont numérotés en ordre d'importance décroissante. L'ACP a montré que les variables du SNA étaient liées entre elles sauf VPC et alpha1 et qu'il existait une relation entre l'érythème et ces variables du SNA.

Tableau 52 Caractéristiques des axes principaux de l'analyse multidimensionnelle

Caractérisation des axes par les variables		
	Positivement	Négativement
Axe 1	Rouge	
	SD1	
	Ptot	Pigmentation
	LF	
	HF	
Axe 2	Taches	Pigmentation
	Pores	Jaune
	Texture	
	Porphyrine	
	Rouge	
Axe 3	Pores	Rouge
	Rides	Sécheresse
	Texture	
	Taches UV	
Axe 4	Rides	
	Homogénéité	Porphyrine
Axe 5	Anisotropie	
	VPC	
Axe 6	Alpha1	Taches
Axe 7	Jaune	
Axe 8	VPC	Anisotropie

Les variables du système nerveux autonome sont indiqués en vert, les paramètres VISIA en bleu, les paramètres de vidéodermatoscopie en rouge.

6.4.4 Classification ascendante hiérarchique

La classification ascendante hiérarchique nous a permis de classifier la population en cinq groupes en fonction des variables considérées pour l'APC (Taches, Pores, Rides, Texture, Porphyrine, Taches UV, Anisotropie, Homogénéité, Jaune, Pigmentation, Rouge et Sécheresse, SD1, alpha1, VPC, Ptot, LF et HF) avec mesures du SNA du premier enregistrement. Les effectifs de chaque groupe sont reportés dans le Tableau 53, tandis que la moyenne des variables dans les cinq groupes est indiquée dans le Tableau 54.

Tableau 53 Nombre de sujets par groupe de caractéristiques du système nerveux autonome, VISIA et vidéodermatoscopie

Effectif des groupes	
Groupe 1	73
Groupe 2	56
Groupe 3	33
Groupe 4	43
Groupe 5	4

Tableau 54 Moyenne des paramètres du VISIA, vidéodermatoscopie et système nerveux autonome dans les cinq groupes

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5
Taches	3,31	3,58	4,34	3,53	3,02
Pores	2,16	2,37	3,57	2,52	2,29
Rides	3,04	2,65	4,52	3,15	2,79
Texture	2,04	2,436	4,58	2,58	2,19
Porphyrine	0,71	1,54	2,71	1,78	1,09
Taches UV	10,43	7,5	9,88	8,67	5,48
Anisotropie	0,23	0,19	0,22	0,21	0,17
Homogénéité	20,63	21,99	21,7	20,37	20,8
Jaune	0,63	0,51	0,55	0,57	0,52
Pigmentation	40,49	29,56	30,3	33,52	21,68
Rouge	0,47	0,66	0,66	0,57	0,74
Sècheresse	1,34	3,04	2,78	2,32	8,93
SD1	17,63	15,84	19,55	35,18	64,88
Alpha1	1,17	1,35	1,23	1,16	0,73
VPC	109,85	76,76	125,21	164	89,5
Ptot	2899,58	3766,5	3699,82	7206,63	6659,42
LF	176,05	201,59	239,94	620,23	596,86
HF	87,46	60,44	85,08	277,14	1033,23

-Le groupe 1 était caractérisé par une forte valeur moyenne de Taches UV, Jaune et Pigmentation et une faible valeur moyenne de Rouge.

-Le groupe 2 possédait la plus haute moyenne pour la variable alpha1 et une faible valeur moyenne de Rides mais restait un groupe assez moyen.

-Le groupe 3 montrait de fortes valeurs pour les variables : Taches, Pores, Texture, Rides et Porphyrine.

-Les individus du groupe 4 étaient ceux qui montraient **les plus fortes valeurs pour les variables VPC, Ptot et LF** ainsi que de fortes valeurs pour les variables HF et SD1.

-Le groupe 5 regroupait les quatre individus montrant **les plus fortes valeurs d'HF**. Il faut remarquer que ce groupe présentait un très faible effectif.

La séparation en cinq groupes au lieu de quatre a permis de séparer les groupes 2 et 3 et ainsi de définir un groupe moyen. Les boîtes à moustaches de chaque variable selon le groupe sont fournies en annexe 5. Nous avons ensuite regardé si le classement proposé avait un lien avec l'âge du panel et la valeur du score SCINEXA (moyenne du score attribué par les trois dermatologues) par analyse ANOVA : cette analyse a trouvé une différence de l'âge et du score SCINEXA entre certains des groupes définis. Cependant, les différences entre groupes n'étaient pas jugées significatives par le test de Newman-Keuls.

Nous avons alors étudié la **notation de chaque item du SCINEXA pour chaque groupe** et nous avons trouvé que les items Laxité, Lentigos actiniques des avant-bras, Pigmentation du corps, Aspect jaunâtre, Pseudocicatrices stellaires, Rides du visage, Elastose actinique, Comédons, Sécheresse, Erythème, KA avaient des valeurs significativement différentes selon le groupe (test de Khi-carré) (annexe 6).

-Dans le groupe 1, nous observions un niveau de Laxité, de Lentigo Actinique sur les avant-bras et de Pigmentation du corps assez élevés et un niveau de Sécheresse plus bas en moyenne que dans les autres groupes.

-Dans le groupe 2, l'Aspect Jaunâtre, les Rides du visage et le niveau d'Elastose Actinique moyens étaient assez bas ; nous observions un niveau de KA élevé dans ce groupe.

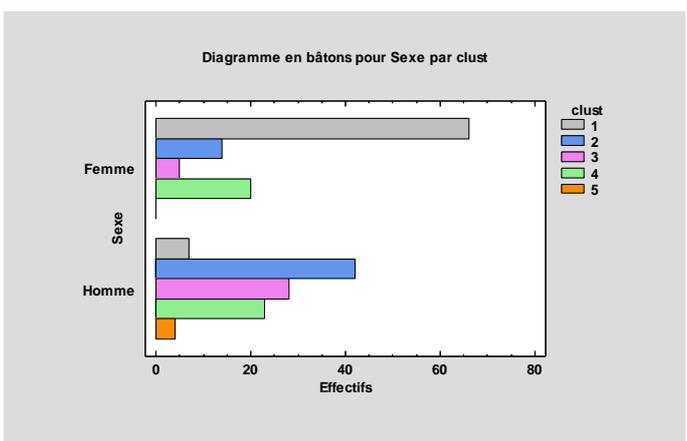
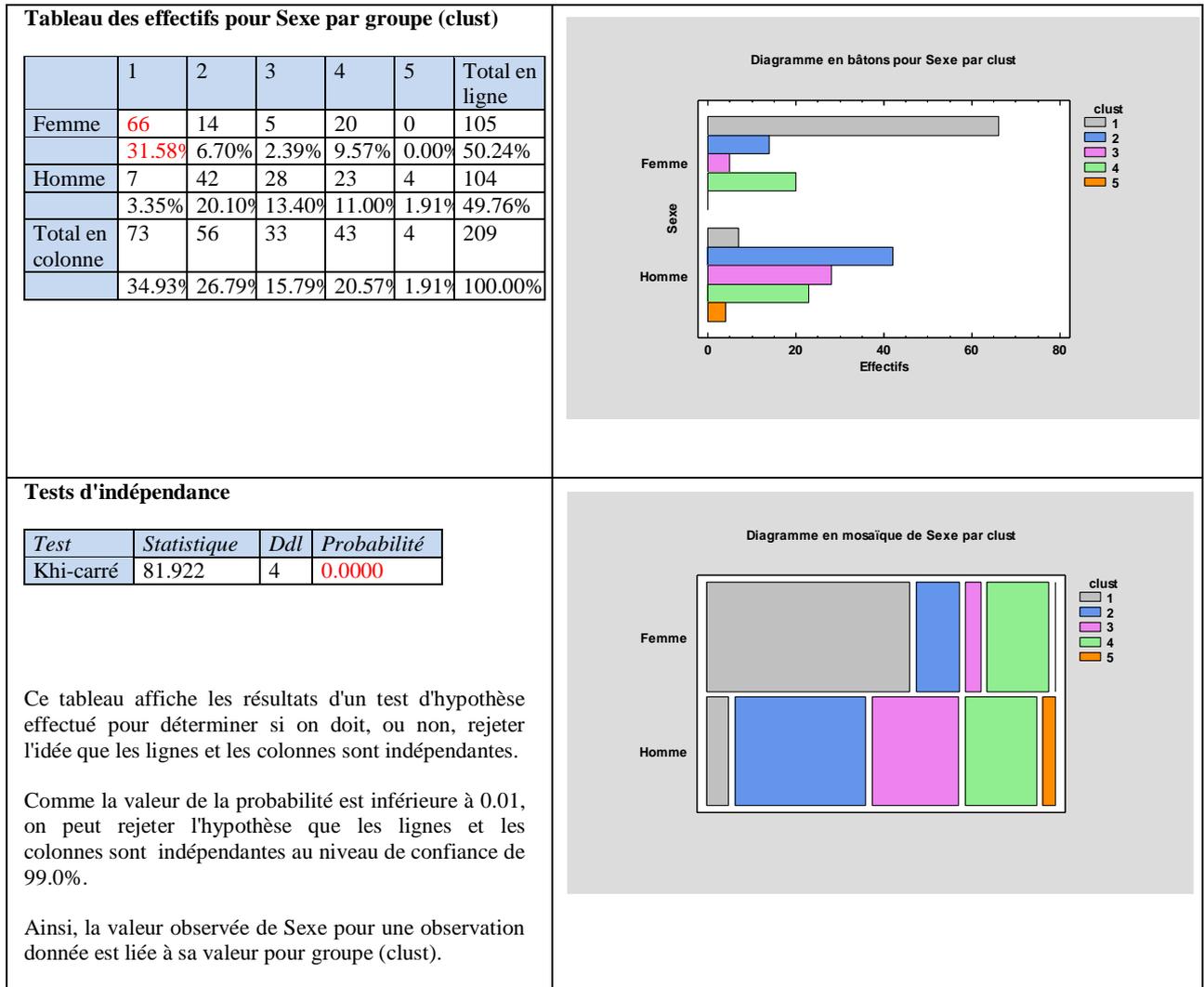
-Le groupe 3 regroupait des sujets possédant un haut niveau de Rides sur le visage, d'Elastose Actinique et le plus haut taux moyen de Comédons. En revanche c'était le groupe qui possédait la valeur moyenne de KA moyenne la plus faible.

-Le groupe 4 présentait une répartition des items du SCINEXA assez moyenne, il se démarquait cependant par une assez forte valeur moyenne de Pigmentation du corps.

-Enfin, les 4 individus du groupe 5 montraient une forte valeur de Laxité, un Aspect jaunâtre élevé et un haut niveau de Kératose Actinique moyen. La valeur moyenne des items Lentigo Actinique, Rides du Visage et Elastose Actinique étaient les plus bas observés. La petite taille de ce groupe nous empêchait de tirer des conclusions sur ces items mais il était intéressant de noter que le groupe montrant les plus hautes valeurs pour HF était celui qui présentait le moins de Rides.

La classification proposée avait aussi un **effet discriminant sur le sexe** des sujets (Tableau 55). Le groupe 1 avait la plus haute proportion des femmes, alors que le groupe 5 n'était constitué que par des hommes.

Tableau 55 Femmes et hommes dans les cinq groupes



DISCUSSION

7 DISCUSSION

Notre étude a évalué le vieillissement cutané d'un groupe de 209 sujets âgés dans la tranche d'âge de 74-81 ans, appartenant à la cohorte PROOF représentative de la population âgée de la ville de Saint-Etienne (France) pour le comparer à leur fonction du SNA. Le **vieillissement cutané** a été évalué par score clinique SCINEXA, par des paramètres cutanés cliniques en complément au SCINEXA, et par des mesures extraites de l'imagerie non invasive (VISIA et vidéodermatoscopie) et de la cutométrie.

Cette étude est la première qui a évalué le vieillissement cutané global par **score SCINEXA** chez une grande population de personnes âgées. Deux petites études ont rapporté un score SCINEXA moyen de 28 (ET 5)⁹⁹ et 27 (ET 7)¹⁰¹ respectivement chez 10 sujets de plus de 65 ans et chez moins de 53 sujets (nombre non précisé dans l'étude) entre 50 et 60 ans. Dans notre étude le score SCINEXA était légèrement inférieur (24,3 ; ET 4,7) (Tableau 24). Nous pensons que cela pourrait être dû à un plus grand nombre de sujets étudiés qui aurait pu réduire la variance de l'échantillon ou au fait que dans notre étude seuls les sujets âgés ont été évalués alors que dans les deux études précédentes les sujets jeunes et âgés avaient été comparés avec une possible surestimation des paramètres de vieillissement chez les sujets âgés. De plus, les études précédentes ont été menées en Italie et en Australie, où l'exposition aux UV aurait pu être plus intense que dans la région française Auvergne-Rhône-Alpes. Dans les deux études précédentes les valeurs des différents items du SCINEXA n'étaient pas détaillées. Dans notre étude les rides profondes et la laxité étaient les signes les plus sévères du vieillissement cutané. Elles sont un objectif de développement majeur de la médecine esthétique¹⁰².

Il est à noter qu'aucune différence statistiquement significative de genre a été trouvée pour le score SCINEXA global, intrinsèque et extrinsèque. Cependant, nous avons pu identifier des différences dans certains items du SCINEXA: l'élastose solaire et la laxité étaient plus sévères chez les femmes alors que les pseudocicatrices et les rides profondes étaient plus sévères chez les hommes. Nous supposons que l'élastose solaire, qui est étroitement liée à l'exposition au soleil¹⁰³, pourrait être favorisée par l'absence de la protection de la barbe sur le visage des femmes. La laxité indique le relâchement cutané vers le bas (visible en regardant par exemple la joue ou la partie interne du bras) ou la perte d'élasticité cutanée (mieux appréciable sur le dos des mains) et sa sévérité plus élevée chez les femmes pourrait être expliquée par la plus forte diminution des fibres élastiques dans le derme au cours du vieillissement par rapport aux hommes¹⁰⁴. La sévérité plus importante

des rides plus profondes chez les hommes par rapport aux femmes a déjà été observée^{105,106} et pourrait être liée à un développement musculaire du visage plus important¹⁰⁷. La distribution des rides profondes était également différente par genre: les femmes avaient plus de rides de la lèvre supérieure ($p < 0,0001$) et cette différence pourrait être liée à la diminution du nombre de glandes sébacées dans la région péribuccale des femmes¹⁰⁸. Bien que les femmes et les hommes ont la même quantité de poils dans cette région¹⁰⁸, nous spéculons que la présence de poils terminaux chez les hommes pourrait protéger contre l'exposition solaire et pourrait contribuer à prévenir les rides dans cette localisation.

En ce qui concerne les paramètres cutanés cliniques en complément au SCINEXA, l'érythrose coli a été trouvée chez plus d'un tiers des sujets, et surtout chez les hommes, ce qui représente le 77% des sujets avec cette condition. Fait intéressant, dans les études épidémiologiques précédentes sur cette condition cutanée, la prévalence était plus élevée chez les femmes¹⁰⁹ et nous supposons qu'elle avait été sous-estimée chez les hommes parce que ces études avaient été conduites sur des données des consultations dermatologiques alors que généralement les hommes cherchent moins de conseils médicaux pour cette condition.

En ce qui concerne les tumeurs bénignes cutanées, les kératoses séborrhéiques et les nævus dermiques et non-dermiques étaient présents dans la plupart des patients (Tableau 25). Cependant, le nombre de nævus par sujet était faible, en accord avec le fait que le nombre de nævus diminue avec l'âge^{110,111}. En ce qui concerne les kératoses séborrhéiques, une étude australienne a révélé une prévalence de 100% chez les sujets âgés de plus de 50 ans¹¹² confirmant une forte prévalence de ces lésions cutanées qui sont une cause fréquente de consultation dermatologique¹¹³. Les angiomes ont également été trouvés chez presque tous les sujets (96%), alors que des études antérieures ont signalé une prévalence variable de 24,2% à 86%¹¹⁴⁻¹¹⁸ chez les personnes âgées. Les acrochordons étaient fréquents (73% des sujets). Les acrochordons ont été identifiés comme un possible signe cutané du syndrome métabolique¹¹⁹. Cependant, nous pensons que ce signe est peu utile chez les sujets âgés où la prévalence d'acrochordons est élevée. Les lentigos actiniques étaient présents chez presque tous les sujets (99%). Schafer et al.¹¹⁰ ont trouvé une prévalence d'environ 80% des lentigos actiniques chez une population allemande de 65-74 ans, de façon similaire à nos données. A l'inverse, les études sur les patients âgés indiens ont trouvé une faible prévalence de lentigos actiniques chez les personnes âgées^{114,116}.

Fait intéressant, 72,2% de nos sujets (87,5% des hommes et 57,1% des femmes) présentait une lésions pré-cancéreuse (AK), différemment d'une étude française précédente effectuée chez des patients hospitalisés dans un Service de Gériatrie de Lille¹²⁰ qui avait trouvé des AK chez seulement un tiers des personnes (âge moyen des patients de 85,4 ans). Deux autres études sur une population néerlandaise¹²¹ et anglaise¹²² âgée de 75-79 ans avaient aussi trouvé une prévalence plus faible des KA: respectivement 70,9% chez les hommes et 32,9% chez les femmes et 50% chez les hommes et 26% chez les femmes. Ces différences pourraient être liées à un niveau de rayonnement UV différent. De plus, notre étude a l'avantage, par rapport aux précédents, d'avoir effectué un examen cutané par trois dermatologues senior ensemble afin d'améliorer la précision du diagnostic des KA, aspect qui pourrait aussi partiellement expliquer notre prévalence plus élevée.

Dans notre cohorte, les cancers malins cutanés ont été trouvés dans 6,7% des patients. Peu d'études ont évalué l'épidémiologie des cancers malins cutanés chez les sujets âgés et la plupart d'entre eux sont basés sur des registres des cancers^{123,124} ou sur des enquêtes sur les patients fréquentant les cliniques de dermatologie^{116,125-128}. Deux études françaises ont évalué la prévalence des cancers cutanés dans les unités gériatriques ou des maisons de retraite^{120,129} et ont trouvé une prévalence similaire des tumeurs cutanées malignes de 4,9%¹²⁰ et 5,6%¹²⁹. Une prévalence plus élevée a été trouvée par une étude néo-zélandaise¹³⁰ effectuée sur des personnes logées dans deux maisons de retraite (CBC chez 14,8% des sujets, CE in situ chez 10,2%, CE invasif chez 8% et MM chez 2,3%) et cette différence pourrait être liée à l'âge plus avancé des patients (âge moyen 87,1 ; ET 5,5 ans) et à la zone géographique différente. Comme dans notre étude, toutes les autres études ont trouvé principalement des carcinomes cutanés.

En ce qui concerne le MM, nous avons trouvé des tumeurs précoces: un MM in situ et un MM à extension superficielle avec index de Breslow de 0,2 mm, de manière similaire à deux autres études françaises où seulement des MM in situ avaient été signalés (l'étude néo-zélandaise¹³⁰ ne spécifiait pas l'épaisseur des MM). Fait intéressant, le SCINEXA global et le SCINEXA extrinsèque des patients atteints de tumeurs malignes cutanées étaient plus élevés que ceux du reste de la cohorte, mais pas le SCINEXA intrinsèque, ce qui suggère une plus grande connexion entre les cancers cutanés des personnes âgées et la photo-exposition plutôt qu'avec le vieillissement intrinsèque.

Une étude basée sur un questionnaire néerlandais a révélé que plus de la moitié des visites à domicile par les dermatologues étaient pour des lésions cutanées malignes ou pré-malignes¹³¹. Notamment, notre étude a montré que l'examen par des médecins qui ne sont

pas des dermatologues ne suffit pas à identifier les cancers cutanés parce que les sujets de notre cohorte sont régulièrement visités par d'autres spécialistes, non dermatologues, pour l'étude PROOF. Le dépistage des personnes âgées par les dermatologues pourrait alors permettre une détection précoce des tumeurs cutanées qui augmentent d'incidence avec l'âge. Ceci est particulièrement important pour les hommes âgés qui sont à risque élevé de MM¹³²⁻¹³⁴ (comme également montré par notre étude qui a trouvé deux MM chez deux hommes) et sont peu susceptibles de pratiquer l'auto-examen et de répondre aux campagnes de promotion de la santé¹³⁴.

L'analyse des **mesures VISIA et de la cutométrie** a montré que les femmes avaient une peau globalement moins vieillie que les hommes, alors que cette différence de genre du vieillissement global n'apparaît pas dans l'étude du SCINEXA. La vidéodermatoscopie et la cutométrie ont permis de comparer directement la peau photo-exposée et photo-protégée des membres supérieurs et un lien entre l'exposition au soleil et vieillissement de la peau est apparu: la peau en zone photo-exposée présentait plus d'altération des paramètres de vidéodermatoscopie et était globalement moins élastique que la peau en zone photo-protégée.

Notre étude n'a pas pu démontrer une relation entre une diminution de la fonction SNA et un vieillissement cutané plus sévère évalué par score SCINEXA global, extrinsèque ou intrinsèque. Cependant, certains paramètres du vieillissement cutané cliniques (items du SCINEXA), vidéodermatoscopiques, de VISIA et de cutométrie étaient associés à une diminution de la fonction du SNA dans le temps. Il est difficile d'évaluer si ces associations sont vraies ou dépendent simplement d'associations aléatoires trouvées à l'analyse de nombreuses données. En fait, ces associations ne concernaient pas toutes les variables exprimant la fonction SNA et, pour ce qui concerne les items de SCINEXA, l'association avec le SNA variait en fonction du score des trois investigateurs.

Tout d'abord nous avons effectué une analyse de corrélation parmi les valeurs ponctuelles du SNA (par enregistrement et comme moyenne des trois enregistrements) et les différents paramètres du vieillissement cutané (score SCINEXA et paramètres de VISIA et vidéodermatoscopie) qui n'a pas trouvé de corrélation. Nous avons ensuite effectué une analyse sur les sujets séparés en deux groupes (70 plus fortes valeurs de SCINEXA et 70 plus faibles valeurs) qui a mis en évidence une relation entre SD2 élevé et groupe avec SCINEXA extrinsèque élevé par Student test (Figure 50). Cependant la valeur de p était à la limite de la significativité (p = 0,05) et une relation significative avec

d'autres variables du SNA et d'autres score SCINEXA (global et intrinsèque) n'a pas été démontrée.

Dans un deuxième temps nous avons effectué une analyse sur la **variation du SNA dans le temps**. En effet il était difficile de synthétiser une information sur le SNA à partir de différents enregistrements chronologiques car il était difficile d'établir quel enregistrement était le plus pertinent par rapport aux autres paramètres de vieillissement cutané. Pour cette raison nous avons calculé les moyennes des différents enregistrements dans le temps et aussi la « pente » des variables du SNA selon les différents enregistrements dans le temps et nous avons établis des groupes de sujets en fonction de leur évolution du SNA. Les **trois premiers enregistrements de la fonction du SNA** ont été utilisés pour l'étude. Le quatrième enregistrement n'a pas pu être retenu car une partie des enregistrements 4 a été effectuée avec une machine différente des trois enregistrements précédents avec des données non comparables.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation parmi la **pente des variables du SNA** et les scores SCINEXA (Tableau 48). L'analyse sur les trois groupes **d'évolution de l'activité du SNA dans le temps (croissante, décroissante et neutre)** n'a pas montré de relation avec les scores SCINEXA (calculés comme moyenne des trois investigateurs) non plus, mais a mis en évidence des relations avec certains items du SCINEXA et avec certains paramètres de VISIA, vidéodermatoscopie et cutométrie.

En ce qui concerne les **items du SCINEXA**, ceux qui semblait plus pertinent était la **sécheresse du visage** parce qu'elle était liée à une variable du SNA à l'évaluation par plus d'un investigateur (Tableau 49). Cet élément était lié à HF décroissante, altération de l'activité du SNA parasympathique qui pourrait être associée à une réduction de la production des glandes sudoripares et à la vasodilatation avec une sécheresse cutanée conséquente¹⁶. La composante parasympathique dans l'innervation cutanée n'est pas bien connue, mais des études d'immunohistochimie suggèrent fortement la présence de fibres parasympathiques dans le derme et notamment autour des vaisseaux sanguins cutanés¹⁷.

La sécheresse a également été évaluée par **vidéodermatoscopie**. Une relation entre **sécheresse** du visage et diminution de la fonction du SNA n'a pas pu être confirmée par analyse sur les trois groupes d'évolution du SNA dans le temps (croissant, décroissant et neutre), mais a pu être trouvée par une l'analyse de classification ascendante hiérarchique qui a montré les valeurs plus élevées de sécheresse chez les sujets avec les valeurs plus élevées d'HF et SD1 (groupe 5, Tableau 52).

En ce qui concerne les items du VISIA, nous avons constaté une relation entre les **porphyrines du visage** et plusieurs paramètres du SNA (Tableau 50). Les porphyrines indiquent la présence d'hémoglobine dans la peau et des valeurs plus élevées pourraient indiquer un dysfonctionnement de la régulation du flux sanguin qui pourrait être liée à un déséquilibre entre l'activité sympathique et parasympathique. De manière intéressante dans notre étude les porphyrines étaient liées à une diminution de la fonction de l'activité sympathique (LF) qui est responsable de la vasoconstriction et une augmentation à la fonction parasympathique (HF) qui pourrait être impliquée dans la vasodilatation cutanée¹⁷. De plus, cette relation pourrait être expliquée par plusieurs études qui ont montré une altération du flux sanguin cutané dans la régulation du SNA des personnes âgées en particulier en réponse à des changements de température^{20,28,135}. Fait intéressant, nous avons aussi trouvé une relation entre érythème évalué par vidéodermatoscopie et SCINEXA et dysfonctionnement du SNA, mais dans ce cas l'érythème ne concernait pas le visage. De plus, il faut remarquer que nous avons aussi trouvé une faible relation entre la sévérité des télangiectasies du visage (item du SCINEXA) et une diminution de TS ($p = 0,078$, $p = 0,11$ et $p = 0,074$ pour les valeurs des télangiectasies données respectivement par le premier, deuxième et troisième investigateur) et LF ($p = 0,07$ et $p = 0,06$ pour les valeurs des télangiectasies données respectivement par le premier et deuxième investigateur). Une analyse en composantes principales a aussi mis en évidence une relation entre **érythème** mesuré par vidéodermatoscopie et variables SD1, Ptot, LF et HF du SNA (analyse effectuée sur les mesures du SNA de l'enregistrement 1, Tableau 52).

De manière intéressante, la **cutométrie** nous a montré que l'activité croissante du SNA était en relation avec une meilleure rétraction de la peau après étirement. En particulier, une amélioration de la fonction parasympathique du SNA (HF croissant) était en relation avec des valeurs plus élevées d' U_a/U_f et d' U_r/U_e en zone photo-exposée indiquant respectivement une meilleure rétractation totale et une meilleure rétraction élastique par rapport à la déformation élastique. Dans la littérature il est rapporté que les paramètres d'élasticité diminuent pour l'ensemble de la peau en fonction de l'âge, soit dans la composante de déformation (U_e), soit dans la composante de rétraction (U_r , U_a/U_f)¹³⁶ et qu'ils sont liés à la sévérité des rides¹³⁶. Nos résultats pourraient ainsi être en faveur d'une meilleure rétraction de la peau chez les sujets ayant une bonne fonction du SNA à cause des meilleures propriétés biomécaniques de leur peau. Cependant, les mesures prises en zone photo-protégée nous n'ont pas permis de confirmer ces résultats (Tableau 51).

Différemment de ce que nous aurions attendu, la cutométrie nous a montré que la réduction de l'activité du SNA (SD1 décroissant) était en relation avec des valeurs moins élevées de fatigabilité (r_4 , déformation résiduelle de la peau après trois dépressions ; mesures effectuées en zone photo-exposée), valeur qui est connue pour augmenter avec l'âge¹³⁷. Il faut remarquer que les paramètres de cutométrie peuvent être influencés par des facteurs externes, y compris la manipulation de l'instrument et la teneur en humidité¹³⁸. Pour limiter ces variations dans notre étude les mesures ont été acquises toujours par le même opérateur et nous avons considéré les rapports entre les différents paramètres car les rapports sont moins dépendants de l'amplitude maximale de la courbe qui est plus sujette à des variations externes.

Par cutométrie il est aussi possible d'évaluer et différencier les propriétés élastiques (déformation et rétraction immédiate) et viscoélastiques (déformation et rétraction tardive) de la peau. Les deux composantes s'altèrent avec l'âge : l'élasticité diminue avec l'augmentation de la rigidité de la peau pour une diminution de l'allongement des fibres élastiques et du collagène^{136,139} tandis que la capacité viscoélastique diminue avec la diminution de la composante plus fluide du derme (les glycosaminoglycanes de la matrice dermique)^{139,140}. Notre étude a pu mettre en évidence une altération de l'élasticité cutanée (U_a/U_f , U_r/U_e) en zone photo-exposée chez les patients ayant une réduction de l'activité du SNA, mais pas d'altération des propriétés viscoélastiques (U_v , U_v/U_e).

Concernant le rapport entre rides et SNA, le plissement réversible de la peau en réponse à l'immersion dans l'eau est un indicateur connu de la fonction du SNA des membres parce qu'il est causé par une vasoconstriction induite par le SNA au niveau des pulpes avec une perte de volume conséquente^{141,142} et il a été formulé l'hypothèse qu'une altération du SNA pourrait également produire un plissement permanent de la peau indépendamment de l'immersion dans l'eau¹². Malheureusement, notre étude n'a trouvé aucune association entre les rides profondes ou superficielles et le SNA.

Notre étude a enregistré les habitudes d'exposition solaire, sportives, tabagiques et alimentaires de nos sujets au moyen d'un questionnaire pour évaluer leur éventuelle influence sur le vieillissement cutané. Nous n'avons pas trouvé d'influence générale des habitudes de vie sur les scores SCINEXA. Cependant, une analyse par question individuelle du questionnaire a mis en évidence une relation entre SCINEXA et protection solaire. De manière apparemment paradoxale nous avons observé que les sujets qui utilisaient un écran solaire SPF 50+ avaient un score SCINEXA global et extrinsèque moyen plus élevé que les sujets qui n'utilisaient pas de crème solaire. En réalité les

personnes qui se protégeaient le plus étaient celles avec la peau plus sensible au soleil et un phototype plus bas par rapport aux sujets qui n'utilisaient pas de protection solaire. Ces sujets avaient ainsi effectivement besoin de plus de protection solaire et probablement ils avaient une peau plus abîmée par les rayonnements UV en raison de leur haute sensibilité au soleil. De manière surprenante nous avons aussi trouvé une relation entre consommation de laitages et SCINEXA global et extrinsèque et consommation de viandes blanches et SCINEXA intrinsèque. Le rapport entre habitudes alimentaires et vieillissement cutané reste controversé¹⁴³. La glycation et l'oxydation sont les phénomènes liés à l'alimentation qui ont été les plus étudiés. La glycation se produit lorsqu'une molécule de sucre telle que le glucose ou le fructose se lie de façon covalente avec une protéine ou un lipide. La glycation est un phénomène irréversible qui intéresse l'élastine et le collagène de la peau et des vaisseaux sanguins avec une augmentation de leur rigidité. De plus les produits de glycation stimulent l'inflammation. Des aliments riches en produits de glycation sont les viandes grillées, ce qui pourrait en partie expliquer la relation que nous avons trouvée entre consommation de viandes blanches et SCINEXA intrinsèque. De plus il a été démontré que la consommation de viande est associée à une longueur réduite des télomères des leucocytes circulants qui sont un marqueur de vieillissement cellulaire¹⁴⁴. L'oxydation se produit par l'action des photons des rayonnements UV du soleil qui atteignent la peau, ce qui conduit à la production d'espèces réactives de l'oxygène. Ces réactifs doivent être neutralisés par don d'un électron afin d'empêcher l'altération cutanée. Les principaux anti-oxydants cutanés sont les vitamines A, C, D, E, mais notre étude n'a pas démontré de relation parmi la consommation d'aliments contenant ces vitamines et une baisse du SCINEXA. Pour ce qui concerne les laitages une possible relation avec les rides avait été mise en évidence dans le passé¹⁴⁵.

Pour ce qui concerne les paramètres de VISIA, vidéodermatoscopie et cutométrie, l'altération de la texture et le niveau de porphyrines étaient influencés par les coups de soleil sévères avant 10 ans tandis que la formation des hyperchromies visibles aux UV et la pigmentation des membres supérieurs étaient liées à l'exposition aux cabines solaires. Il faut observer que les groupes des sujets ayant eu des coups de soleil sévères avant 10 ans et ayant fait des cabines solaires étaient peu nombreux (respectivement 11 et 9 sujets) et que le dernier groupe présentait aussi une plus faible fonction du SNA (LF, HF et LF/HF). Les individus moins sportifs avaient une coloration jaunâtre de la face externe des membres supérieurs moindre que les plus sportifs. Il est connu que l'activité physique améliore la fonction du SNA¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ mais la coloration jaunâtre nous paraît plutôt liée à une

possible exposition solaire plus importante chez les sujets pratiquant plus d'activité physique que à une éventuelle altération de la fonction du SNA.

Les fumeurs actifs présentaient une variabilité de la couleur (face externe de l'avant-bras), un érythème, une sécheresse (face non photo-exposée du bras) et des propriétés élastiques cutanées supérieures aux sujets n'ayant jamais fumé. Il est connu que le tabac altère la fonction du SNA¹⁴⁹ comme démontré par notre étude où les fumeurs actifs présentaient des valeurs de LF et LF/HF plus faibles que les autres. D'autre part le rapport entre tabac et vieillissement cutané est connu, et les études précédentes ont mis en évidence une relation entre tabagisme et teleangectasies^{103,150}, rides^{151,152} et altération de la pigmentation⁶⁶ et de la texture cutanée⁸³.

Pour ce qui concerne le genre, les femmes présentaient une activité du SNA plus faible que les hommes comme déjà décrit dans la littérature¹⁵³. Cependant cet aspect n'influaient pas sur leur vieillissement cutané global (score SCINEXA) qui n'était pas plus important que chez les hommes.

Bien que cette étude est la première à examiner la relation entre les SNA et le vieillissement de la peau, une connexion entre SNA et vieillissement pouvait être facilement prévue parce que la fonction du SNA est le marqueur le plus puissant du vieillissement global dans l'étude de Framingham^{1, 2}. Différentes hypothèses pourraient expliquer l'écart entre nos résultats et les résultats attendus. Tout d'abord, le SNA pourrait jouer un rôle dans le vieillissement intrinsèque de la peau, mais cette composante pourrait être minime par rapport à celle induite par des facteurs externes, en particulier l'exposition au soleil. La peau serait ainsi en grande partie indépendante du vieillissement global de l'organisme qui est lié à l'action du SNA et aux événements cardiaques et cérébrovasculaires^{1,2}. La régulation fine de la partie parasympathique du SNA est celle qui s'altère le plus avec l'âge^{154,155}, mais dans la peau l'innervation du SNA est plutôt orthosympathique et le rôle du parasympathique dans l'innervation cutanée n'est pas encore complètement connu¹⁷. Deuxièmement, le vieillissement intrinsèque pourrait être difficile à mesurer. Dans notre étude, il a été estimé par le score SCINEXA intrinsèque et par les paramètres vidéodermatoscopiques évalués sur la surface photo-protégée du bras. Le score SCINEXA intrinsèque se base sur l'évaluation des cinq signes cutanés (Caractère inégal de la pigmentation, Ridules, Laxité, Lipoatrophie et Tumeurs cutanées bénignes) qui pourraient être aussi influencés par des facteurs externes comme l'exposition au soleil. Les facteurs génétiques indépendants du SNA qui classiquement déterminent le vieillissement intrinsèque pourraient également entraver l'identification de la composante du

vieillesse cutané intrinsèque liée au SNA. En troisième lieu, le score SCINEXA pourrait être insuffisant pour évaluer une population âgée. Bien que le score SCINEXA soit la référence pour l'évaluation du vieillissement global et il soit capable de différencier entre vieillissement photo-induit et induit par l'âge, il n'est pas très puissant pour distinguer de petites différences parmi les sujets du même âge comme montré par notre étude qui a trouvé de petits écart-types et en particulier pour le SCINEXA intrinsèque. De plus malgré le fait que le score SCINEXA global, intrinsèque et extrinsèque ne présentait pas de différence inter-investigateur, cette différence a été mise en évidence pour la plupart des items individuels du SCINEXA soulignant une difficulté de notation objective. Enfin il a été montré que l'activation sympathique ne touche pas uniformément l'ensemble du système cardiovasculaire¹³⁵ et il est possible que l'altération de la fonction du SNA influence moins la peau qu'autres organes. A cet effet, il pourrait être intéressant de comparer les mesures globales de l'activité du SNA avec des mesures de microneurographie qui enregistrent sélectivement l'activité électrique efférente des fibres nerveuses sympathiques périphériques postganglionnaires au niveau cutané²⁰.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

8 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En conclusion, notre étude a montré que le vieillissement de la peau semble indépendant de l'activité du SNA et du vieillissement global de l'organisme. Fait intéressant, nous avons trouvé une relation entre certains éléments du vieillissement cutané et des variables du SNA. En particulier, nous avons trouvé une relation possible entre une diminution de l'activité sympathique du SNA et la vasodilatation des capillaires cutanés avec érythème conséquent. Ces observations doivent être explorées par d'autres études évaluant les mêmes éléments de vieillissement avec différents scores cliniques et dispositifs et dans différentes populations.

Des analyses histologiques pourront être effectuées sur des échantillons cutanés qui ont été collectés pendant l'étude. L'objectif de l'analyse histologique pourrait être de quantifier l'innervation autonome de la peau. A cet effet, nous pourrions évaluer les glandes sudoripares qui ont une innervation autonome. La quantification des fibres nerveuses sudomotrices est techniquement difficile en raison de la structure tridimensionnelle complexe des glandes sudoripares²⁵, mais une technique automatisée et une technique stéréologique ont été récemment proposées pour la quantification des fibres nerveuses sudomotrices¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. De plus une analyse ultérieure du questionnaire sur les habitudes de vie pourrait nous permettre d'étudier les liens entre chaque question du questionnaire et les mesures de SNA, VISIA et vidéodermatoscopie et chaque item qui compose le score SCINEXA. En prospective il serait intéressant d'utiliser les données du SNA de l'enregistrement 4 qui sont les plus récentes, après leur élaboration pour éliminer les différences liées à l'utilisation de deux machines d'enregistrement ECG Holter différentes. L'analyse de la pente du SNA pourrait être effectuée de nouveau en prenant en compte le temps réel entre chaque enregistrement. Le développement d'un logiciel (SkinFlowScan 2014, OrionTechnoLab, Orion concept, Tours, France) pour l'analyse automatique du débit capillaire sur vidéos de microscopie confocale par réflectance in vivo nous pourra aussi aider à mesurer le flux sanguin périphérique sur des vidéos que nous avons acquis au niveau des espaces interdigitaux au moment de l'examen cutané. Ce débit capillaire pourrait ainsi nous donner une mesure de la microcirculation cutanée et la comparer à la fonction du SNA.

Cette étude est la première qui a évalué le vieillissement cutané global chez une grande population de personnes âgées. Les données sur le vieillissement cutané pourraient être utiles en tant que référence pour d'autres études épidémiologiques sur le vieillissement

cutané dans différents groupes d'âge ou dans des populations du même âge et d'autres zones géographiques. Enfin notre étude met en évidence l'utilité d'un dépistage systématique des sujets plus âgés par des dermatologues afin de faire un diagnostic précoce de cancers malins cutanés.

ANNEXES

9 ANNEXES

9.1 Annexe 1 « Mesure de l'activité du système nerveux autonome par l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque »

De nombreuses méthodes permettent d'évaluer l'activité du système nerveux autonome (SNA) chez l'humain. Hormis la microneurographie qui est une méthode directe de mesure de la fréquence des potentiels d'action de fibres nerveuses orthosympathiques périphériques, les méthodes utilisées sont toutes indirectes. Elles reposent sur les dosages des neurotransmetteurs ou bien sur l'évaluation des réponses fonctionnelles d'organes cibles.

Une des méthodes la plus utilisée est l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque, c'est-à-dire de l'intervalle RR de l'électrocardiogramme sur enregistrement de 24 heures¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Des algorithmes spécifiques permettent sur le signal de l'électrocardiogramme de repérer chaque pic R et de rechercher un maximum, permettant d'obtenir l'intervalle RR battement par battement. L'analyse spectrale de la variabilité RR par la transformée de Fourier met en évidence des pics caractéristiques permettant de calculer des indices représentatifs de l'activité du système nerveux autonome. Ces indices sont les Hautes Fréquences (HF, 0,15–0,40 Hz) caractérisant l'activité parasympathique, les Basses Fréquences (LF, 0,04–0,15 Hz) donnant une estimation des activités orthosympathique et parasympathique, et le rapport LF/HF décrivant la balance sympathico-vagale.

En effet, Joseph Fourier a démontré en 1807 que tout signal périodique peut être décomposé en une somme d'oscillations simples de différentes fréquences dites « sinusoïdes ». Ainsi, la transformée mathématique de Fourier permet de décomposer une fonction selon les fréquences qu'elle contient. La transformée de Fourier d'une suite de valeurs dépendant du temps (exprimé en seconde), donnera une autre suite de nombres dépendant de la fréquence, exprimée en Hertz (Hz). Cette suite est représentée sous forme d'un spectre sur lequel est tracée la puissance du signal en fonction des fréquences (Figure 1).

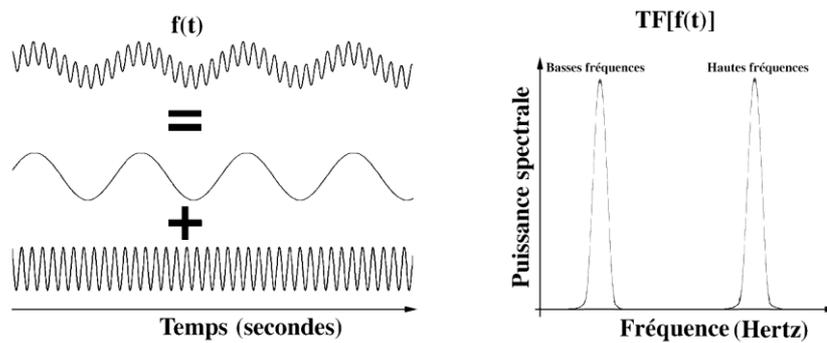


Figure 1. Exemple de décomposition d'une fonction simple $f(t)$ en somme de sinusoïdes et représentation spectrale de sa transformée de Fourier $F[f(t)]$.

Globalement, les variations rapides de la variabilité RR (HF) représentent l'activité parasympathique, en raison de la demi-vie courte de l'acétylcholine, qui peut déterminer un freinage, et donc un allongement du RR, différent pour chaque battement; en revanche l'activité orthosympathique se traduira par des variations plus lentes des RR (LF), en raison de la demi-vie plus longue de la noradrénaline.

Le pic HF est utilisé pour estimer l'activité parasympathique d'un sujet, vérifier l'intégrité du contrôle vagal, ou encore de détecter une possible dysfonction. Le pic de basse fréquence (LF) semble être la résultante des activités orthosympathiques et parasympathiques, mais son augmentation est généralement interprétée comme une activation du système orthosympathique.

La Puissance spectrale totale (Ptot) représente la puissance spectrale totale de l'enregistrement et constitue un indice du tonus de l'activité globale du système nerveux autonome. Le système parasympathique permet une régulation très fine de la régulation de la fréquence cardiaque et c'est pour cela que les HF sont considérés comme le paramètre le plus important pour l'évaluation d'une bonne activité du SNA.

Des autres mesures peuvent être calculées à partir de l'ECG Holter par méthode non linéaire¹⁶²:

- Alpha1, alpha 2 et variabilité à court (SD1) et long (SD2) terme, représentant des indices de mortalité
- Turbulence pente (TS, Turbulence Slope), autre index de mortalité représentant la fluctuation de la longueur des cycles en rythme sinusal après une extrasystole ventriculaire¹⁶³

Alpha1 et alpha2 sont des indices de fractalité du signal RR, respectivement à court terme (4-11 battements) et long terme (>11 battements)¹⁶². Les valeurs normales sont autour de 1. Alpha proche de 1,0 indique un système plus complexe (non linéaire). Plus

les valeurs s'écartent de 1, plus le sujet a une perte de complexité de son système. Si $\alpha = 0,5$: régulation purement aléatoire (les valeurs entre battements ne sont absolument pas corrélées entre eux), si $\alpha = 1,5$: régulation périodique, le signal ressemble à la marche aléatoire (mouvement brownien); si $0,5 < \alpha < 1$, il existe des corrélations positives ; si α atteint des valeurs supérieures à 1,0 le système a tendance à être moins complexe et moins linéaire¹⁶². SD représente l'écart-type (Standard Deviation) des intervalles RR.

Nous avons aussi évalué les extrasystoles ventriculaires (VPC, Ventricular Premature Complexes) pour l'analyse de turbulence. VPC indique le nombre d'extrasystoles sur lequel les mesures ont été réalisées. Normalement pour que la mesure soit valide, il en faudrait au moins une dizaine. Les VPC sont des impulsions ectopiques provenant d'une zone distale du système His-Purkinje et représentent les arythmies ventriculaires les plus communes. Elles sont associées à un risque accru de décès¹⁶⁴. Les VPC chez les personnes normales sont suivis par les oscillations courtes (de l'ordre de millisecondes) de la fréquence cardiaque composées par une accélération rapide du rythme suivie par une diminution graduelle de la fréquence jusqu'aux valeurs de base. TS représente la pente positive maximale de la droite de régression calculée sur cinq intervalles RR consécutifs parmi les 25 intervalles après VPC. La TS est ainsi une mesure de la réactivité du SNA en réponse à une extra-systole. Plus TS est grand, meilleure est la réactivité autonome du sujet.

9.2 Annexe 2 « Score SCINEXA »

SCINEXA INTRINSEQUE					
Pigmentation	caractère inégal de la pigmentation de la face interne des membres supérieurs	NON : 0		OUI : 3	
Ridules	ridules de la face interne des bras	0	1	2	3
Laxité	visage, dos de mains, bras	0	1	2	3
Lipoatrophie	dos des mains	0	1	2	3
Tumeurs cutanées bénignes	kératoses séborrhéiques	NON : 0		OUI : 3	
SCINEXA EXTRINSEQUE					
Lentigo actinique	épaules	0	1	2	3
Lentigo actinique	avant-bras et visage	0	1	2	3
Anomalies de la pigmentation	caractère inégal de la pigmentation du visage mélasma ou hyperpigmentation sur le corps	0	1	2	3
Transformation du phototype		0	1	2	3
Aspect jaunâtre	visage	0	1	2	3
Pseudo-cicatrice stellaire	face externe des avant-bras	0	1	2	3
Rides profondes	visage	0	1	2	3
Elastose actinique	visage	0	1	2	3
Nuque rhomboïdale		NON : 0		OUI : 3	
Elastolyse à kystes et comédons	périorbitaire	NON : 0		OUI : 3	
Comédons	périorbitaire	0	1	2	3
Sécheresse	visage, main, avant-bras	0	1	2	3
Erythème permanent	corps entier	0	1	2	3
Télangiectasies	joues et nez	0	1	2	3
Kératoses actiniques		NON : 0		OUI : 3	
Mélanome		NON : 0		OUI : 3	
Carcinome basocellulaire		NON : 0		OUI : 3	
Carcinome squamocellulaire		NON : 0		OUI : 3	

9.3 Annexe 3 « Questionnaire »

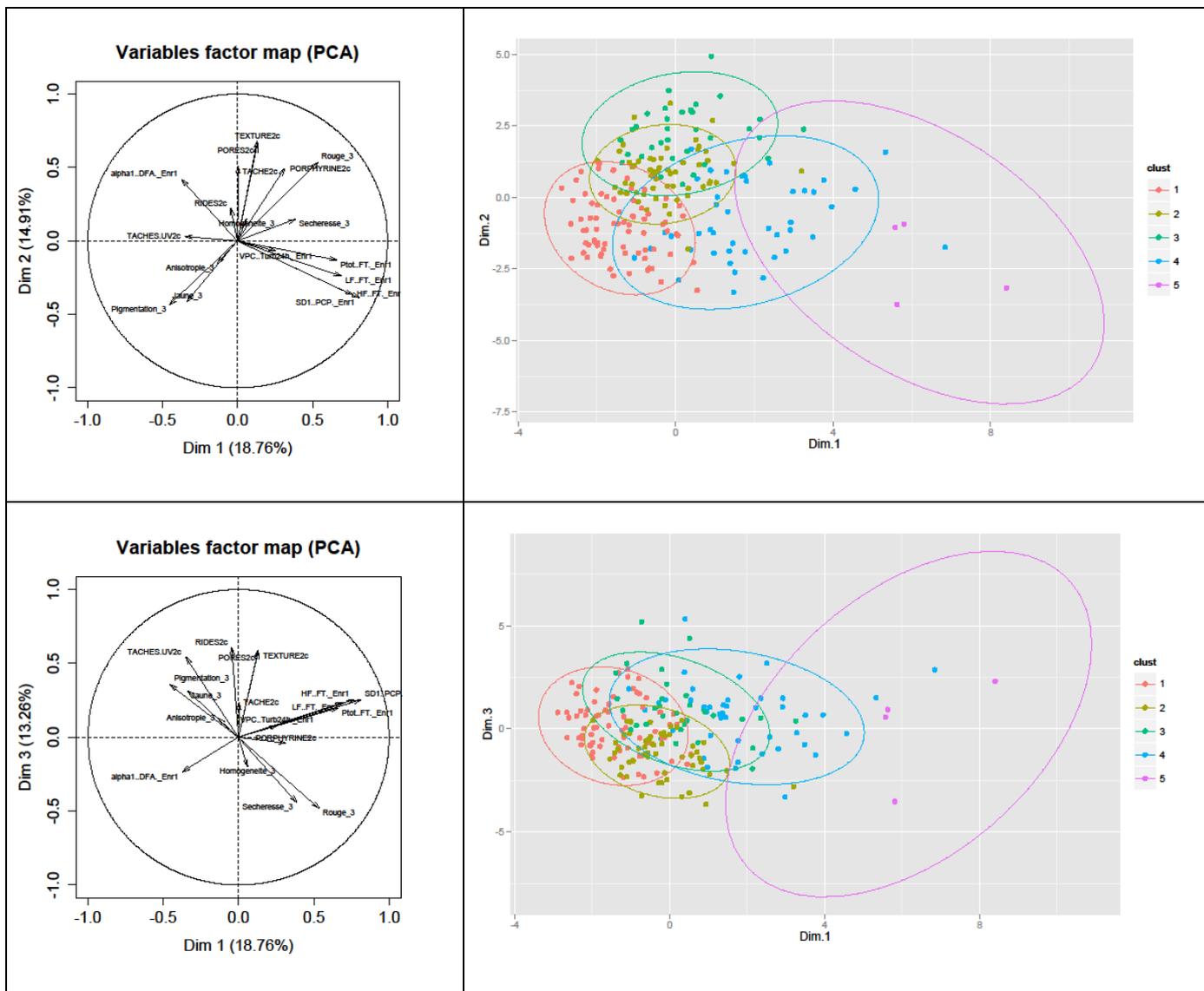
	0	1	2	3	4	5	6	7
Sexe		homme	femme					
Etes-vous à la retraite?	Non	oui						
Quelle est (ou a été) votre activité?		agriculteur	artisan	cadre sup	profession intermédiaire	employé	ouvrier	autre inactif
Est-ce une activité qui se déroule en extérieure?		pas du tout	un peu	modérément	plutôt	totalemnt		
Type de peau		très sèche	sèche	mixte tendance sèche	normale	mixte tendance grasse	grasse	très grasse
Peau sensible		pas du tout sensible	pas tellement sensible	assez sensible	très sensible			
Phototype		brule toujours, ne bronze jamais	brule modérément, bronze légèrement	brule parfois, bronze moyennement	brule rarement, bronze bien	ne brule jamais, bronze intensément	ne brule jamais, bronze légèrement	
Globalement, quelle a été votre exposition au soleil ?								
Pendant les vacances								
Avant 15 ans		Pas d'exposition	1 semaine/an	2 semaines/an	3 semaines/an	4 à 5 semaines/an	>5 semaines/an	
Après 15 ans		Pas d'exposition	1 semaine/an	2 semaines/an	3 semaines/an	4 à 5 semaines/an	>5 semaines/an	
Hors des vacances								
Avant 15 ans		pas du tout	quelques jours/an	quelques jours / mois	quelques jours / semaine	quotidiennement		
Après 15 ans		pas du tout	quelques jours/an	quelques jours / mois	quelques jours / semaine	quotidiennement		
Avez-vous déjà séjourné dans des pays chauds ?	non	oui						
Avez-vous été exposé aux UV ?	non	oui						

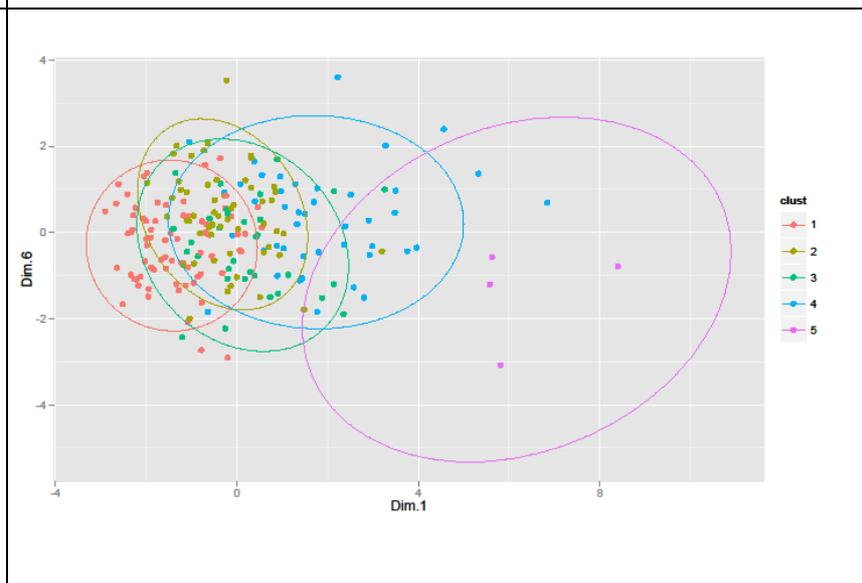
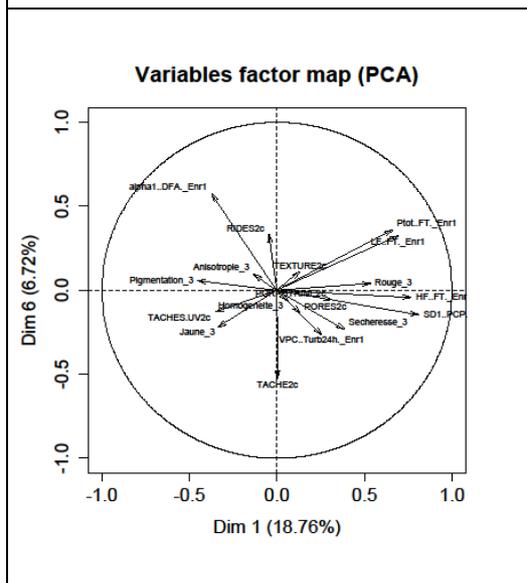
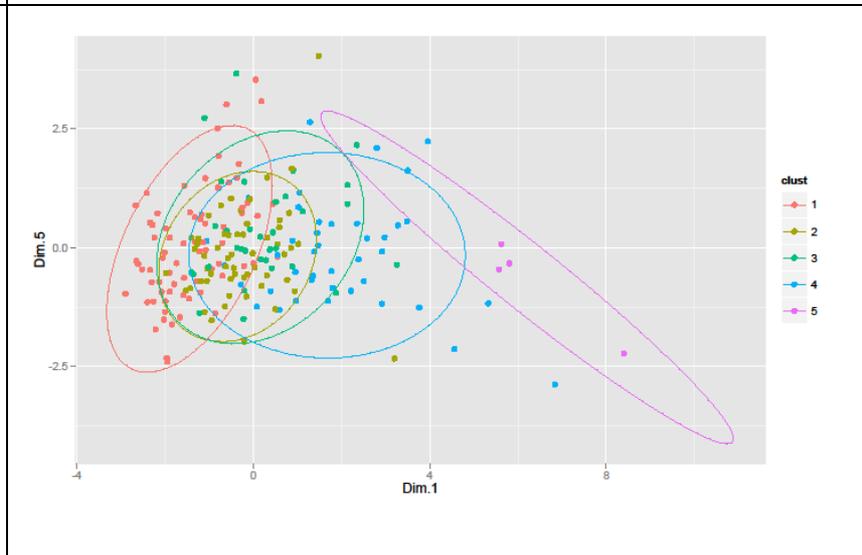
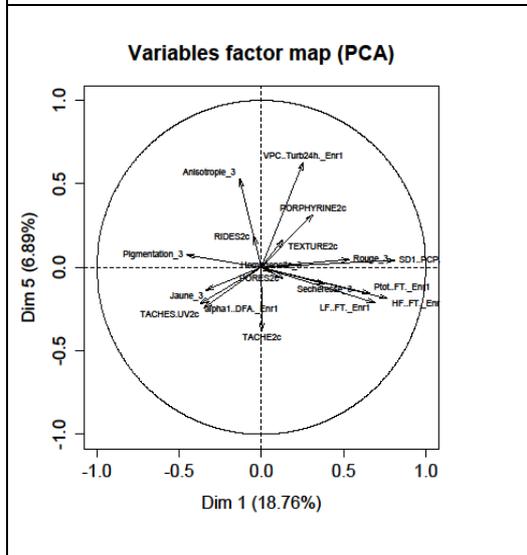
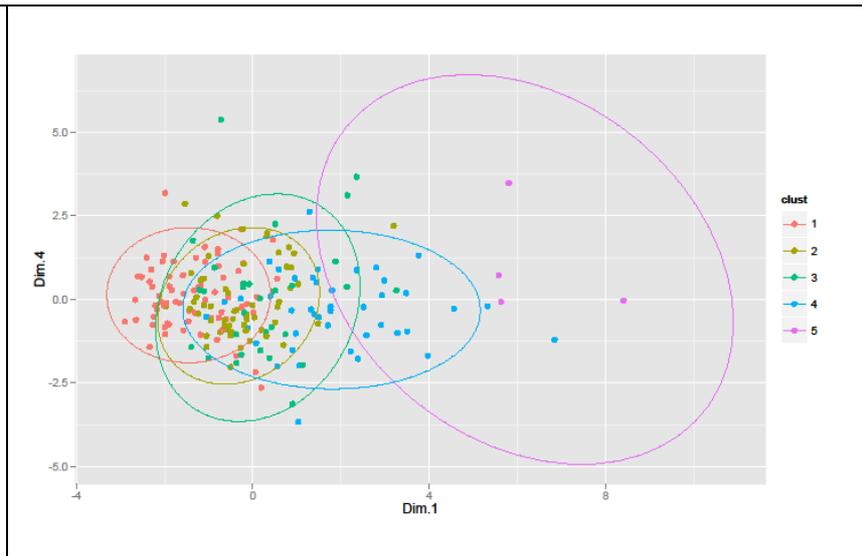
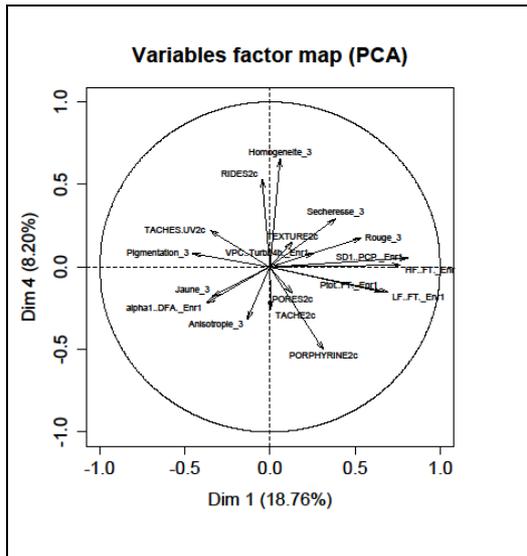
Protection solaire du Visage		jamais	SPF<10	10<=SPF<50	SPF 50			
Protection solaire du Corps		jamais	SPF<10	10<=SPF<50	SPF 50			
Réaction au soleil sans protection		toujours	parfois	jamais				
Réaction au soleil avec protection		toujours	parfois	jamais				
Quand vous vous exposez au soleil, comment définissez-vous votre bronzage?		jamais bronzé	bronzé de façon modérée	toujours bronzé				
En général, comment votre peau réagit-elle au soleil?		jamais bronzée	parfois bronzée	habituellement bronzée	toujours bronzée			
Avez-vous eu des coups de soleil intenses ?								
Avant 10 ans	non	oui						
Entre 10 et 20 ans	non	oui						
Après 20 ans	non	oui						
Consommation de tabac								
Fumez-vous actuellement?	non	oui						
Si la réponse est oui								
Depuis combien d'années?		<5ans	5-10ans	10-15ans	15-20ans	>20ans		
Quelle est votre consommation journalière ?		<5	5-10	10-20	20-30	30-40	>40	
Si la réponse est non								
Avez-vous déjà fumé dans votre vie?	Non	Oui						
Combien d'années avez-vous fumé?		<5ans	5-10ans	10-15ans	15-20ans	>20ans		
Quelle était votre consommation journalière?		<5	5-10	10-20	20-30	30-40	>40	

Fréquence de consommation d'aliments								
Légumes		≥2/jour	1/jour	3-4/semaine	1-2/semaine	2-3/mois	jamais	
Poisson		≥2/jour	1/jour	3-4/semaine	1-2/semaine	2-3/mois	jamais	
Viandes blanches		≥2/jour	1/jour	3-4/semaine	1-2/semaine	2-3/mois	jamais	
Viandes rouges		≥2/jour	1/jour	3-4/semaine	1-2/semaine	2-3/mois	jamais	
Féculents		≥2/jour	1/jour	3-4/semaine	1-2/semaine	2-3/mois	jamais	
Lait		≥2/jour	1/jour	3-4/semaine	1-2/semaine	2-3/mois	jamais	
Snacks		≥2/jour	1/jour	3-4/semaine	1-2/semaine	2-3/mois	jamais	
Fruits		≥2/jour	1/jour	3-4/semaine	1-2/semaine	2-3/mois	jamais	
Pâtisseries		≥2/jour	1/jour	3-4/semaine	1-2/semaine	2-3/mois	jamais	
Alcool		≥2/jour	1/jour	3-4/semaine	1-2/semaine	2-3/mois	jamais	
Prenez-vous des compléments alimentaires ?	Non	Oui						
Pendant votre occupation principale								
Vous marchez		jamais	occasionnellement	souvent				
Vous êtes assis		souvent	occasionnellement	jamais				
Pendant votre temps libre								
Vous marchez		jamais	occasionnellement	souvent				
Vous pratiquez un sport		jamais	occasionnellement	souvent				
Vous êtes assis		souvent	occasionnellement	jamais				
Vous privilégiez un moyen sportif pour vous déplacer		jamais	occasionnellement	souvent				

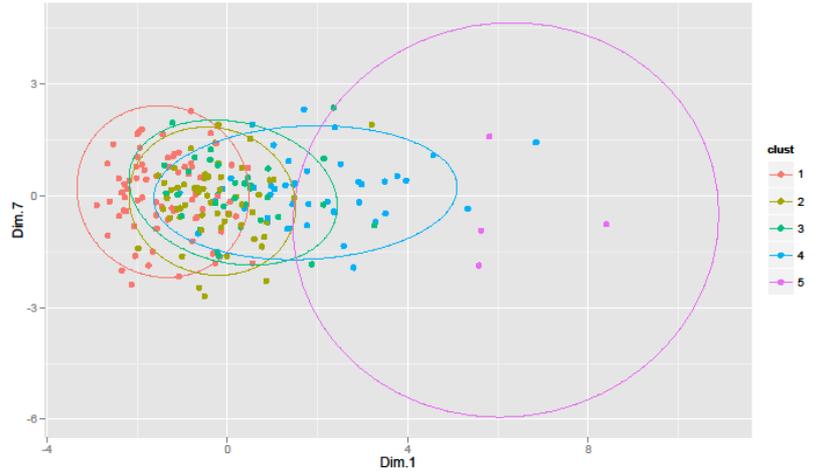
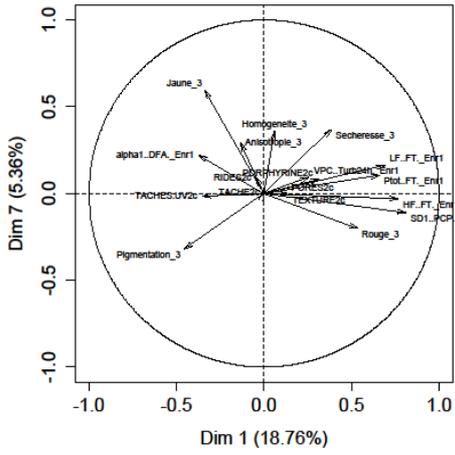
9.4 Annexe 4 « Axes principaux de l'analyse en composantes principales »

Les graphiques suivants montrent les cercles de corrélation et répartition des individus sur les axes principaux de l'APC sur les variables Taches, Pores, Rides, Texture, Porphyrine, Taches UV (mesures VISIA moyennée sur les 2 cotés), Anisotropie, Homogénéité (Variabilité de la Couleur), Jaune, Pigmentation, Rouge et Sécheresse (mesures vidéodermatoscopiques sur le visage), SD1, alpha1, VPC, Ptot_FT, LF_FT et HF_FT (Mesures du SNA, enregistrement 1).

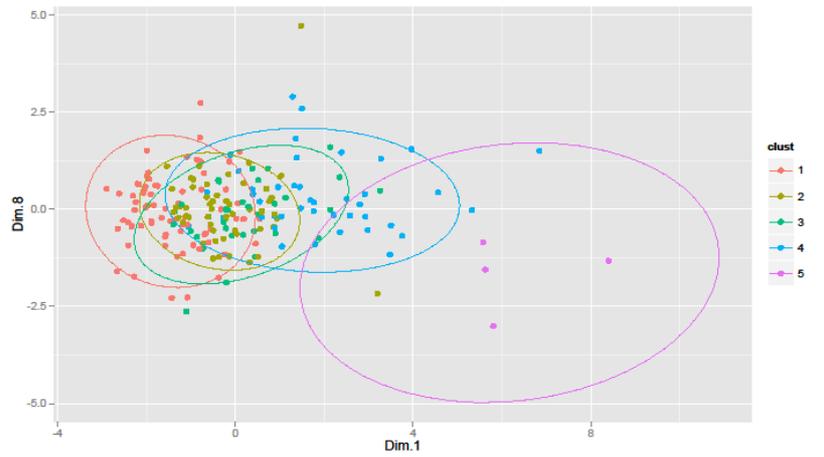
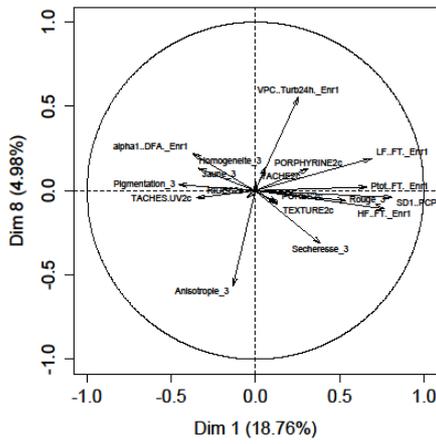




Variables factor map (PCA)



Variables factor map (PCA)



9.5 Annexe 5 « Description des groupes dérivés de la classification ascendante hiérarchique sur les variables du système nerveux autonome, VISIA et vidéodermatoscopie »

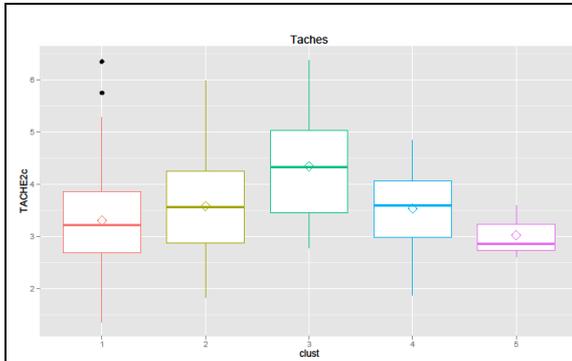


Tableau de l'ANOVA pour TACHE par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	25,5336	4	6,3834	7,06	0,0000
Intra-groupes	167,357	185	0,904632		
Total (Corr.)	192,891	189			

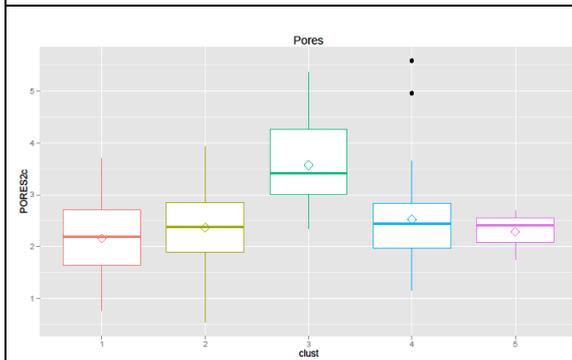


Tableau de l'ANOVA pour PORES par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	46,8643	4	11,7161	20,56	0,0000
Intra-groupes	105,432	185	0,569902		
Total (Corr.)	152,296	189			

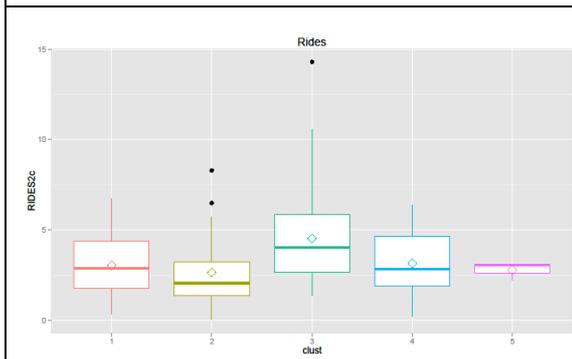


Tableau de l'ANOVA pour RIDES par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	73,0254	4	18,2563	5,24	0,0005
Intra-groupes	644,832	185	3,48558		
Total (Corr.)	717,857	189			

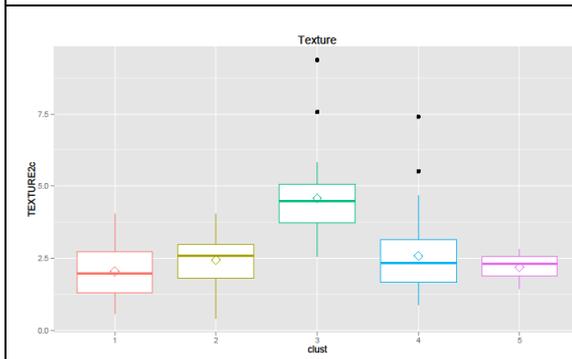


Tableau de l'ANOVA pour TEXTURE par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	152,054	4	38,0135	34,12	0,0000
Intra-groupes	206,14	185	1,11427		
Total (Corr.)	358,194	189			

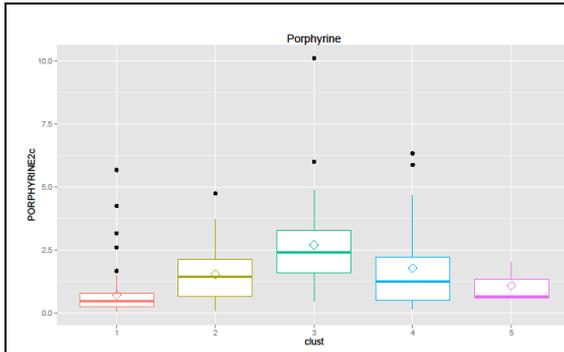


Tableau de l'ANOVA pour PORPHYRINE par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	96,5239	4	24,131	13,85	0,0000
Intra-groupes	320,651	184	1,74267		
Total (Corr.)	417,175	188			

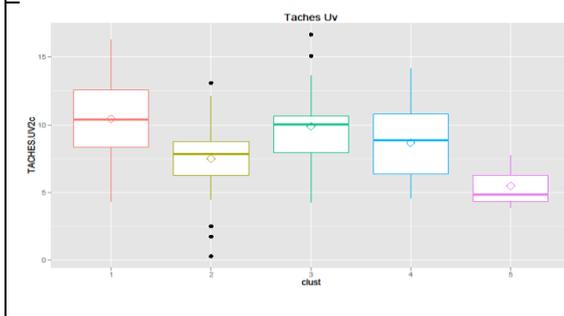


Tableau de l'ANOVA pour TACHES.UV par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	302,344	4	75,5861	9,57	0,0000
Intra-groupes	1460,52	185	7,89468		
Total (Corr.)	1762,86	189			

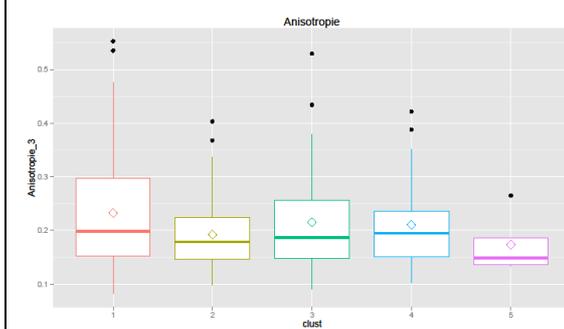


Tableau de l'ANOVA pour Anisotropie_3 par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	0,0553204	4	0,0138301	1,64	0,1650
Intra-groupes	1,58181	188	0,00841386		
Total (Corr.)	1,63713	192			

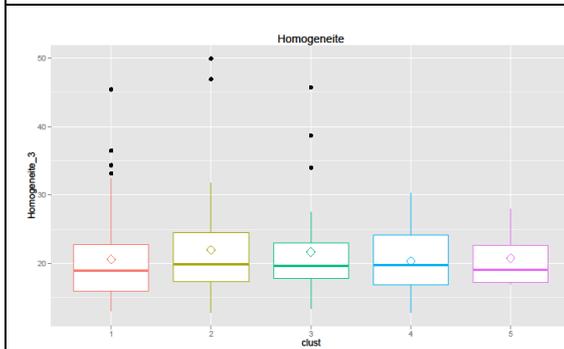


Tableau de l'ANOVA pour Homogeneite_3 par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	87,6975	4	21,9244	0,53	0,7105
Intra-groupes	7710,13	188	41,0113		
Total (Corr.)	7797,82	192			

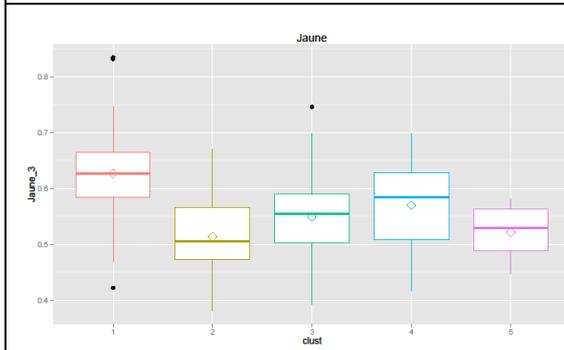


Tableau de l'ANOVA pour Jaune_3 par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	0,41076	4	0,10269	18,33	0,0000
Intra-groupes	1,0534	188	0,00560317		
Total (Corr.)	1,46416	192			

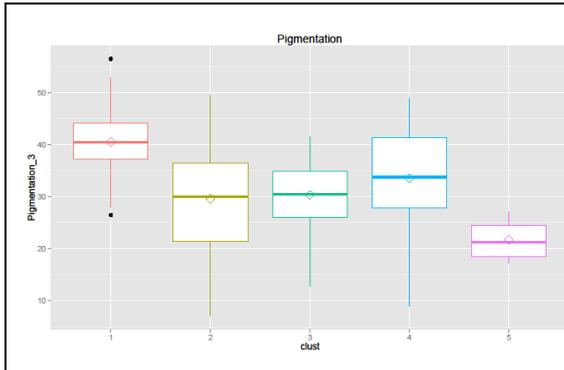


Tableau de l'ANOVA pour Pigmentation_3 par clust

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	4965,14	4	1241,29	19,93	0,0000
Intra-groupes	11710,8	188	62,2912		
Total (Corr.)	16675,9	192			

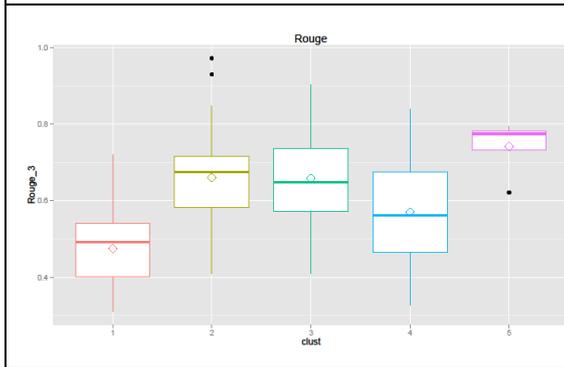


Tableau de l'ANOVA pour Rouge_3 par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	1,39683	4	0,349207	28,19	0,0000
Intra-groupes	2,32897	188	0,0123881		
Total (Corr.)	3,7258	192			

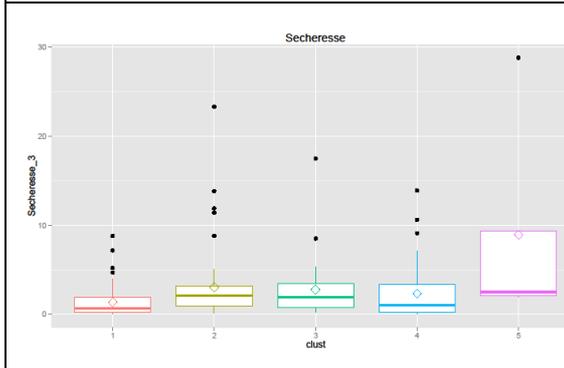


Tableau de l'ANOVA pour Secheresse_3 par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	273,594	4	68,3985	5,62	0,0003
Intra-groupes	2286,25	188	12,1609		
Total (Corr.)	2559,85	192			

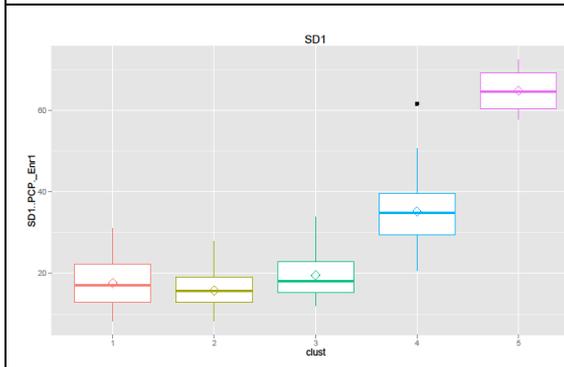


Tableau de l'ANOVA pour SD1 Enr1 par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	18480,9	4	4620,23	127,38	0,0000
Intra-groupes	7326,74	202	36,271		
Total (Corr.)	25807,7	206			

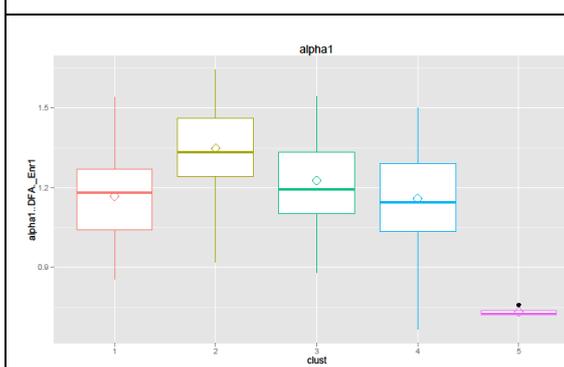


Tableau de l'ANOVA pour alpha1 Enr1 par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	2,20017	4	0,550042	20,97	0,0000
Intra-groupes	5,29884	202	0,0262319		
Total (Corr.)	7,49901	206			

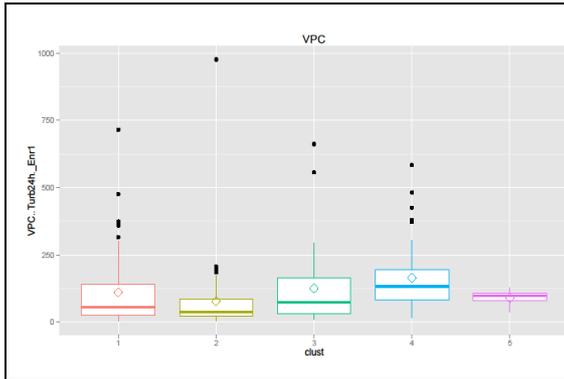


Tableau de l'ANOVA pour VPC Enr1 par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	191524,0	4	47881,0	2,66	0,0340
Intra-groupes	3,63816E6	202	18010,7		
Total (Corr.)	3,82968E6	206			

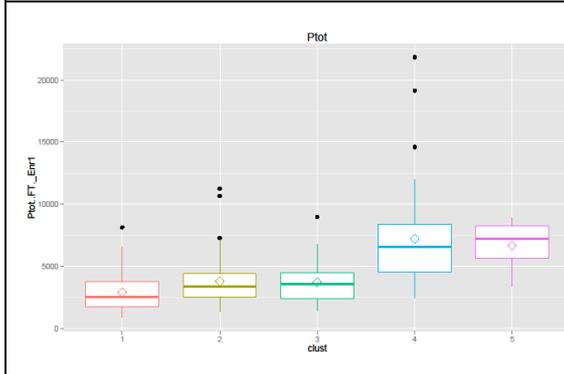


Tableau de l'ANOVA pour Ptot Enr1 par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	5,53129E8	4	1,38282E8	24,54	0,0000
Intra-groupes	1,13839E9	202	5,63558E6		
Total (Corr.)	1,69152E9	206			

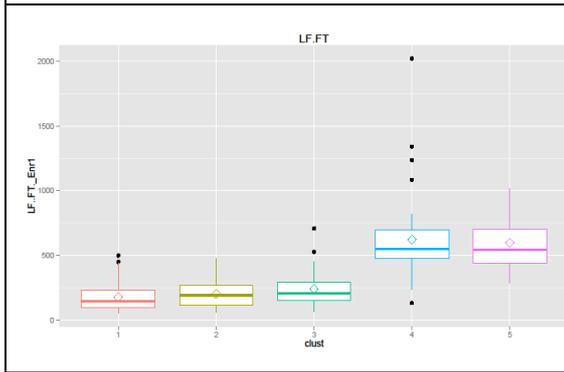


Tableau de l'ANOVA pour LF Enr1 par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	6,51101E6	4	1,62775E6	51,41	0,0000
Intra-groupes	6,39532E6	202	31660,0		
Total (Corr.)	1,29063E7	206			

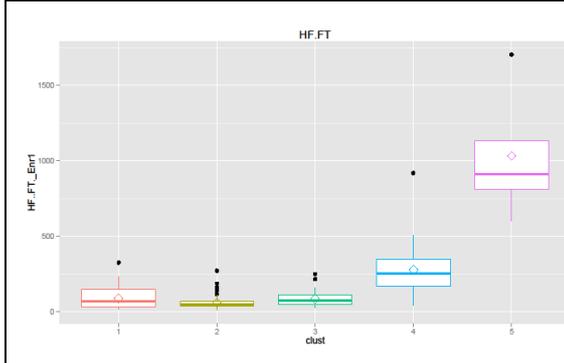
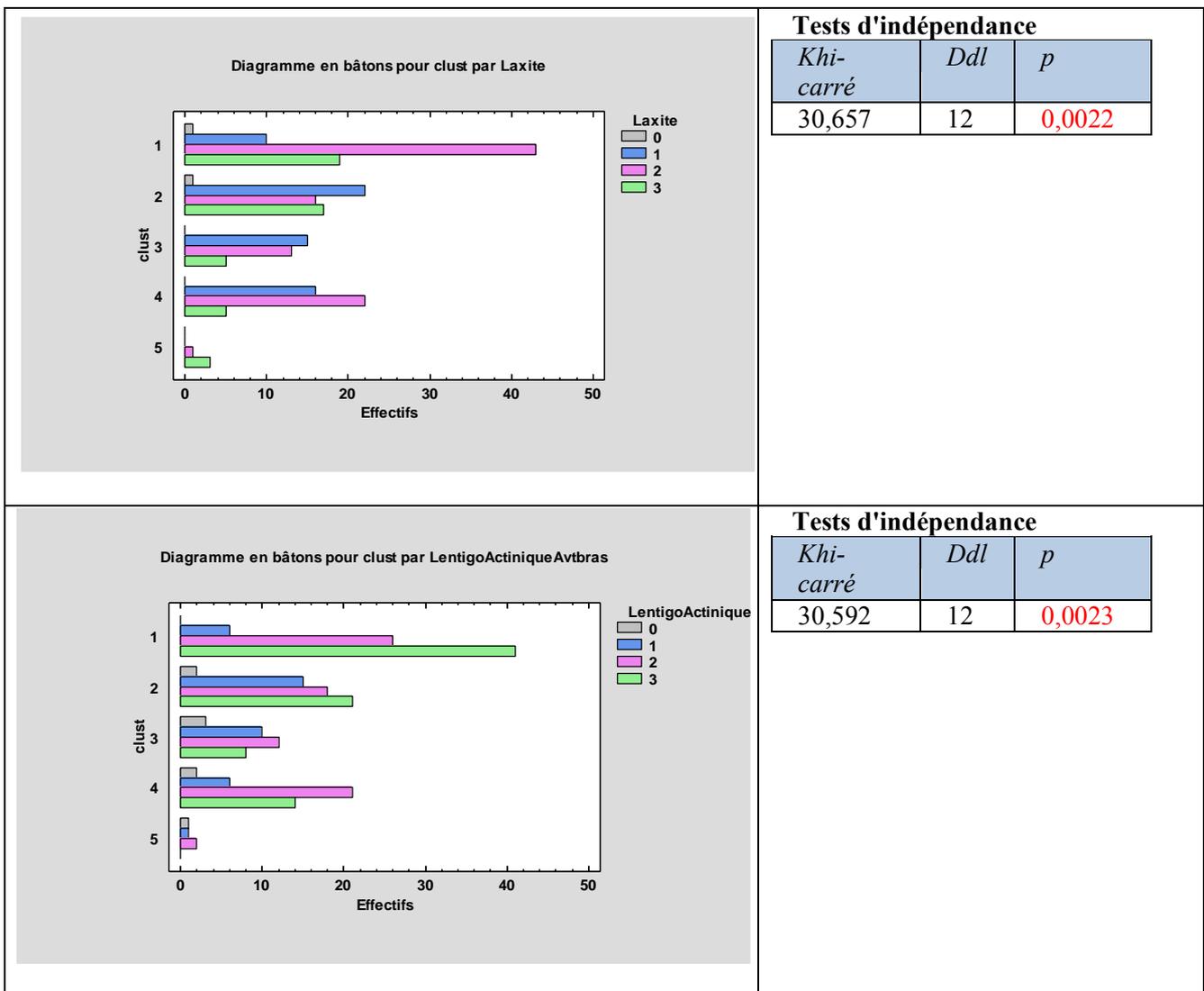


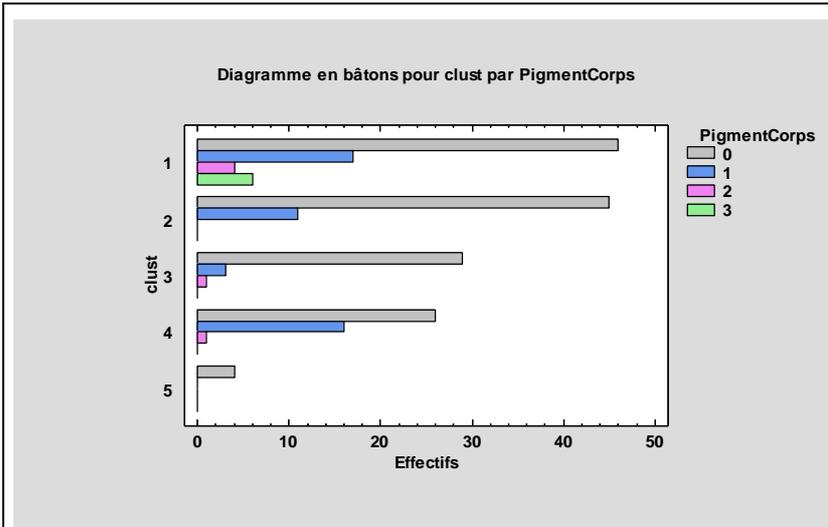
Tableau de l'ANOVA pour HF Enr1 par groupe (clust)

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Inter-groupes	4,64532E6	4	1,16133E6	104,97	0,0000
Intra-groupes	2,23476E6	202	11063,1		
Total (Corr.)	6,88008E6	206			

9.6 Annexe 6 « Valeurs des items du SCINEXA significativement différents selon les groupes dérivés de la classification ascendante hiérarchique sur les variables du système nerveux autonome, VISIA et vidéodermatoscopie »

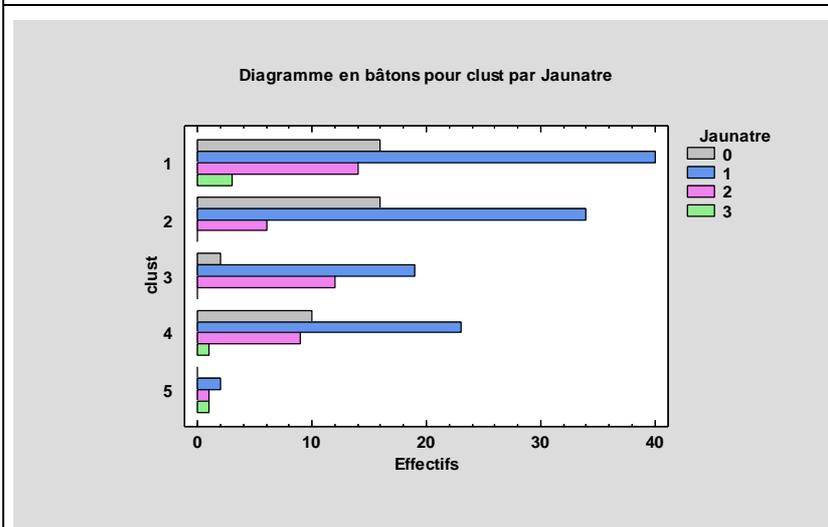
Les graphiques suivants illustrent les valeurs des items du SCINEXA significativement différents selon les groupes dérivés de la classification ascendante hiérarchique sur les variables du système nerveux autonome, VISIA et vidéodermatoscopie. La variable « clust » est le numéro de groupe.





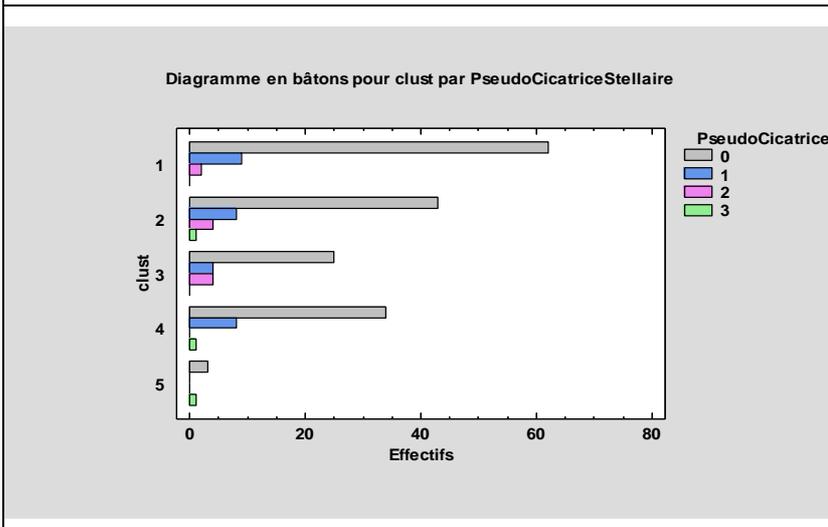
Tests d'indépendance

<i>Khi-carré</i>	<i>Ddl</i>	<i>p</i>
26,336	12	0,0096



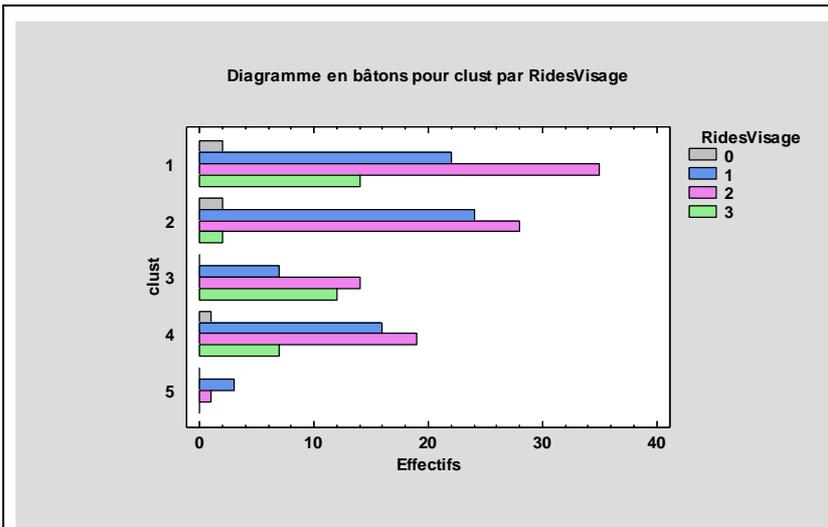
Tests d'indépendance

<i>Khi-carré</i>	<i>Ddl</i>	<i>p</i>
24,781	12	0,0159



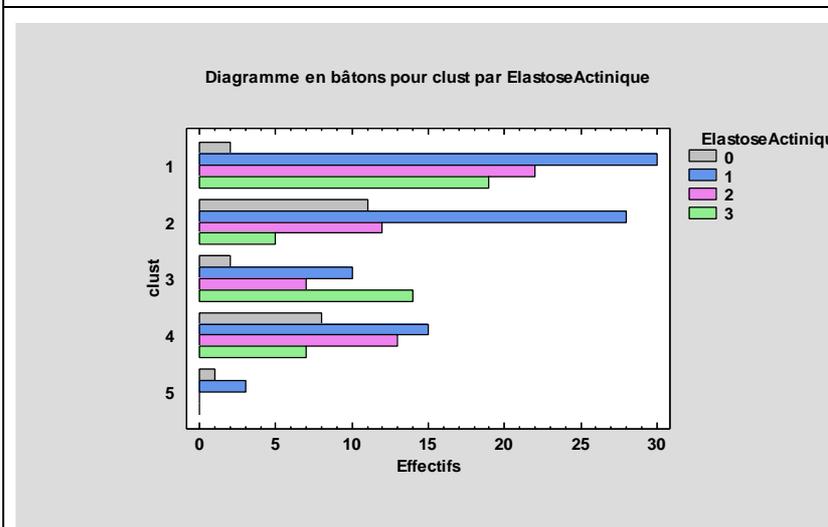
Tests d'indépendance

<i>Khi-carré</i>	<i>Ddl</i>	<i>p</i>
26,371	12	0,0095



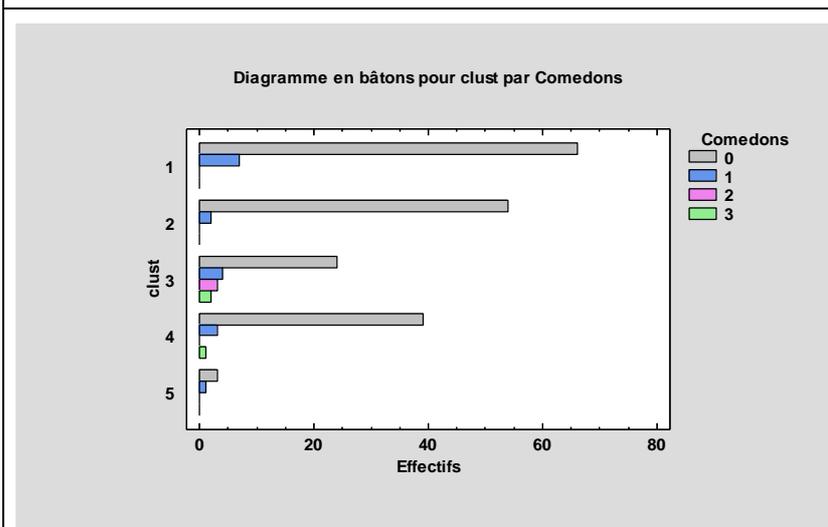
Tests d'indépendance

<i>Khi-carré</i>	<i>Ddl</i>	<i>p</i>
21,542	12	0,0430



Tests d'indépendance

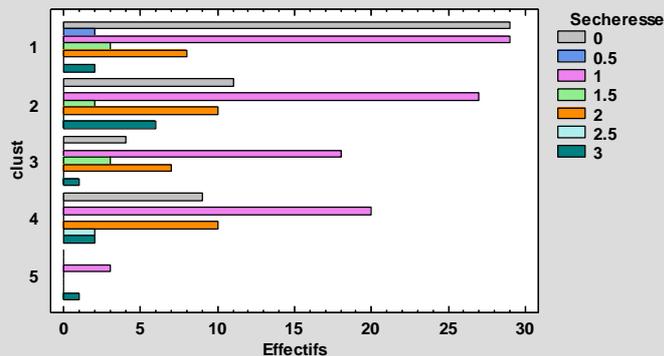
<i>Khi-carré</i>	<i>Ddl</i>	<i>p</i>
30,512	12	0,0023



Tests d'indépendance

<i>Khi-carré</i>	<i>Ddl</i>	<i>p</i>
28,250	12	0,0051

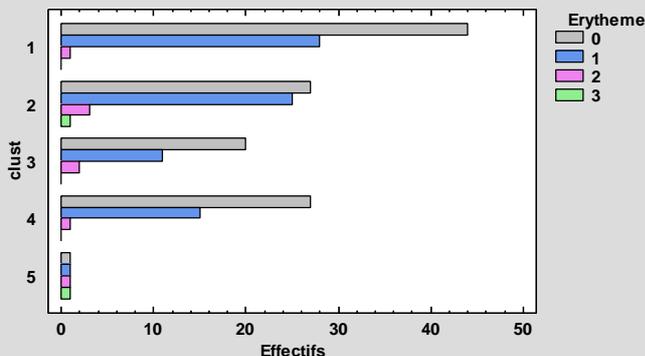
Diagramme en bâtons pour clust par Secheresse



Tests d'indépendance

<i>Khi-carré</i>	<i>Ddl</i>	<i>p</i>
38,172	24	0,0333

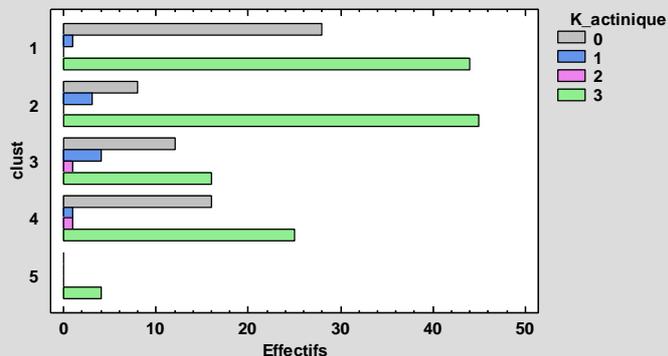
Diagramme en bâtons pour clust par Erytheme



Tests d'indépendance

<i>Khi-carré</i>	<i>Ddl</i>	<i>p</i>
35,915	12	0,0003

Diagramme en bâtons pour clust par K_actinique



Tests d'indépendance

<i>Khi-carré</i>	<i>Ddl</i>	<i>p</i>
23,715	12	0,0222

REFERENCES

10 REFERENCES

- 1 Navarro X. Physiology of the autonomic nervous system. *Rev Neurol* 2002; **35**:553–62.
- 2 Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, *et al.* Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; **90**:878–83.
- 3 Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, *et al.* Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand* 1997; **160**:235–41.
- 4 De Meersman RE, Stein PK. Vagal modulation and aging. *Biol Psychol* 2007; **74**:165–73.
- 5 Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, *et al.* Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; **68**:434–9.
- 6 Reardon M, Malik M. Changes in heart rate variability with age. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; **19**:1863–6.
- 7 Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, *et al.* Autonomic Imbalance as a Predictor of Metabolic Risks, Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**:2443–8.
- 8 Wiskur B, Greenwood-Van Meerveld B. The aging colon: the role of enteric neurodegeneration in constipation. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; **12**:507–12.
- 9 Bernard CE, Gibbons SJ, Gomez-Pinilla PJ, *et al.* Effect of age on the enteric nervous system of the human colon. *Neurogastroenterol Motil* 2009; **21**:746–e46.
- 10 Phillips RJ, Powley TL. Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging. *Auton Neurosci Basic Clin* 2007; **136**:1–19.

- 11 Hotta H, Uchida S. Aging of the autonomic nervous system and possible improvements in autonomic activity using somatic afferent stimulation. *Geriatr Gerontol Int* 2010; **10 Suppl 1**: 127-136.
- 12 Bazar KA, Doux JD, Yun AJ. A new wrinkle: skin manifestations of aging may relate to autonomic dysfunction. *Med Hypotheses* 2006; **67**:1274–6.
- 13 Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci* 2008; **30**:87–95.
- 14 Holowatz LA, Thompson-Torgerson C, Kenney WL. Aging and the control of human skin blood flow. *Front Biosci* 2010; **15**:718–39.
- 15 Denis C, Chatard JC, Dormois D, *et al.* Effects of endurance training on capillary supply of human skeletal muscle on two age groups (20 and 60 years). *J Physiol* 1986; **81**:379–83.
- 16 Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, *et al.* Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev* 2006; **86**:1309–79.
- 17 Ruocco I, Cuello AC, Parent A, Ribeiro-da-Silva A. Skin blood vessels are simultaneously innervated by sensory, sympathetic, and parasympathetic fibers. *J Comp Neurol* 2002; **448**:323–36.
- 18 Petrofsky J, Berk L, Al-Nakhli H. The influence of autonomic dysfunction associated with aging and type 2 diabetes on daily life activities. *Exp Diabetes Res* 2012; **2012**:657103.
- 19 Kenney WL, Munce TA. Invited review: aging and human temperature regulation. *J Appl Physiol* 2003; **95**:2598–603.
- 20 Greaney JL, Kenney WL, Alexander LM. Sympathetic regulation during thermal stress in human aging and disease. *Auton Neurosci* 2016; **196**:81-90.
- 21 Boettger MK, Bär K-J, Dohrmann A, *et al.* Increased vagal modulation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009; **53**:55–9.

- 22 Tran BW, Papoiu ADP, Russoniello CV, *et al.* Effect of itch, scratching and mental stress on autonomic nervous system function in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2010; **90**:354–61.
- 23 Nagase T, Akase T, Sanada H, *et al.* Aging-like skin changes in metabolic syndrome model mice are mediated by mineralocorticoid receptor signaling. *Aging Cell* 2013; **12**:50–7.
- 24 Makrantonaki E, Schönknecht P, Hossini AM, *et al.* Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process. *Exp Gerontol* 2010; **45**:801–13.
- 25 Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology* 2009; **54**:273–85.
- 26 Mellgren SI, Nolano M, Sommer C. The cutaneous nerve biopsy: technical aspects, indications, and contribution. *Handb Clin Neurol* 2013; **115**:171–88.
- 27 Besné I, Descombes C, Breton L. Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. *Arch Dermatol* 2002; **138**:1445–50.
- 28 Watanabe H, Shindo K, Ida H, *et al.* Aging effects of sympathetic reflex activities on skin nerves. *Gerontology* 2003; **49**:366–73.
- 29 Berne RM, Lewy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Fisiologia*. Chapitre 15. Sistema nervoso. Il sistema nervoso autonomo e il suo controllo centrale. 2004;246–62.
- 30 Ntougou Assoumou H-G. Thèse doctorale. Syndrome métabolique chez le sujet âgé : relations avec la dysrégulation du système nerveux autonome, l'inflammation et le syndrome d'apnées du sommeil. 2010;22–35. Disponible au lien: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00672837/>.
- 31 Cowen T. Ageing in the autonomic nervous system: a result of nerve-target interactions? A review. *Mech Ageing Dev* 1993; **68**:163–73.
- 32 Cowen T, Gavazzi I. Plasticity in adult and ageing sympathetic neurons. *Prog Neurobiol* 1998; **54**:249–88.
- 33 Andrews TJ. Autonomic nervous system as a model of neuronal aging: the role of target tissues and neurotrophic factors. *Microsc Res Tech* 1996; **35**:2–19.

- 34 Piccirillo G, Bucca C, Bauco C, *et al.* Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old. *Int J Cardiol* 1998; **63**:53–61.
- 35 Carnethon MR, Jacobs DR, Sidney S, *et al.* Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care* 2003; **26**:3035–41.
- 36 Licht CMM, de Geus EJC, Penninx BWJH. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**:2484–93.
- 37 Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromolecular Med* 2008; **10**:169–78.
- 38 Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, *et al.* Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2015; **15**:563–72.
- 39 Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; **420**:853–9.
- 40 Pacheco R, Riquelme E, Kalergis AM. Emerging evidence for the role of neurotransmitters in the modulation of T cell responses to cognate ligands. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2010; **10**:65–83.
- 41 Toledo MA de V, Junqueira LF. Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease. *Clin Auton Res* 2010; **20**:11–7.
- 42 Liu Y, Fan X, Wei Y, *et al.* Intraepidermal nerve fiber density of healthy human. *Neurol Res* 2014; **36**:911–4.
- 43 Toyoda M, Hara M, Bhawan J. Epidermal innervation correlates with severity of photodamage. A quantitative ultrastructural study. *Exp Dermatol* 1996; **5**:260–6.
- 44 Toyoda M, Nakamura M, Nakada K, *et al.* Characteristic alterations of cutaneous neurogenic factors in photoaged skin. *Br J Dermatol* 2005; **153 Suppl 2**:13–22.
- 45 Donadio V, Nolano M, Provitera V, *et al.* Skin sympathetic adrenergic innervation: an immunofluorescence confocal study. *Ann Neurol* 2006; **59**:376–81.

- 46 Dabby R, Vaknine H, Gilad R, *et al.* Evaluation of cutaneous autonomic innervation in idiopathic sensory small-fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2007; **12**:98–101.
- 47 Weihe E, Schütz B, Hartschuh W, *et al.* Coexpression of cholinergic and noradrenergic phenotypes in human and nonhuman autonomic nervous system. *J Comp Neurol* 2005; **492**:370–9.
- 48 Kumazawa K, Sobue G, Mitsuma T, Ogawa T. Modulatory effects of calcitonin gene-related peptide and substance P on human cholinergic sweat secretion. *Clin Auton Res* 1994; **4**:319–22.
- 49 Stephens DP, Aoki K, Kosiba WA, Johnson JM. Nonnoradrenergic mechanism of reflex cutaneous vasoconstriction in men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; **280**:H1496–1504.
- 50 Khalil Z, Merhi M. Effects of aging on neurogenic vasodilator responses evoked by transcutaneous electrical nerve stimulation: relevance to wound healing. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; **55**:B257–263.
- 51 Kirkwood TBL. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005; **120**:437–47.
- 52 Stoebner P-E, Meunier L. Photoaging of face. *Ann Dermatol Vénérologie* 2008; **135**:1S21–26.
- 53 Le Cunff Y, Baudisch A, Pakdaman K. Evolution of aging: individual life history trade-offs and population heterogeneity account for mortality patterns across species. *J Evol Biol* 2014; **27**:1706–20.
- 54 Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJS, *et al.* Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; **55**:1–19.
- 55 Gilchrest BA. Skin aging and photoaging. *Dermatol Nurs* 1990; **2**:79–82.
- 56 Stoebner E. Vieillessement cutané: nouvelles perspectives thérapeutiques ?
disponible au lien: www.club-anti-age.com/Vieillessement_cutane-nouvelles_perspectives_therapeutiques-/a162.aspx .

- 57 Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, *et al.* DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 2005; **120**:497–512.
- 58 Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005; **120**:483–95.
- 59 Lu CY, Lee HC, Fahn HJ, Wei YH. Oxidative damage elicited by imbalance of free radical scavenging enzymes is associated with large-scale mtDNA deletions in aging human skin. *Mutat Res* 1999; **423**:11–21.
- 60 Bulteau A-L, Moreau M, Nizard C, Friguet B. Proteasome and photoaging: the effects of UV irradiation. *Ann N Y Acad Sci* 2007; **1100**:280–90.
- 61 Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol San Diego Calif* 1992; **23**:1–34.
- 62 Naval J, Alonso V, Herranz MA. Genetic polymorphisms and skin aging: the identification of population genotypic groups holds potential for personalized treatments. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; **7**:207–14.
- 63 Beylot C. Skin aging: clinicopathological features and mechanisms. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2009; **136 Suppl 6**:S263-269.
- 64 Larnier C, Ortonne JP, Venot A, *et al.* Evaluation of cutaneous photodamage using a photographic scale. *Br J Dermatol* 1994; **130**:167–73.
- 65 Malvy J m, Guinot C, Preziosi P, *et al.* Epidemiologic determinants of skin photoaging: baseline data of the SU.VI.MAX. cohort. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**:47–55.
- 66 Chung JH, Lee SH, Youn CS, *et al.* Cutaneous photodamage in Koreans: influence of sex, sun exposure, smoking, and skin color. *Arch Dermatol* 2001; **137**:1043–51.
- 67 Gilchrest BA. Skin aging and photoaging: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1989; **21**:610–3.
- 68 Gniadecka M, Jemec GB. Quantitative evaluation of chronological ageing and photoageing in vivo: studies on skin echogenicity and thickness. *Br J Dermatol* 1998; **139**:815–21.

- 69 Nagashima H, Hanada K, Hashimoto I. Correlation of skin phototype with facial wrinkle formation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; **15**:2–6.
- 70 Leung W-C, Harvey I. Is skin ageing in the elderly caused by sun exposure or smoking? *Br J Dermatol* 2002; **147**:1187–91.
- 71 Nouveau-Richard S, Yang Z, Mac-Mary S, *et al.* Skin ageing: a comparison between Chinese and European populations. A pilot study. *J Dermatol Sci* 2005; **40**:187–93.
- 72 Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Res Technol* 2005; **11**:221–35.
- 73 Meunier L, Bata-Csorgo Z, Cooper KD. In human dermis, ultraviolet radiation induces expansion of a CD36+ CD11b+ CD1- macrophage subset by infiltration and proliferation; CD1+ Langerhans-like dendritic antigen-presenting cells are concomitantly depleted. *J Invest Dermatol* 1995; **105**:782–8.
- 74 Toyoda M, Bhawan J. Ultrastructural evidence for the participation of Langerhans cells in cutaneous photoaging processes: a quantitative comparative study. *J Dermatol Sci* 1997; **14**:87–100.
- 75 Toyoda M, Morohashi M. Morphological alterations of epidermal melanocytes in photoageing: an ultrastructural and cytomorphometric study. *Br J Dermatol* 1998; **139**:444–52.
- 76 Bosset S, Bonnet-Duquennoy M, Barré P, *et al.* Decreased expression of keratinocyte beta1 integrins in chronically sun-exposed skin in vivo. *Br J Dermatol* 2003; **148**:770–8.
- 77 Fligiel SEG, Varani J, Datta SC, *et al.* Collagen degradation in aged/photodamaged skin in vivo and after exposure to matrix metalloproteinase-1 in vitro. *J Invest Dermatol* 2003; **120**:842–8.
- 78 Varani J, Dame MK, Rittie L, *et al.* Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol* 2006; **168**:1861–8.

- 79 Kadoya K, Sasaki T, Kostka G, *et al.* Fibulin-5 deposition in human skin: decrease with ageing and ultraviolet B exposure and increase in solar elastosis. *Br J Dermatol* 2005; **153**:607–12.
- 80 Quan T, Fisher GJ. Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review. *Gerontology* 2015; **61**:427–34.
- 81 Van den Brande P, von Kemp K, De Coninck A, Debing E. Laser Doppler flux characteristics at the skin of the dorsum of the foot in young and in elderly healthy human subjects. *Microvasc Res* 1997; **53**:156–62.
- 82 Rooke GA, Savage MV, Brengelmann GL. Maximal skin blood flow is decreased in elderly men. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1994; **77**:11–4.
- 83 Stanhewicz AE, Alexander LM, Kenney WL. Oral sapropterin augments reflex vasoconstriction in aged human skin through noradrenergic mechanisms. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2013; **115**:1025–31.
- 84 Chang Y-C, Lin W-M, Hsieh S-T. Effects of aging on human skin innervation. *Neuroreport* 2004; **15**:149–53.
- 85 Legat FJ, Wolf P. Photodamage to the cutaneous sensory nerves: role in photoaging and carcinogenesis of the skin? *Photochem Photobiol Sci* 2006; **5**:170–6.
- 86 Misery L. The neuro-immuno-cutaneous system and ultraviolet radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; **16**:78–81.
- 87 Rittié L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; **5**:a015370.
- 88 Barthélémy J-C, Pichot V, Dauphinot V, *et al.* Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the ‘PROOF’ Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the ‘SYNAPSE’ Study. *Neuroepidemiology* 2007; **29**:18–28.
- 89 Celle S, Peyron R, Faillenot I, *et al.* Undiagnosed sleep-related breathing disorders are associated with focal brainstem atrophy in the elderly. *Hum Brain Mapp* 2009; **30**:2090–7.

- 90 Dauphinot V, Roche F, Kossovsky MP, *et al.* C-reactive protein implications in new-onset hypertension in a healthy population initially aged 65 years: the Proof study. *J Hypertens* 2009; **27**:736–43.
- 91 Assoumou H-GN, Barthelemy JC, Garet M, *et al.* Increased waist circumference is the component of metabolic syndrome the most strongly associated with elevated C-reactive protein in elderly. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; **9**:281–5.
- 92 Garet M, Degache F, Costes F, *et al.* DAQIHF: methodology and validation of a daily activity questionnaire in heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 2004; **36**:1275–82.
- 93 Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; **17**:354–81.
- 94 Vierkötter A, Ranft U, Krämer U, *et al.* The SCINEXA: a novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci* 2009; **53**:207–11.
- 95 Roberts WE. Skin type classification systems old and new. *Dermatol Clin* 2009; **27**:529–533.
- 96 Ichibori R, Fujiwara T, Tanigawa T, *et al.* Objective assessment of facial skin aging and the associated environmental factors in Japanese monozygotic twins. *J Cosmet Dermatol* 2014; **13**:158–63.
- 97 Chardon A, Cretois I, Hourseau C. Skin colour typology and suntanning pathways. *Int J Cosmet Sci* 1991; **13**:191–208.
- 98 Elsner P, Wilhelm D, Maibach HI. Mechanical properties of human forearm and vulvar skin. *Br J Dermatol* 1990; **122**:607–14.
- 99 Longo C, Casari A, De Pace B, *et al.* Proposal for an in vivo histopathologic scoring system for skin aging by means of confocal microscopy. *Skin Res Technol* 2013; **19**:e167-173.
- 100 Shimazu T, Tamura N, Shimazu K. [Aging of the autonomic nervous system]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med* 2005; **63**:973–7.

- 101 Raphael AP, Kelf TA, Wurm EMT, *et al.* Computational characterization of reflectance confocal microscopy features reveals potential for automated photoaging assessment. *Exp Dermatol* 2013; **22**:458–63.
- 102 Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, *et al.* Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol* 2012; **4**:308–19.
- 103 Kennedy C, Bastiaens MT, Bajdik CD, *et al.* Effect of smoking and sun on the aging skin. *J Invest Dermatol* 2003; **120**:548–54.
- 104 Vitellaro-Zuccarello L, Cappelletti S, Dal Pozzo Rossi V, Sari-Gorla M. Stereological analysis of collagen and elastic fibers in the normal human dermis: variability with age, sex, and body region. *Anat Rec* 1994; **238**:153–62.
- 105 Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Quantification of age-related facial wrinkles in men and women using a three-dimensional fringe projection method and validated assessment scales. *Dermatol Surg* 2014; **40**:22–32.
- 106 Akiba S, Shinkura R, Miyamoto K, *et al.* Influence of chronic UV exposure and lifestyle on facial skin photo-aging--results from a pilot study. *J Epidemiol* 1999; **9**:S136-142.
- 107 Clark HM, Solomon NP. Age and sex differences in orofacial strength. *Dysphagia* 2012; **27**:2–9.
- 108 Paes EC, Teepen HJLJM, Koop WA, Kon M. Perioral wrinkles: histologic differences between men and women. *Aesthetic Surg J Am Soc Aesthetic Plast Surg* 2009; **29**:467–72.
- 109 Katoulis AC, Stavrianeas NG, Georgala S, *et al.* Poikiloderma of Civatte: a clinical and epidemiological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; **19**:444–8.
- 110 Schäfer T, Merkl J, Klemm E, *et al.* The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: Results of the KORA-survey 2000. *J Invest Dermatol* 2006; **126**:1490–6.
- 111 Piliouras P, Gilmore S, Wurm EM, *et al.* New insights in naevogenesis: number, distribution and dermoscopic patterns of naevi in the elderly. *Australas J Dermatol* 2011; **52**:254–8.

- 112 Yeatman JM, Kilkenny M, Marks R. The prevalence of seborrhoeic keratoses in an Australian population: does exposure to sunlight play a part in their frequency? *Br J Dermatol* 1997; **137**:411–4.
- 113 Kyriakis KP, Alexoudi I, Askoxylaki K, *et al.* Epidemiologic aspects of seborrheic keratoses. *Int J Dermatol* 2012; **51**:233–4.
- 114 Chopra A. Skin diseases in the elderly. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1999; **65**:245–6.
- 115 Sayal SK, Rajbhandari S, Malik AK, Gupta CM. A study of dermatological disorders in geriatric age group. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1998; **64**:270–2.
- 116 Patange VS, Fernandez RJ. A study of geriatric dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1995; **61**:206–8.
- 117 Beauregard S, Gilchrest BA. A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol* 1987; **123**:1638–43.
- 118 Tindall JP, Smith JG. Skin Lesions Of The Aged And Their Association With Internal Changes. *JAMA* 1963; **186**:1039–42.
- 119 Shah R, Jindal A, Patel N. Acrochordons as a cutaneous sign of metabolic syndrome: a case-control study. *Ann Med Health Sci Res* 2014; **4**:202–5.
- 120 Templier C, Boulanger E, Boumbar Y, *et al.* Systematic skin examination in an acute geriatric unit: skin cancer prevalence. *Clin Exp Dermatol* 2015; **40**:356–60.
- 121 Flohil SC, van der Leest RJT, Dowlatshahi EA, *et al.* Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013; **133**:1971–8.
- 122 Harvey I, Frankel S, Marks R, *et al.* Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 1996; **74**:1302–7.
- 123 Hoey SEH, Devereux CEJ, Murray L, *et al.* Skin cancer trends in Northern Ireland and consequences for provision of dermatology services. *Br J Dermatol* 2007; **156**:1301–7.

- 124 Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003; **149**:1200–6.
- 125 Pascual JC, Belinchón I, Ramos JM, *et al.* Skin tumors in patients aged 90 years and older. *Dermatol Surg* 2004; **30**:1017-1019-1020.
- 126 Khaled A, Ben Mbarek L, Zeglaoui F, *et al.* Epidemiologic study of cutaneous cancers in aged persons. *Tunis Médicale* 2008; **86**:895–8.
- 127 Souissi A, Zeglaoui F, El Fekih N, *et al.* Skin diseases in the elderly: a multicentre Tunisian study. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2006; **133**:231–4.
- 128 Liao YH, Chen KH, Tseng MP, Sun CC. Pattern of skin diseases in a geriatric patient group in Taiwan: a 7-year survey from the outpatient clinic of a university medical center. *Dermatol* 2001; **203**:308–13.
- 129 Fontaine J, Mielczarek S, Meaume S, Senet P. Incidence of undiagnosed skin cancers in a geriatric hospital. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2008; **135**:651–5.
- 130 Deo MS, Kerse N, Vandal AC, Jarrett P. Dermatological disease in the older age group: a cross-sectional study in aged care facilities. *BMJ* 2015; **5**:e009941.
- 131 Lubeek SFK, Van Der Geer ER, Van Gelder MMHJ, *et al.* Dermatologic care of institutionalized elderly patients: a survey among dermatologists in the Netherlands. *Eur J Dermatol* 2015; **25**:606–12.
- 132 Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol* 2014; **71**:599.e1-599.
- 133 Geller AC, Annas GD. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Semin Oncol Nurs* 2003; **19**:2–11.
- 134 Helfand M, Mahon S, Eden K. Screening for Skin Cancer. Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2001 disponible au lien <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42669> .

- 135 Grassi G, Seravalle G, Turri C, *et al.* Impairment of thermoregulatory control of skin sympathetic nerve traffic in the elderly. *Circulation* 2003; **108**:729–35.
- 136 Batisse D, Bazin R, Baldeweck T, *et al.* Influence of age on the wrinkling capacities of skin. *Skin Res Technol* 2002; **8**:148–54.
- 137 Dobrev H. Application of Cutometer area parameters for the study of human skin fatigue. *Skin Res Technol* 2005; **11**:120–2.
- 138 Ohshima H, Kinoshita S, Oyobikawa M, *et al.* Use of Cutometer area parameters in evaluating age-related changes in the skin elasticity of the cheek. *Skin Res Technol* 2013; **19**:e238-242.
- 139 Dobrev HP. A study of human skin mechanical properties by means of Cutometer. *Folia Med (Plovdiv)* 2002; **44**:5–10.
- 140 Leveque JL, de Rigal J, Agache PG, Monneur C. Influence of ageing on the in vivo extensibility of human skin at a low stress. *Arch Dermatol Res* 1980; **269**:127–35.
- 141 Wilder-Smith EPV. Stimulated skin wrinkling as an indicator of limb sympathetic function. *Clin Neurophysiol* 2015; **126**:10–6.
- 142 Teoh HL, Chow A, Wilder-Smith EP. Skin wrinkling for diagnosing small fibre neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**:835–7.
- 143 Draelos ZD. Aging skin: the role of diet: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; **31**:701–6.
- 144 Freitas-Simoes T-M, Ros E, Sala-Vila A. Nutrients, foods, dietary patterns and telomere length: Update of epidemiological studies and randomized trials. *Metabolism* 2016; **65**:406–15.
- 145 Purba MB, Kouris-Blazos A, Wattanapenpaiboon N, *et al.* Skin wrinkling: can food make a difference? *J Am Coll Nutr* 2001; **20**:71–80.
- 146 Donde A, Wong H, Frelinger J, *et al.* Effects of exercise on systemic inflammatory, coagulatory, and cardiac autonomic parameters in an inhalational exposure study. *J Occup Environ Med* 2012; **54**:466–70.

- 147 Tonello L, Reichert FF, Oliveira-Silva I, *et al.* Correlates of Heart Rate Measures with Incidental Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness in Overweight Female Workers. *Front Physiol* 2015; **6**:405.
- 148 Tonello L, Rodrigues FB, Souza JWS, *et al.* The role of physical activity and heart rate variability for the control of work related stress. *Front Physiol* 2014; **5**:67.
- 149 Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of active and passive tobacco cigarette smoking on heart rate variability. *Int J Cardiol* 2013; **163**:109–15.
- 150 Green AC, Hughes MCB, McBride P, Fournanier A. Factors associated with premature skin aging (photoaging) before the age of 55: a population-based study. *Dermatol* 2011; **222**:74–80.
- 151 Okada HC, Alleyne B, Varghai K, *et al.* Facial changes caused by smoking: a comparison between smoking and nonsmoking identical twins. *Plast Reconstr Surg* 2013; **132**:1085–92.
- 152 Leung W-C, Harvey I. Is skin ageing in the elderly caused by sun exposure or smoking? *Br J Dermatol* 2002; **147**:1187–91.
- 153 Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, *et al.* Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand* 1997; **160**:235–41.
- 154 Zulfqar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol* 2010; **105**:1181–5.
- 155 Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JLM, *et al.* Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch Gerontol Geriatr* 2016; **63**:1–8.
- 156 Gibbons CH, Illigens BMW, Wang N, Freeman R. Quantification of sudomotor innervation: a comparison of three methods. *Muscle Nerve* 2010; **42**:112–9.
- 157 Gibbons CH, Illigens BMW, Wang N, Freeman R. Quantification of sweat gland innervation: a clinical-pathologic correlation. *Neurology* 2009; **72**:1479–86.
- 158 Gibbons C, Freeman R. The evaluation of small fiber function-autonomic and quantitative sensory testing. *Neurol Clin* 2004; **22**:683–702.

- 159 Zhong Y, Jan K-M, Ju KH, Chon KH. Quantifying cardiac sympathetic and parasympathetic nervous activities using principal dynamic modes analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; **291**:H1475-1483.
- 160 Lewis MJ. Heart rate variability analysis: a tool to assess cardiac autonomic function. *Comput Inform Nurs* 2005; **23**:335-41.
- 161 Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, *et al.* Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 2006; **44**:1031-51.
- 162 de Souza AC, Cisternas JR, de Abreu LC, *et al.* Fractal correlation property of heart rate variability in response to the postural change maneuver in healthy women. *Int Arch Med* 2014; **7**:25.
- 163 Schmidt G, Malik M, Barthel P, *et al.* Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; **353**:1390-6.
- 164 Schwab JO, Eichner G, Balta O, Lüderitz B. Determinants of heart rate turbulence after ventricular premature beats in healthy volunteers. *Hell J Cardiol* 2005; **46**:31-4.

PUBLICATIONS

11 PUBLICATIONS

11.1 Articles dans des revues Internationales à comité de lecture

- Skin tumors and skin aging in 209 French elderly people: the PROOF study.** E. Cinotti, J.L. Perrot, B. Labeille, A.C. Biron, A. Vierkötter, C. Heusèle, C. Nizard, S. Schnebert, J.C. Barthélémy, F. Cambazard. Article accepté dans la revue European Journal of Dermatology
- Season and anatomic site effect on skin color and xerosis quantified using an ultra-high definition videodermoscope.** E. Cinotti, R. Vie, A. Delalleau, B. Labeille, F. Cambazard, JL Perrot. Article accepté dans la revue IEEE transactions on Instrumentation and Measurement
- Prevalence of actinic keratoses in a French cohort of elderly people: the PROOF study.** E. Cinotti, J.L. Perrot, B. Labeille, A. Moragues, C. Chol, A. Leclerq, C. Jaffelin, A.C. Biron, J.C. Barthélémy, F. Cambazard. Article accepté avec révision dans la revue Il Giornale Italiano di Dermatologia
- Is there a relation between autonomic nervous system activity and skin aging?** E. Cinotti, J.L. Perrot, B. Labeille, C. Heusèle, C. Nizard, S. Schnebert, V. Pichot, A. Bernois, C. Rabillon, J.C. Barthélémy, F. Cambazard. Article en cours de révision dans la revue Experimental Dermatology.

11.1.1 Skin tumors and skin aging in 209 French elderly people: the PROOF study

E. Cinotti¹, J.L. Perrot¹, B. Labeille¹, A.C. Biron¹, A. Vierkötter², C. Heusèle³, C. Nizard³, S. Schnebert³, J.C. Barthélémy⁴, F. Cambazard¹

¹Department of Dermatology, ⁴Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital of Saint-Etienne, Cedex 2, 42055 Saint-Etienne, France, ²IUF, Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Auf'm Hennekamp 50, D-40225 Düsseldorf, Germany and ³LVMH Research, 185 Avenue de Verdun, Saint-Jean-de-Braye 45804, France

Abstract

Background: Few studies evaluated the prevalence of skin tumors in the geriatric population and none analyzed different skin aging parameters for the whole body skin in this population.

Objectives: This research evaluated the prevalence of skin tumors and global skin aging in a French cohort of old people.

Materials & Methods: 209 subjects, 105 women and 104 men (mean age 77.5, range 74-81 years) were enrolled from the PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) cohort. SCINEXA (SCore for INtrinsic and EXtrinsic skin Aging) score was used to assess the degree of skin aging and the prevalence of skin tumors. Some additional cutaneous parameters were also studied. Skin aging of women and men were compared.

Results: Mean global SCINEXA was 24.3 (SD 4.7, range 8.2-35.3). Solar elastosis and lax appearance were more severe in women (t test, $p < 0.0001$) whereas pseudoscars (t test, $p = 0.0312$) and coarse wrinkles (t test, $p = 0.0479$) were more severe in men. Eritrosis coli (chi-square test, $p < 0.0001$) was more frequent in men, whereas varicous veins (chi-square test, $p = 0.0026$) and eyelid xanthomas (chi-square test, $p = 0.0282$) were more frequent in women. 12 patients presented with cutaneous carcinomas and 2 patients had early melanomas.

Conclusions: This research describes in details the main indices of skin aging in an old population and the differences related to sex. Moreover, it highlights the utility of a systematic screening of old patients by dermatologists in order to early diagnose skin cancers.

Introduction

Increasingly, both doctors and scientists take an interest in skin cancers and skin aging. In addition, public awareness grows as population ages [1]. In western societies people seem to be very concerned about skin aging as indicated by increasing expenditures for cosmetic products and aesthetic procedures [2].

Several studies investigated peculiar aspects of skin aging for particular body sites in the geriatric population, but none provides a clinical evaluation of skin aging for the whole body skin. Moreover, few studies evaluated the prevalence of malignant skin tumors in this population [3–5]. There are two types of skin aging: intrinsic aging, which includes those changes that are due to normal maturity and occurs in all individuals, and extrinsic aging, produced by extrinsic factors such as sun exposure, smoking, and environmental pollutants. This study evaluated both global skin aging and peculiar aspects of intrinsic and extrinsic skin aging and studied the prevalence of skin tumors in an elderly people French cohort. Aging parameters were compared in female and males.

Materials and methods

Participants

209 subjects, 105 women and 104 men (mean age 77.5, range 74-81 years) were enrolled from the PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) [6] cohort, a group of 1011 people aged 65 years upon study entry in 2001-2003, recruited from the electoral list of the city of Saint-Etienne, France, and followed since then for their cardiovascular and cerebrovascular aging. The exclusion criteria for participating at the PROOF study were defined as follows: previous myocardial infarction, arrhythmia, cardiac pacemaker, stroke, neurological or psychiatric disease, insulin-dependent diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, cerebral magnetic resonance results suggesting neurological diseases or initial dementia, and residence in institutions. In 2001, 3983 people born between January 1, 1934 and September 30, 1936, were registered on the electoral list of Saint-Etienne. All of them were contacted by mail. Volunteers then manifested their willingness to participate in the study by phone, during which inclusion and exclusion criteria were evaluated. Among 3983 eligible participants 67% did not reply, 11% declined participation, and 1.2% were ineligible. The sample was completed by 48 participant's spouses and 132 voluntary subjects. The details of the PROOF study have been previously described [6–8].

At the time of our study, 593 (299 women and 294 men) PROOF subjects were alive and still in follow-up in the cohort for the study of their ANS. We enrolled the participants by phone call and the first subjects of the PROOF cohort that were available participated to this study. Of the 593 subjects of PROOF cohort, 172 women and 271 men were invited by phone call to participate to this study. 234 subjects did not agree to participate or were not available for the current study. Exclusion criteria were: 1) history of aesthetic medicine treatments and 2) application of make-up or any cosmetic product on the skin on the day of the examination. None of the subjects enrolled by phone call was excluded.

An institutional review board approval was obtained at the University Hospital of Saint-Etienne, France (institutional review board number IRB00010220). A patient's informed consent was obtained before every examination.

Skin aging and skin cancer evaluation

Evaluations were carried out in the Dermatology Department of Saint-Etienne, France, in 3 weeks during March 2013 (79 women), November 2013 (26 women and 58 men) and March (46 men) 2014. Each examined subject acclimated for at least 20 minutes prior to evaluation in a room at 22°C. All aging parameters were evaluated independently by three dermatologists (E.C., F.C. and C.B.) and the whole skin surface was observed.

SCINEXA (SCore for INtrinsic and EXtrinsic skin Aging)

SCINEXA score [9] was used to assess the degree of skin aging and the prevalence of skin cancers. The SCINEXA score is based on the evaluation of 5 cutaneous signs (uneven pigmentation, fine wrinkles, lax appearance, reduced fat tissue, and seborrheic keratosis - SK) that are indicative of the intrinsic skin aging or chrono-aging (intrinsic SCINEXA score) and 18 cutaneous signs (sunburn freckles, actinic lentigo, hyperpigmentations and/or melasma, change of phototype with skin type darker than that inherited, yellowness, pseudoscars, coarse wrinkles, solar elastosis, cutis rhomboidalis nuchae, elastoidosis with comedones and kysts of Favre Racouchot, comedones, xerosis, teleangectasias, permanent erythema, actinic keratosis - AK, basal cell carcinoma - BCC, squamous cell carcinoma - SCC and malignant melanoma - MM) that are characteristic of the extrinsic skin aging or photo-aging (extrinsic SCINEXA score).

Each item is scored as 0 (none), 1 (mild), 2 (moderate) and 3 (severe) compared to a photographic scale. For some items (uneven pigmentation, cutis rhomboidalis nuchae, elastoidosis with comedones and kysts of Favre Racouchot, SK, AK, and skin malignant

tumors) a binary scale is used 0 (Yes) or 3 (No). The overall SCINEXA score is obtained by adding the scores of each item. SCINEXA ranges from 0 to 69, intrinsic SCINEXA ranges from 0 to 15, extrinsic SCINEXA ranges from 0 to 54.

All the clinically suspected malignant skin cancers were excised in order to confirm the diagnosis with a histopathological examination.

Cutaneous parameters in addition to SCINEXA:

Phototype was evaluated according to the Fitzpatrick classification [10]. Score of frontal, periocular, cheek, upper lip wrinkles and nasogenian furrows was recorded for 130 patients (26 women and all men). The presence of erythrosis coli, eyelid xanthomas, stasis dermatitis and inferior limb varicous vein was evaluated.

We also quantified benign skin cancers (SKs, nevi, cherry angiomas, acrochordons, actinic lentigos) per body site in a semiquantitative scale (0:0, 1:<10, 2:10-50, 3:>50). Nevi were divided in lesions suggestive of dermal nevi at clinical and dermoscopic examination and other type of nevi.

Data analyses

For each subject we calculated the mean value of each cutaneous parameter (SCINEXA, intrinsic SCINEXA, extrinsic SCINEXA, different items of the SCINEXA and scoring of wrinkles in different facial sites) from the score of the three investigators. The mean, standard deviation (SD), median, minimum and maximum values of each cutaneous parameter were also calculated for the entire population and for women and men. The prevalence of malignant skin tumors (SCC, BCC and MM), precancerosis (AK) and benign skin tumors was assessed.

All parameters were compared in female and male populations and in different prototypes using the t-test if the mean value of the three investigators was available and using the chi square-test if presence or absence were reported. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results:

Skin aging

Patients mainly had phototype II and III. Six (3%; 4 women, 2 men) patients had phototype I, 84 (40%; 51 women, 33 men) phototype II, 104 (50%; 49 women; 55 men) phototype III and 15 (7%, 1 woman, 14 men) phototype IV. Mean global SCINEXA was

24.3 (SD 4.7, range 8.2-35.3), extrinsic SCINEXA was 16.2 (SD 3.8, range 4-28) and intrinsic SCINEXA was 8.2 (SD 2, range 2.3-14). Data for SCINEXA, each item of the SCINEXA and facial coarse wrinkle scores are reported in table 1. Erythrosis coli was found in 37% (18 women, 59 men) of subjects, eyelid xanthomas in 7% (11 women, 3 men), stasis dermatitis in 11% (11 women, 12 men), and inferior limb varicous vein in 59% (73 women, 51 men).

Comparison between women and men skin aging

No statistically significant difference between female and male values of SCINEXA, intrinsic SCINEXA and extrinsic SCINEXA were found. However, we noticed differences in some items of SCINEXA: solar elastosis and lax appearance were more severe in women ($p < 0.0001$) whereas pseudoscars ($p = 0.0312$) and coarse wrinkles ($p = 0.0479$) were more severe in men. However, women had more upper lip wrinkles ($p < 0.0001$). Eritrosis coli (chi-square value 35.1908, $p < 0.0001$) was more frequent in men, whereas varicous veins (chi-square value 9.0869, $p = 0.0026$) and eyelid xanthomas (chi-square value 4.818, $p = 0.0282$) were more frequent in women.

Skin cancers

The number of benign skin tumors per site is reported in table 2. Concerning precancerosis, 69.4% subjects had AK. Men had AK more frequently than women (60 women, 85 men; chi-square value 14.868, $p = 0.0001$). All the three investigators independently found the same malignant skin tumors (BCC, SCC, MM) and histological examination confirmed their clinical diagnosis. Age and sex of the patients with malignant skin tumors, location and histological subtype of the tumors are reported in table 3. 11 (5%, 6 woman, 5 men) patients had BCC (2 women presented with multiple BCCs), one man had SCC and two men had MM. Mean SCINEXA, extrinsic SCINEXA and intrinsic SCINEXA of patients with malignant skin tumors were 27.4 (SD=4.4), 19.7 (SD=3.5) and 7.7 (SD=1.6) respectively. 11 patients (5%) had a previous history of CBC, 2 of CSC and 1 of MM. None of the patients with a history of malignant skin cancer presented a new one at the screening.

Discussion

This is the first study that evaluated global skin aging through SCINEXA score in a large population of old people. Two smaller studies reported a mean SCINEXA score of 28

(SD 5) [11] and 27 (SD 7) [12] in 10 patients over 65 years and less than 53 subjects (number not specified in the study) between 50 and 60 years respectively. In our study SCINEXA was slightly lower (24.3, SD 4.7). We speculate that this could be due to a larger number of investigated subjects that could have reduced the variance of the sample or to the fact that in our study only old subjects were evaluated whereas in the previous 2 studies young and old subjects were compared with a possible overestimation of aging parameters in old subjects. Moreover, the previous studies were conducted in Italy and Australia where the UV exposition could have been more intense than in our French region.

Coarse wrinkles and lax appearance were the most severe signs of skin aging, having the highest scores after benign skin tumors. In particular, frontal and nasogenien furrow wrinkles were the most severe among facial coarse wrinkles. These data support the major development of aesthetic medicine towards the treatment of wrinkles and skin laxity [13]. Fine wrinkles of the non-exposed part of the upper limbs, reduced fat tissue, yellowness, solar elastosis, xerosis and telangectasias were mostly scored as mild. Uneven pigmentation of the non-exposed part of the upper limbs, changes of phototype, pseudoscars, hyperpigmentations and/or melasma, permanent erythema, comedones, elastoidosis with comedones, cutis rhomboidalis nuchae and malignant skin tumors were found in a small proportion of subjects.

Interestingly, no statistically significant differences between male and female global, intrinsic and extrinsic aging were found. However, we could identify differences in some items of SCINEXA: solar elastosis and lax appearance were more severe in women and pseudoscars and coarse wrinkles were more severe in men. We hypothesize that solar elastosis, that is strictly connected with sun exposure [14], can be favored by the absence of the beard protection on the face in women. Lax appearance indicates the degree of how severe the tissue is hanging down (for example looking at the cheek or the medial part of the upper arm) or the loss of elasticity of the skin on back of hands; its higher severity in women could be due to the stronger decrease of elastic fibers in the aging dermis compared to men [15]. The higher severity of coarse wrinkle in men compared to women has been already observed [16] and could be related to a more important facial muscular development [17]. Coarse wrinkles distribution was also different in females and males: females had more upper lip wrinkles ($p < 0.0001$) and it has been demonstrated that this difference could be related to the smaller number of sebaceous glands in the perioral region of women [18]. Although women and men have the same quantity of hair in this region

[18], we speculate that the presence of terminal hair in men protects from solar exposure and contributes to prevent wrinkles in this area.

Concerning the cutaneous parameters not included in the SCINEXA, erythrosis coli was found in more than one third of the patients and especially in men, representing 77% of the subjects with this finding. Interestingly, in previous studies performed in dermatological outpatients it was more frequent in women; we suppose men were underestimated because they usually do not seek medical advice for this condition [19]. Eyelid xanthomas were infrequent as well as stasis dermatitis, whereas inferior limb varicose vein were quite common, especially in women.

Concerning benign skin tumors, SKs and dermal and non-dermal nevi were present in most patients (91%, 70% and 55% respectively). SKs and dermal nevi were more frequent on the trunk (86% and 49% respectively) and face (48% and 34% respectively). However, the number of nevi per subject was low and less than 20% of subjects had more than 10 nevi and none had more than 50 nevi, consistent with the fact that the number of nevi decreases with age [20,21]. In a German study [20] among slightly younger patients aged 65-74 years, 56% had less than 10 nevi and 42.5% had 11-50 nevi. Concerning SKs, an Australian study found a 100% prevalence in subjects aged more than 50 years [22] confirming a high prevalence of these skin lesions that are a common cause of dermatologic consultation [23].

Cherry angiomas were also found in quite all our patients (96%), especially on the trunk (92%) and upper limbs (48%). Previous studies reported a variable prevalence of 24.2% [24], 48.1% [25], 49.5% [26], 53.7% [27] and 86% [28] in old people. Acrochordons were common (73% of the subjects), mainly in the axillary and cervical regions. Acrochordons have been identified as a possible cutaneous sign of metabolic syndrome [29]. However, this sign is more useful in younger subjects where the prevalence of acrochordons is lower. Actinic lentigos were present in quite all patients (99%), and interestingly their density was higher on the back of hands than in other body sites. Schafer et al. [20] found a prevalence of around 80% of actinic lentigo in a German population of 65-74 years, similarly to our data. Conversely, studies on Indian old patients found a low prevalence of actinic lentigo in old people [24,26].

In our cohort, malignant skin cancers were found in 6.7% of patients. Few studies evaluated the epidemiology of malignant skin cancers in the old population and most of them are based on cancer registers [30,31] or on surveys on patients attending dermatology clinics [26,32–35]. Two French studies evaluated the prevalence of skin cancers in geriatric

units or nursing homes [3,4] and found a similar prevalence of malignant skin tumors of 4.9% [3] and 5.6% [4]. A higher prevalence was found by a New Zealand study[5] (BCC in 14.8%, in situ SCC in 10.2%, invasive SCC in 8%, MM in 2.3% of 88 nursing home residents) possibly related to the older age of the patients (mean age 87.1 years , SD 5.5 years) and the different geographical area. Similarly to our study, all studies mainly found skin carcinomas.

Concerning MM, we found early tumors: one in situ MM and one superficial spreading MM with a Breslow's index of 0.2mm, similarly to the other two studies where only in situ MMs were reported. Interestingly, mean global SCINEXA and extrinsic SCINEXA of the patients with malignant skin tumors were higher than those of the rest of the cohort, but not intrinsic SCINEXA, suggesting a greater connection between malignant skin cancer of elderly people and photo-exposition than intrinsic aging.

A Dutch questionnaire-based study found that more than the half of the nursing home visits by dermatologists were for cutaneous (pre)malignancies[36]. Notably, our study showed that examination by doctors that are not dermatologists is not sufficient to identify skin cancers because our patients are regularly visited by other specialists, not dermatologists, for the PROOF study. The screening of older people by dermatologists can allow an early detection of skin tumors that increase in incidence with the age. This is particularly important especially for old men that are at high risk of MM [37–39] (as also showed by our study that found 2 MM in 2 men) and are unlikely to practice self-examination and to respond to health promotion campaigns [39].

Interestingly, 69.4% of our patients presented a precancerosis, differently from a previous report [3] that found AK in one third of old patients.

In conclusion, our study evaluates the overall skin aging of a cohort, representative of the older population of the city of Saint-Etienne, France, in the age group of 74-81 years, by using the SCINEXA score. Our research describes in details the main indices of skin aging and indicates the prevalence of benign and malignant skin tumors in this population. These data could be useful as a reference for other epidemiological studies in different age groups or in populations of the same age and from other geographical areas. Moreover, our study highlights the utility of a systematic screening of older patients by dermatologists in order to make an early diagnosis of malignant skin cancers.

Acknowledgments: This study was funded by LVMH Research, France. All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

References

1. Diepgen TL. Demographic changes in Germany. Consequences in health policy and dermatology. *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb* 2003; 54:804–8.
2. Twigg J, Majima S. Consumption and the constitution of age: expenditure patterns on clothing, hair and cosmetics among post-war ‘baby boomers’. *J Aging Stud* 2014; 30:23–32.
3. Templier C, Boulanger E, Boumbar Y, *et al.* Systematic skin examination in an acute geriatric unit: skin cancer prevalence. *Clin Exp Dermatol* 2015. 2015; 40:356-60
4. Fontaine J, Mielczarek S, Meaume S, Senet P. [Incidence of undiagnosed skin cancers in a geriatric hospital. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2008; 135:651–5.
5. Deo MS, Kerse N, Vandal AC, Jarrett P. Dermatological disease in the older age group: a cross-sectional study in aged care facilities. *BMJ Open* 2015; 5:e009941.
6. Barthélémy J-C, Pichot V, Dauphinot V, *et al.* Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the ‘PROOF’ Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the ‘SYNAPSE’ Study. *Neuroepidemiology* 2007; 29:18–28.
7. Martin MS, Sforza E, Roche F, Barthélémy JC, Thomas-Anterion C, PROOF study group. Sleep breathing disorders and cognitive function in the elderly: an 8-year follow-up study. the proof-synapse cohort. *Sleep* 2015;38:179–87.
8. Sforza E, Roche F, Thomas-Anterion C, *et al.* Cognitive function and sleep related breathing disorders in a healthy elderly population: the SYNAPSE study. *Sleep* 2010;33:515–21.
9. Vierkötter A, Ranft U, Krämer U, *et al.* The SCINEXA: a novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci* 2009; 53:207–11.

10. Roberts WE. Skin type classification systems old and new. *Dermatol Clin* 2009; 27:529–33, viii.
11. Longo C, Casari A, De Pace B, *et al.* Proposal for an in vivo histopathologic scoring system for skin aging by means of confocal microscopy. *Skin Res Technol* 2013; 19:e167–73.
12. Raphael AP, Kelf TA, Wurm EMT, *et al.* Computational characterization of reflectance confocal microscopy features reveals potential for automated photoageing assessment. *Exp Dermatol* 2013; 22:458–63.
13. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, *et al.* Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol* 2012; 4:308–19.
14. 12 Kennedy C, Bastiaens MT, Bajdik CD, *et al.* Effect of smoking and sun on the aging skin. *J Invest Dermatol* 2003; 120:548–54.
15. Vitellaro-Zuccarello L, Cappelletti S, Dal Pozzo Rossi V, Sari-Gorla M. Stereological analysis of collagen and elastic fibers in the normal human dermis: variability with age, sex, and body region. *Anat Rec* 1994; 238:153–62.
16. Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Quantification of age-related facial wrinkles in men and women using a three-dimensional fringe projection method and validated assessment scales. *Dermatol Surg* 2014; 40:22–32.
17. Clark HM, Solomon NP. Age and sex differences in orofacial strength. *Dysphagia* 2012; 27:2–9.
18. Paes EC, Teepen HJLM, Koop WA, Kon M. Perioral wrinkles: histologic differences between men and women. *Aesthetic Surg J* 2009; 29:467–72.
19. Katoulis AC, Stavrianeas NG, Georgala S, *et al.* Poikiloderma of Civatte: a clinical and epidemiological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19:444–8.
20. Schäfer T, Merkl J, Klemm E, *et al.* The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: Results of the KORA-survey 2000. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1490–6.

21. Piliouras P, Gilmore S, Wurm EM, *et al.* New insights in naevogenesis: number, distribution and dermoscopic patterns of naevi in the elderly. *Australas J Dermatol* 2011; 52:254–8.
22. Yeatman JM, Kilkenny M, Marks R. The prevalence of seborrhoeic keratoses in an Australian population: does exposure to sunlight play a part in their frequency? *Br J Dermatol* 1997; 137:411–4.
23. Kyriakis KP, Alexoudi I, Askoxylaki K, *et al.* Epidemiologic aspects of seborrheic keratoses. *Int J Dermatol* 2012; 51:233–4.
24. Chopra A. Skin diseases in the elderly. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1999; 65:245–6.
25. Sayal SK, Rajbhandari S, Malik AK, Gupta CM. A study of dermatological disorders in geriatric age group. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1998; 64:270–2.
26. Patange VS, Fernandez RJ. A study of geriatric dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1995; 61:206–8.
27. Beauregard S, Gilchrest BA. A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol* 1987; 123:1638–43.
28. Tindall JP, Smith JG. Skin lesions of the aged and their association with internal changes. *JAMA* 1963; 186:1039–42.
29. Shah R, Jindal A, Patel N. Acrochordons as a cutaneous sign of metabolic syndrome: a case-control study. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4:202–5.
30. Hoey SEH, Devereux CEJ, Murray L, *et al.* Skin cancer trends in Northern Ireland and consequences for provision of dermatology services. *Br J Dermatol* 2007; 156:1301–7.
31. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003; 149:1200–6.

32. Pascual JC, Belinchón I, Ramos JM, *et al.* Skin tumors in patients aged 90 years and older. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al* 2004; 30:1017–9; discussion 1019–20.
33. Khaled A, Ben Mbarek L, Zeglaoui F, *et al.* Epidemiologic study of cutaneous cancers in aged persons. *Tunis Médicale* 2008; 86:895–8.
34. Souissi A, Zeglaoui F, El Fekih N, *et al.* Skin diseases in the elderly: a multicentre Tunisian study. *Ann Dermatol Vénérologie* 2006; 133:231–4.
35. Liao YH, Chen KH, Tseng MP, Sun CC. Pattern of skin diseases in a geriatric patient group in Taiwan: a 7-year survey from the outpatient clinic of a university medical center. *Dermatol Basel Switz* 2001; 203:308–13.
36. Lubeek SFK, Van Der Geer ER, Van Gelder MMHJ, *et al.* Dermatologic care of institutionalized elderly patients: a survey among dermatologists in the Netherlands. *Eur J Dermatol* 2015; 25:606–12.
37. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:599.e1–599.e12; quiz 610, 599.e12.
38. Geller AC, Annas GD. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Semin Oncol Nurs* 2003; 19:2–11.
39. Helfand M, Mahon S, Eden K. Screening for Skin Cancer. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2001 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42669> (accessed 10 Dec 2015).

Table 1 SCINEXA and score of facial coarse wrinkles

			Overall (n=209)			Women (n=105)			Men (n=104)		
Evaluated site			Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median
SCINEXA			24.30	4.66	24.33	24.19	5.10	24.67	24.41	4.20	24.00
Extrinsic SCINEXA			16.27	3.88	16.33	16.10	4.27	16.67	16.43	3.45	16.00
Intrinsic SCINEXA			8.24	1.95	8.00	8.49	2.09	8.33	7.98	1.77	7.83
Intrinsic SCINEXA	uneven pigmentation	bottom side of upper limbs	0.79	1.30	0.00	1.60	0.64	2.00	1.53	0.62	1.50
	fine wrinkles	bottom side of upper limbs, back of hands	1.51	0.66	1.00	1.60	0.64	2.00	1.53	0.62	1.50
	lax appearance	face, back of hands, upper arms	1.73	0.73	2.00	1.94	0.66	2.00	1.53	0.73	1.00
	reduced fat tissue	back of hands	1.45	0.71	1.00	1.52	0.73	1.00	1.37	0.69	1.00
	seborrhoeic keratosis	whole body	2.74	0.85	3.00	2.62	1.00	3.00	2.86	0.64	3.00
Extrinsic SCINEXA	actinic lentigo of the shoulder	shoulders	2.28	0.76	2.00	2.19	0.77	2.00	2.37	0.74	2.00
	actinic lentigo other site	back of upper limbs and hands	2.74	0.59	3.00	2.90	0.37	3.00	2.78	0.44	3.00
	pigment change	whole body	0.44	0.70	0.00	0.63	0.85	0.00	0.26	0.44	0.00
	change of phototype	face	0.13	0.40	0.00	0.16	0.36	0.00	0.10	0.43	0.00
	yellowness	face	1.07	0.70	1.00	1.11	0.72	1.00	1.03	0.68	1.00
	pseudoscars	back of upper limbs	0.31	0.62	0.00	0.22	0.52	0.00	0.40	0.70	0.00
	coarse wrinkles	face	1.66	0.77	2.00	1.75	0.82	2.00	1.57	0.70	2.00
	solar elastosis	face	1.49	0.89	1.00	1.77	0.83	2.00	1.20	0.85	1.00
	cutis rhomboidalis nuchae	nack	0.91	1.29	0.00	0.82	1.34	0.00	1.01	1.24	0.00
	elastoidosis with comedones and kysts of Favre Racouchot	periorbital	0.19	0.70	0.00	0.11	0.58	0.00	0.26	0.80	0.00
comedones	periorbital	0.15	0.47	0.00	0.09	0.31	0.00	0.21	0.58	0.00	

Table 1 SCINEXA and score of facial coarse wrinkles (part 2)

	Evaluated site	Overall (n=209)			Women (n=105)			Men (n=104)			
		Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	
Extrinsic SCINEXA	comedones	periorbital	0.15	0.47	0.00	0.09	0.31	0.00	0.21	0.58	0.00
	dryness	face, back of hands, back of upper limbs	0.83	0.75	1.00	0.77	0.70	1.00	0.88	0.79	1.00
	teleangectasias	cheeks, nose	1.38	0.82	1.00	1.28	0.77	1.00	1.48	0.86	1.00
	permanant erythema	whole body	0.46	0.60	0.00	0.35	0.52	0.00	0.58	0.66	0.00
	actinic keratosis	whole body	1.97	1.39	3.00	1.66	1.49	3.00	2.29	1.19	3.00
	basal cell carcinoma	whole body	0.16	0.67	0.00	0.17	0.70	0.00	0.14	0.64	0.00
	squamous cell carcinoma	whole body	0.01	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.29	0.00
	malignant melanoma	whole body	0.04	0.36	0.00	0.03	0.29	0.00	0.06	0.41	0.00
Coarse wrinkle score	front	1.74	0.76	2.00	1.48	0.64	1.00	1.80	0.78	2.00	
	perioculair	1.34	0.70	1.00	1.28	0.61	1.00	1.36	0.72	1.00	
	cheek	0.95	0.89	1.00	1.24	0.96	1.00	0.88	0.86	1.00	
	upper lip	0.65	0.78	0.00	1.72	0.73	2.00	0.39	0.53	0.00	
	nasogenian furrow	1.81	0.78	2.00	1.80	0.70	2.00	1.82	0.80	2.00	

* Coarse wrinkle score in different facial sites was evaluated on 26 women and 104 men

Table 2 Prevalence of benign skin tumors (rate on 209 subjects)

	Number of lesions	Total body	Face	Trunk	Upper Limbs	Lower Limbs
Dermal naevus	yes	70	34	49	22	10
	<10	57	34	48	22	10
	10-50	13	0	1	0	0
	>50	0	0	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	yes	91	48	86	27	28
	<10	33	42	39	26	28
	10-50	34	5	25	1	0
	>50	24	0	22	0	0
Cherry angioma	yes	96	29	92	48	44
	<10	25	28	35	38	34
	10-50	33	0	42	8	7
	>50	37	0	16	2	3
Acrochordon	yes	73	-	axillae:36 neck: 26	-	inguinal folds:11
	yes	99	94	96	forearm: 96 back of hand: 94	77
Actinic Lentigo	<10	0	31	8	forearm: 19 back of hand: 28	37
	10-50	14	51	45	forearm: 43 back of hand: 37	22
	>50	85	12	43	forearm: 23 back of hand: 41	18

Table 3 Demographic characteristics of the patients with malignant skin tumors and histological features of these tumors

Patient Number	Age	Sex	Tumor	Localisation	Histological subtype
1	78	M	SCC	trunk	infiltrant
2	76	F	BCC	trunk	infiltrant
3	76	F	4 BCCs	trunk	superficial
4	78	F	BCC	face	nodular
5	78	F	BCC	trunk	superficial
5	78	F	BCC	trunk	nodular
5	78	F	BCC	face	nodular
6	78	F	BCC	face	superficial
7	77	F	BCC	inferior limb	superficial
8	79	M	BCC	trunk	Pinkus-type
9	78	M	BCC	superior limb	nodular
10	77	M	BCC	neck	infiltrant
11	77	M	BCC	trunk	superficial
12	80	M	BCC	face	nodular
13	78	M	MM	trunk	in situ
14	80	M	MM	trunk	SSM (Breslow 0.2 mm)

SCC: squamous cell carcinoma, BCC: basal cell carcinoma, MM: melanoma, SSM: superficial spreading melanoma

11.1.2 Season and anatomic site effect on skin color and xerosis quantified using an ultra-high definition videodermoscope

Elisa Cinotti, Jean-Luc Perrot, Bruno Labeille, Frédéric Cambazard
University Hospital of Saint-Etienne,
Dermatology Department,
42055 Saint-Etienne, France

Romain Vie, Alexandre Delalleau
PIXIENCE,
31100 Toulouse, France

Linda Tognetti, Pietro Rubegni
University Hospital of Siena, Dermatology
Department,
53100 Siena, Italy

Abstract— Videodermoscopy has been used for the diagnosis of skin cancers and could be of potential interest to assess the quality of the skin in the cosmetic field, especially for the evaluation of skin color and xerosis. We evaluated whether it is possible to observe a variation of skin erythema, yellowness, pigmentation, color variance and xerosis induced by the season effect and the evaluated body site by using a new ultra-high definition videodermoscope. This videodermoscope provides images independent from the external lightening and reproducible. Videodermoscopy images were acquired at three body sites (photo-exposed forearm and face and photo-protected arm) of 149 elderly healthy volunteers. 79 subjects were evaluated in March and 70 subjects were evaluated in November. We found a difference in erythema, pigmentation, xerosis and yellowness in the two groups of subjects evaluated before and after the summer. As expected, erythema, pigmentation and xerosis increased and yellowness decreased after the summer. Some differences of these parameters were found in the three body sites independently from sun exposure. Videodermoscopy can provide quantitative data about both skin color and xerosis and in the future it could be used to evaluate different cosmetics and aesthetical procedures.

Keywords— colour; elderly; image; quantification; skin; videodermoscopy; xerosis.

I INTRODUCTION

Videodermoscopy or digital dermoscopy is a technique that allows to acquire high-magnification digital images of the skin surface using a video embedded probe which is put in contact with the skin [1]. This non-invasive technique has been developed to monitor skin lesions suspicious of skin tumors. Digital dermoscopy images are stored and compared to images obtained during the patient's next examination in order to identify some changes that are indicative of a malignant tumor growth and recommend a surgical excision. Videodermoscopy is also of potential interest to assess the quality of the skin in the cosmetic field and in particular for the evaluation of skin color and xerosis. However, videodermoscopic images have a low resolution, may vary depending on the lighting of the room where they are acquired and they are not reproducible for quantitative studies. For all these reasons videodermoscopy has not yet been used to measure skin color and xerosis in cosmetic studies. Recently, it has been introduced on the market a videodermoscope that provides images that have an ultra-high definition (UHD), are independent from the external lightening and are reproducible.

We evaluated whether it is possible to observe a variation of the skin erythema, yellowness, pigmentation, color variance and xerosis induced by the season effect and the evaluated body site by using this new device.

II MATERIAL AND METHOD

Participants

149 healthy volunteers, 96 women and 53 men (mean age 77.5, range 74-81 years), were enrolled from the PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) cohort[2], a group of elderly subjects recruited from the electoral list of the city of Saint-Etienne, France, and followed since 2001 for their cardiovascular and cerebrovascular aging. We enrolled the participants by phone call and the first subjects of the PROOF cohort that were available participated to this study. Exclusion criteria were: 1) history of aesthetic medicine treatments and 2) application of make-up or any cosmetic product on the skin the day of the examination.

79 subjects (all women) were evaluated in March 2013 (group 1) and 70 other subjects (17 woman and 53 men) in November 2013 (group 2).

An institutional review board approval was obtained at the University Hospital of Saint-Etienne, France (institutional review board number IRB00010220). A patient informed consent was obtained before the examination.

Setting

Images were acquired in the Dermatology Department of Saint-Etienne. Each evaluated subject acclimated for at least 20 minutes prior to evaluation in a room at 22°C.

Videodermoscopy

The C-Cube (Pixience, Toulouse, France) videodermoscope was used in this study. It has three main peculiarities:

- A 10MPx CMOS sensor that allows to obtain an UHD image of a field of view of 1.6mm x1.2mm at 50x magnification.
- A specific granted patent lighting principle (WO/2015/075177)[3] to obtain homogeneous lighting without any glare.
- A real-time color calibration procedure that corrects the live and acquired images from a RGB sensor to a sRGB color space and then to a CIE Lab color space[4,5], obtaining reproducible images among different C-Cube probes as well as reliable color measurements (Fig.1).

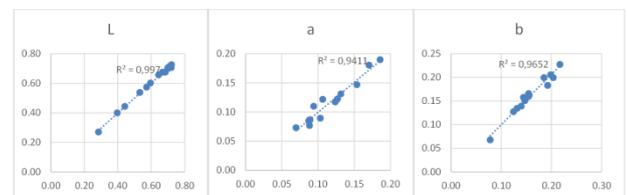
Images were acquired on the lateral photo-exposed surface of the forearm 10 cm from the elbow crease (area 1: A1), the medial photo-protected surface of the arm 10 cm from the elbow crease (area 2: A2), and the zygomatic region of the face (area 3: A3). 149 images were obtained for the two areas of the upper limbs and 148 for the face.

Analysis of the videodermoscopic images

The following cutaneous parameters that are clinically relevant in the field of cosmetics were evaluated: Erythema, Yellowness, Pigmentation, Color Variance and Xerosis.

Erythema (or redness) and Yellowness of the skin:

These criteria indicate the absolute amount of red and yellow in the skin color. They are strictly proportional to the a^* and b^* components of the CIE $L^*a^*b^*$ color space, respectively. A single redness value is obtained by averaging $\sigma^*A(i,j)$ for all pixels of the image where σ is a strictly positive arbitrary coefficient and $A(i,j)$ is the a^* component in the CIE $L^*a^*b^*$ color space for the pixel (i,j) . A single yellowness value is obtained likewise using b^* instead of a^* .



Correlation obtained on the skin of 14 subjects using the C-Cube videodermoscope (Y-axis) and a spider 3print SR spectrophotometer (Datacolor, Zurich, Switzerland, X-axis) .

Pigmentation

The pigmentation parameter is expressed by the formula of the Individual Typology Angle (ITA°)[6]. It is obtained by averaging $[\text{ArcTangent}(L(i,j) - 50) / b(i,j)] \times 180 / \pi$ where $b(i,j)$ and $L(i,j)$ are the b^* component and the L^* component in CIE $L^*a^*b^*$ color space for the pixel (i,j) , respectively. Since it is an angle, values can be negative. The scale is oriented in such a way that small values indicate dark or highly pigmented skin tones while higher values indicate light or slightly pigmented skin ($ITA^\circ \geq 55^\circ$ extremely fair skin, $55^\circ > ITA^\circ \geq 41^\circ$ fair skin, $41^\circ > ITA^\circ \geq 28^\circ$ intermediate skin, $28^\circ > ITA^\circ \geq 10^\circ$ tanned skin, $10^\circ > ITA^\circ \geq -30^\circ$ brown skin , $ITA^\circ < -30^\circ$ dark skin).

Color Variance

Variance of a set is defined as the average distance between the mean value of the set and each individual element. Here, the color variance was computed in the CIE $L^*a^*b^*$ color space by averaging the distance between each CIE $L^*a^*b^*$ components for the pixel (i,j) [$L(i,j)$, $A(i,j)$, $B(i,j)$] and the mean L^*a^*b value of the image obtained by averaging each color component independently [mL , mA , mB]. The distance between two colors is the Euclidian distance between the two triplets, also known as the CIE76 delta-E. A low value indicates a

uniform area, whereas a high value reflects a heterogeneous area (color inhomogeneity).

Xerosis (or desquamation)

Quantification of visible skin scales is a good indicator of skin xerosis (or desquamation or dryness). We quantified scales based on a detection algorithm: scales tend to be whiter than the surrounding skin, so that the detection operator selects areas in the image where the L* component is higher than average whereas a* and b* are closer to 0 than average. Fine tuning of a few thresholds and qualitative analysis on selected images were necessary to finalize an effective detector. The desquamation index was obtained by measuring the total surface of the detected scales in an image. High values indicate very dry skin while low values indicate hydrated skin.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the R statistical software in order to compare the 2 groups of subjects evaluated before (group 1) and after the summer (group 2) and the three body sites (A1, A2, A3). All tests were made with a 5% level of significance.

A one-way ANOVA was first performed. The assumptions for the ANOVA were checked with two tests: Bartlett test to analyze the homogeneity of variances and Shapiro-Wilk test to check the normality of the given distributions. If one of the tests failed, a non-parametric Kruskal-Wallis test was performed.

If a difference between groups was found, the proper pairwise comparison method was used:

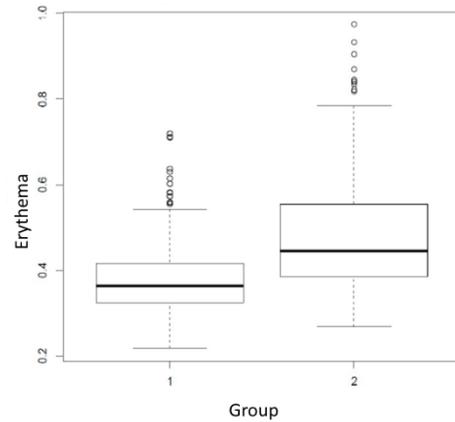
- For parametric cases (ANOVA): Tuckey contrast with Holm correction for p-values.
- For non-parametric cases (Kruskal-Wallis): Wilcoxon Rank Sum and Signed Rank tests.

III RESULTS

Videodermoscopic parameters

versus groups

Videodermoscopic parameters in group 1 and 2 are reported in table I. Erythema (Fig. 2), pigmentation (Fig. 3) and xerosis (Fig. 4) were higher in group 2 than in group 1 ($P = 5.17e-7$, $P = 9.12e-9$, $P = 2.23e-6$). Yellowness was lower in group 2 than in group 1 ($P = 5.17e-7$). Color variance was similar in the 2 groups ($P = 0.421$).

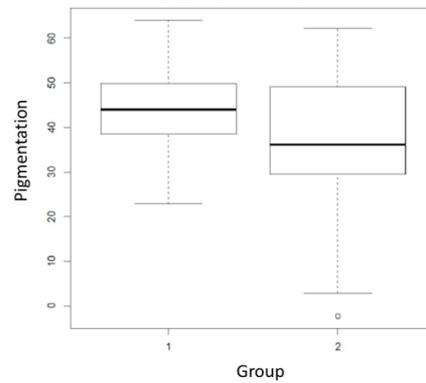


Erythema in group 1 and 2.

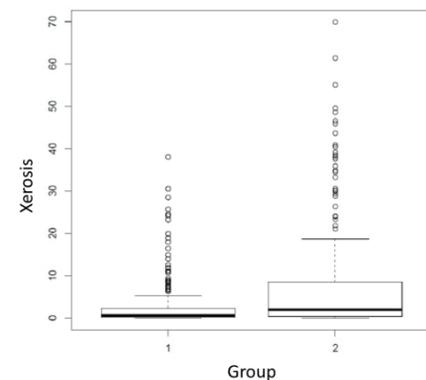
Videodermoscopic parameters

versus imaged area

Videodermoscopic parameters per each of the three body sites are reported in table II and III.



Pigmentation in group 1 and 2 measured as ITA. Small values indicate highly pigmented skin.



Xerosis in group 1 and 2.

VIDEODERMOSCOPIC PARAMETERS IN GROUP 1 AND 2

Skin index	Group	Mean	Standard Deviation	Normal distribution	Homogeneous data	ANOVA	Kruskal-Wallis	Type of test	Group comparison	p value
Erythema	1	0.59	0.10	yes	no	2.71E-10	1.59E-09	non parametric	2 vs 1	5.17E-07
	2	0.54	0.08	no	no				3 vs 1	7.38E-08
Yellowness	1	0.59	0.10	yes	no	2.71E-10	1.59E-09	non parametric	2 vs 1	5.17E-07
	2	0.54	0.08	no	no				3 vs 1	7.38E-08
Pigmentation	1	44.45	8.30	no	no	5.50E-16	3.93E-14	non parametric	2 vs 1	9.12E-09
	2	37.89	12.61	no	no				3 vs 1	4.99E-12
Color variance	1	18.30	9.22	no	no	4.24E-01	2.65E-01	non parametric	2 vs 1	4.21E-01
	2	19.36	9.02	no	no				3 vs 1	4.36E-01
Xerosis	1	2.80	5.69	no	no	3.32E-07	1.00E-08	non parametric	2 vs 1	2.23E-06
	2	7.85	13.27	no	no				3 vs 1	2.52E-07

vs:versus

VIDEODERMOSCOPIC PARAMETERS OF GROUP I PER EACH OF THE THREE BODY SITES

Skin index	Body area	Mean	Standard Deviation	Normal distribution	Homogeneous data	ANOVA	Kruskal-Wallis	Type of test	Body area comparison	p value
Erythema	1	0.33	0.06	no	no	2.22E-16	2.22E-16	non parametric	2 vs 1	2.14E-03
	2	0.35	0.05	yes					3 vs 1	2.22E-16
	3	0.47	0.09	no					3 vs 2	8.64E-16
Yellowness	1	0.63	0.08	yes	yes	2.22E-16	-	Anonva	2 vs 1	2.22E-16
	2	0.51	0.08	yes					3 vs 1	3.08E-01
	3	0.62	0.08	yes					3 vs 2	2.22E-16
Pigmentation	1	40.01	6.76	yes	yes	2.22E-16	2.22E-16	non parametric	2 vs 1	2.22E-16
	2	52.47	5.86	no					3 vs 1	4.64E-01
	3	40.81	5.43	yes					3 vs 2	2.22E-16
Color variance	1	20.31	7.25	no	no	2.69E-12	2.22E-16	non parametric	2 vs 1	2.85E-16
	2	12.53	9.67	no					3 vs 1	6.66E-02
	3	22.12	7.66	no					3 vs 2	2.22E-16
Xerosis	1	6.48	8.39	no	no	8.30E-13	2.22E-16	non parametric	2 vs 1	8.27E-15
	2	0.73	1.86	no					3 vs 1	1.38E-07
	3	1.17	1.74	no					3 vs 2	1.24E-06

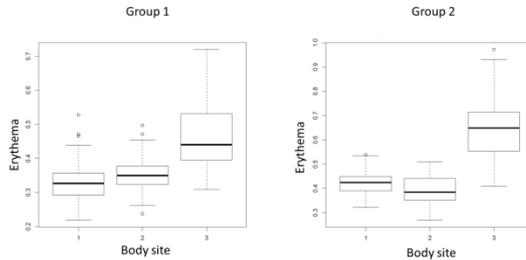
vs:versus

VIDEODERMOSCOPIC PARAMETERS OF GROUP II PER EACH OF THE THREE BODY SITES

Skin index	Body area	Mean	Standard Deviation	Normal distribution	Homogeneous data	ANOVA	Kruskal-Wallis	Type of test	Body area comparison	p value
Erythema	1	0.42	0.05	yes	no	2.22E-16	2.22E-16	non parametric	2 vs 1	4.82E-04
	2	0.39	0.06	yes					3 vs 1	2.22E-16
	3	0.65	0.12	yes					3 vs 2	2.22E-16
Yellowness	1	0.59	0.07	yes	yes	4.76E-09	-	Anonva	2 vs 1	2.88E-09
	2	0.51	0.06	yes					3 vs 1	1.33E-04
	3	0.54	0.08	yes					3 vs 2	2.02E-02
Pigmentation	1	28.96	9.83	yes	no	2.22E-16	2.22E-16	non parametric	2 vs 1	2.22E-16
	2	51.24	6.59	no					3 vs 1	3.41E-03
	3	33.47	7.73	yes					3 vs 2	2.22E-16
Color variance	1	26.12	9.17	no	no	2.22E-16	2.22E-16	non parametric	2 vs 1	2.22E-16
	2	10.92	2.58	no					3 vs 1	1.50E-04
	3	21.05	5.87	no					3 vs 2	2.22E-16
Xerosis	1	19.59	17.18	no	no	2.22E-16	2.22E-16	non parametric	2 vs 1	2.22E-16
	2	0.99	3.01	no					3 vs 1	9.78E-15
	3	2.98	4.16	no					3 vs 2	6.81E-11

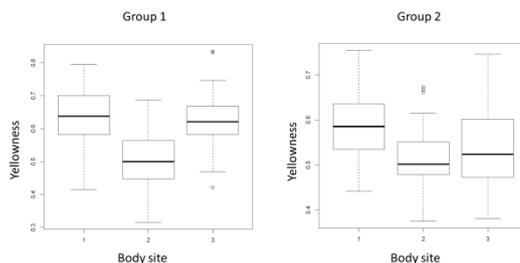
vs:versus

In both group 1 and 2 erythema was extremely more marked in A3 than A1 and A2 ($P=2.22e-16$ for A1 and $P=8.6419e-16$ for A2 in group 1 and $P=2.22e-16$ in group 2 for both A1 and A2), whereas A1 was a slightly more erythematous than A2 ($P=0.002$ and $p=0.0005$ for group 1 and 2 respectively) (Fig.5).



Erythema per body site in group 1 and group 2.

In group 1 yellowness was less marked in A2 than A1 and A3 ($P=2.22e-16$), whereas there was no statistically significant difference between A1 and A3 ($P=0.308$) (Fig.6).



Yellowness per body site in group 1 and group 2.

In group 2 yellowness was more marked in A1 than A2 and A3 ($P=2.88e-9$ and $P=1.33e-4$ respectively) and was slightly higher in A3 than A2 ($P=0.02$).

In group 1 and 2 skin was less dark in A2 than A1 and A3 ($P=2e-16$ for both groups). There was no statistically significant difference between A1 and A3 ($P=0.464$) in group 1 whereas A1 was darker than A3 in group 2 ($P=0.0034$).

A2 was significantly more homogeneous (less color variant) than A1 ($P=2.85e-16$ in group 1 and $P=2.22e-16$ in group 2) and A3 ($P=2.22e-16$) in both groups. A3 and A1 presented similar levels of color variance ($P=0.067$) in group 1 and A3 had a higher homogeneity than A1 in group 2 ($P=0.00015$).

Xerosis of A1 was significantly higher than A2 and A3 ($P=8.27e-15$ and $P=1.38e-17$ in group 1 and $P=2.22e-16$ and $P=9.78e-15$ in group 2).

IV. DISCUSSION

We could demonstrate a difference in erythema, pigmentation, xerosis and yellowness in the two groups of subjects evaluated before and after the summer. As expected, erythema, pigmentation and xerosis increased and yellowness decreased after the summer. Interestingly, this effect was noticed few months after the end of the summer (in November), indicating that the photo-exposition effect is also still visible in autumn.

The increase of erythema after the summer concerned all the three evaluated body sites. Interestingly, the facial skin was more erythematous than the upper limbs independently from the sun exposure.

Yellowness decreased with sun exposure. However, this effect mainly concerned the face that presented with a yellowness index similar to the photo-exposed forearm before summer and with a yellowness index similar to the photo-protected arm after the summer. The photo-exposed area of the forearm also showed a decrease of yellowness after the summer, but in a lesser extent than the face. Therefore, the variation of yellowness is related to the sun exposure as erythema, but differently from erythema it also seems to depend on the anatomical site.

We could demonstrate a seasonal effect on pigmentation that concerned more the photo-exposed areas (forearm and face) than the photo-protected area, which kept an almost stable level of low pigmentation. This observation is extremely important because corroborates the hypothesis that the selected area of the arm to be "photo-protected" is in fact protected from the solar effects. Photo-exposed forearm underwent a more important increase in pigmentation than the face after the summer, indicating a possible higher sensitivity to the seasonal effect.

The color variance was not influenced by sun exposure. However, it seems that the differences in color variance observed in different anatomical sites are induced by chronic photo-exposure because the photo-protected arm was statistically more homogeneous than the photo-exposed face and forearm.

Concerning xerosis, only the photo-exposed forearm presented a difference in scale density after the summer. There was a seasonal effect which tended to increase the dryness of this body site in November compared to March. Moreover, xerosis of this area was higher than in the other two body sites for both the examinations in March and November.

In conclusion it was possible to quantify erythema, yellowness, color homogeneity and xerosis using a new videodermoscope and image analysis software and to identify some differences of these parameters in relation with the anatomical site or the season. The efficacy of different cosmetics or

aesthetical procedures could be easily evaluated with this device. Videodermoscopy images have the advantage of giving different data about skin color and xerosis that were previously acquired using different devices such as the colorimeter and the corneometer.

REFERENCES

- A. Kardynal and M. Olszewska, "Modern non-invasive diagnostic techniques in the detection of early cutaneous melanoma," *J. Dermatol. Case Rep.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–8, Mar. 2014.
- J.-C. Barthélémy, V. Pichot, V. Dauphinot, S. Celle, B. Laurent, A. Garcin, D. Maudoux, J. Kerleroux, J.-R. Lacour, M. Kossovsky, J.-M. Gaspoz, and F. Roche, "Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study," *Neuroepidemiology*, vol. 29, no. 1–2, pp. 18–28, 2007.
- "Visual observation device, especially for a dermatological application, by J. George, A. Delalleau. (2014, November, 2011). Patent WO/2015/075177. Available: Patenscope."
- Y. Vander Haeghen, J. M. Naeyaert, I. Lemahieu, and W. Philips, "An imaging system with calibrated color image acquisition for use in dermatology," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 19, no. 7, pp. 722–730, Jul. 2000.
- A. Delalleau, J.-M. Lagarde, and J. George, "An a priori shading correction technique for contact imaging devices," *IEEE Trans. Image Process. Publ. IEEE Signal Process. Soc.*, vol. 20, no. 10, pp. 2876–2885, Oct. 2011.
- A. Chardon, I. Cretois, and C. Hourseau, "Skin colour typology and suntanning pathways," *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 13, no. 4, pp. 191–208, Aug. 1991.

11.1.3 Prevalence of actinic keratoses in a French cohort of elderly people: the PROOF study

Elisa Cinotti^{1*}, Jean Luc Perrot¹, Bruno Labeille¹, Amandine Moragues², Christelle Chol¹, Amaury Leclerq¹, Cécile Jaffelin¹, Anne Catherine Biron¹, Jean Claude Barthélémy³, Frédéric Cambazard¹

¹Department of Dermatology, ²Department of Pharmacology, ³Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital of Saint-Etienne, Cedex 2, 42055 Saint-Etienne, France

Abstract

Background: Actinic keratoses (AKs) are the clinical expression of the skin epidermal dysplasia with potential transformation into squamous cell carcinoma. The prevalence of AKs increases with age but few studies evaluated the prevalence of AKs in the geriatric population. The objective of this study is to evaluate the prevalence of AKs in an elderly people French cohort.

Methods: 209 subjects, 105 women and 104 men (mean age 77.5, range 74-81 years) were enrolled from the PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) cohort of Saint-Etienne (France). The prevalence and the quantity of AK per body site were evaluated. Phototype was also recorded.

Results: 72.2% of subjects had AKs. Men had more frequently AKs than women (87.5% of men and 57.1% of women; chi-square 24.0152, $p = 1E-06$). AKs were more frequent on the upper limbs (47.4%), followed by the face (35.9%), the lower limbs (34.4%) and the trunk (16.3%). Scalp was affected only in men (47.1%). Among patients with AKs: 66.9% had <10 AKs, 23.8% had 10-50 AKs and 9.3% had >50 AKs. Patients had mainly phototype II and III and no statistically significant difference was found in AK prevalence in these two groups.

Conclusion: This study shows that in the city of Saint-Etienne most of the elderly has AKs. We found a higher prevalence of AKs compared to other European studies on people of the same age. Given the increase in life expectancy in good health, appropriate management of AK will become a growing necessity.

Introduction:

Actinic keratoses (AKs) are keratotic cutaneous lesions that occur on chronically sunlight-exposed skin (1). They are the clinical expression of the epidermal dysplasia with potential transformation into squamous cell carcinoma (SCC). Increased awareness regarding their diagnosis and treatment is important for reducing morbidity and eventually mortality from SCC (2,3).

An American study found that AK was the third most frequent dermatology problem in the years 1990 to 1994 and accounted for 14.6 million dermatologic diagnoses (4). AK was diagnosed in more than 47 million visits from 1990 to 1990 and was found to occur in 14% of patients visited by dermatologists in the United States of America.

Although these reports clearly demonstrate the high prevalence of AK, many studies on AK epidemiology have been performed several years ago (5). Moreover, data on AK prevalence varies depending on the methodology of the study (selection of the general population versus dermatology outpatients and skin examination performed by dermatologists or not) and characteristics of the studied population (6) such as geographical ultraviolet radiation level, phototype and age. It is well known that the prevalence of AKs increases with age (6–10). However, few studies evaluated the prevalence of AKs in the geriatric population. Our study evaluated the prevalence of AKs in an elderly people cohort from the French city of Saint-Etienne.

Material and methods:

Participants

209 subjects, 105 women and 104 men (mean age 77.5, range 74-81 years) were enrolled from the PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) (11) cohort, a group of 1011 people aged 65 years upon study entry in 2001, recruited from the electoral register of Saint-Etienne and followed since then for the assessment of their cardiovascular aging. 59.3% of these subjects (299 women and 294 men) were still alive at the time of our study. The participants were recruited by phone call and the first subjects of the PROOF cohort that were available were enrolled.

Exclusion criteria were: 1) history of aesthetic medicine treatments and 2) application of make-up or any cosmetic product on the skin the day of the examination.

Skin examination

The cutaneous examination was conducted together by three senior dermatologists (E.C., F.C. and A.C.B.) in the Dermatology Department of Saint-Etienne in three weeks, one in March 2013 (79 women), one in November 2013 (26 women and 58 men) and one in March 2014 (46 men).

The prevalence of AKs and the quantity (semiquantitative scale: 0:0, 1:<10, 2:10-50, 3:>50) of AK per body site (face, scalp, trunk, upper limbs and inferior limbs) were calculated. Phototype was also recorded.

Institutional review board approval

An institutional review board approval was obtained at the University Hospital of Saint-Etienne, France (institutional review board number IRB00010220). A patient informed consent was also obtained before every examination.

Data analyses

The prevalence and the quantity of AK per body site were compared in female and male and in phototype I and II populations using the chi square-test. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results:

AK prevalence

The prevalence of AKs per body site is showed in table 1. 72.2% of subjects had AKs. Concerning the localization, AKs were more frequent on the upper limbs (47.4%), followed by the face (35.9%), the lower limbs (34.4%), the scalp (23.4%) and the trunk (16.3%). Scalp location was only present in men (47.1%). Men had more frequently AKs than women (57.1% of women and 87.5% of men; chi-square 24.0152, $p = 1E-06$). In particular, AKs were statistically more frequent in men than in women on the face (chi square 13.374, $p=0.0003$) and on the upper (chi square 8.850, $p= 0.0029$) and lower limbs (chi square 17.023, $p=0.0001$).

AK quantification

The quantification of AKs per body site is showed in table 1. Taking into account the entire population (209 subjects), 48.3% of subjects had less than 10 AKs, 17.2%

between 10 and 50 and 6.7% more than 50. If we considered only the patients with AKs (151 subjects): 66.9% had <10 AKs, 23.8% had 10-50 AKs and 9.3% had >50 AKs.

There were more men than women in the category of patients having less than 10 AKs (chi square 4.0195, $p=0.044976$) and between 10 and 50 AKs (chi square 10.1147, $p=0.001471$), whereas no difference in gender was found in patients with more than 50 AKs.

Phototype

Patients had mainly phototype II and III: 6 patients had phototype I, 84 phototype II, 104 phototype III and 15 phototype IV. No statistically significant difference was found in AK prevalence when comparing patients with phototype II and III.

Discussion:

Our study found an extremely high prevalence of AK in the population of the city of Saint-Etienne in the age range of 74-81 years. Until now, there were only two studies (7,12) evaluating the prevalence of AKs in France and none in this age group. The first French survey in 2004 found a prevalence of AKs of 4.7% (7) in 78300 outpatients of 215 dermatologists and reported that 92% of patients with AKs were older than 55 years, indicating a higher prevalence in older subjects. However, this research did not provide AK prevalence stratified according to patient's age and might not reflect the true prevalence of AK because only patients seeking for a physician diagnosis were surveyed and not the general population.

The second study on AK epidemiology in France (12) analyzed data from the French skin cancer prevention day in 2011 and showed a prevalence of 7.2% in 13848 subjects participating in the campaign. However, also in this case there were no data about the prevalence of AK in old subjects.

With the same age group of ours (Table 2), two European studies on a Dutch (6) and an English (13) population aged 75-79 years, found a lower prevalence of AKs: 70.9% in men and 32.9% in women and 50% in men and 26% in women respectively. These differences may be linked to a different level of ultraviolet radiation. Moreover, our study has the advantage, compared to the previous ones, of performing a cutaneous examination by three senior dermatologists together in order to improve the AK diagnostic accuracy, aspect that might partially explain our higher prevalence.

Our data are more similar to what reported by the Australian surveys (8,14,15) that found an higher prevalence of 77.3-83% in men and 64-68.1% in women after the age of 60. However, these studies considered slightly different ranges of ages (60-90 and 60-69) and in two surveys the skin examination was conducted by doctors that were not dermatologists (8,15).

There are other surveys on elderly subjects that cannot be compared with ours due to their different methods: an English study was performed on outpatients and not on the general population (9), in an American study skin examination was performed by nurses (10) and in an Italian(16) study data derived from computer-assisted interviews and not from skin examination.

When evaluating general population at all ages, the AK prevalence is much lower than what we found in our population: 40(14)-46%(15) in Australia, 16%(10) in USA, 9.6(17)-10.6(18) in Europe and 0.08(19)-1.7%(20) in Japan. When considering subjects older than 40, the prevalence raised to 59.2(21)-70%(22) in Australia and 11.6(9)-37.5%(6) in Europe. The geographic ultraviolet radiation level is considered to be one of the major factor responsible for the inter-countries difference in AK prevalence, as demonstrated by a study that found a high prevalence in Japanese people living in Brasil (23) and by another that observed a higher prevalence of AK in British born individuals arrived in Australia before the age of 20 years compared to British born individuals arrived in Australia after the age of 20 years(22).

Concerning AK localization, in our study upper limbs were the most frequent site in both sexes followed by the face. In the literature there are no data about AK localization in our age group. When considering all age groups, the French study of Bernard et al.(7) found a higher prevalence on the head and neck region than on limbs and hands.

Interestingly, in our study lower limbs were more affected than the trunk and at our knowledge specific data about lower limb prevalence have not been reported previously.

When gender was examined in our study, AKs were more prevalent in male as previously reported (5). Interestingly, in both sexes the percentage of patients with more than 50 AKs was low and similar and the trunk was the least affected site. The scalp was only affected in men due to their baldness. Differently from what previously reported (5), we could not find any difference in AK prevalence in phototype II and III.

In conclusion, this is the first study that assesses the prevalence of AK in France in the age range of 75-81 years. This study shows that most elderly French could have AKs and that the prevalence of AKs in France could be higher compared to other European

countries. Given the increase in life expectancy in good health, appropriate management of AK will be a growing necessity.

Acknowledgement: This study was partially funded by LVMH Research, France.

References

1. Goldberg LH, Mamelak AJ: Review of actinic keratosis. Part I: etiology, epidemiology and clinical presentation. *J Drugs Dermatol JDD* 2010;9:1125–1132.
2. Glogau RG: The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000 Jan;42:23–24.
3. Salasche SJ: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:4–7.
4. Feldman SR, Fleischer AB, McConnell RC: Most common dermatologic problems identified by internists, 1990-1994. *Arch Intern Med* 1998;158:726–730.
5. Rosen T, Lebwohl MG: Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:S2–9.
6. Flohil SC, van der Leest RJT, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T: Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133:1971–1978.
7. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, et al.: Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatol Basel Switz*;216:194–199.
8. Frost CA, Green AC, Williams GM: The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol* 1998;139:1033–1039.
9. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS: Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000;142:1154–1159.
10. Zagula-Mally ZW, Rosenberg EW, Kashgarian M: Frequency of skin cancer and solar keratoses in a rural southern county as determined by population sampling. *Cancer* 1974;34:345–349.
11. Barthélémy J-C, Pichot V, Dauphinot V, Celle S, Laurent B, Garcin A, et al.: Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the “PROOF” Study. Study design and population sample.

Associations with sleep-related breathing disorders: the “SYNAPSE” Study. *Neuroepidemiology* 2007;29:18–28.

12. Porte A: Bilan de la journée nationale 2011 de prévention et de dépistage des cancers de la peau. Institut national du cancer. www.e-cancer.fr [WWW document]. URL http://www.ars.poitou-charentes.sante.fr/fileadmin/POITOU-CHARENTES/Votre_Sante/prevenir_les_risques/Cancers/20120719_Inca-BilanCancerPeau.pdf [accessed on 15 December 2015].

13. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M: Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 1996;74:1302–1307.

14. Green A, Beardmore G, Hart V, Leslie D, Marks R, Staines D: Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1045–1052.

15. Frost C, Williams G, Green A: High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Dermatol* 2000;115:273–277.

16. Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C, et al.: Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: Results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. *Arch Dermatol* 2006;142:722–726.

17. Massa A, Alves R, Amado J, Matos E, Sanches M, Selores M, et al.: Prevalence of cutaneous lesions in Freixo de Espada à Cinta. *Acta Médica Port* 2000;13:247–254.

18. Beirn SF, Judge P, Urbach F, MacCon CF, Martin F: Skin cancer in County Galway, Ireland. *Proc Natl Cancer Conf* 1970;6:489–500.

19. Suzuki T, Ueda M, Naruse K, Nagano T, Harada S, Imaizumi K, et al.: Incidence of actinic keratosis of Japanese in Kasai City, Hyogo. *J Dermatol Sci* 1997;16:74–78.

20. Anzai S, Anan T, Kai Y, Goto M, Arakawa S, Shimizu F, et al.: Skin cancer screening on a fishing island and in an inland agricultural area of Japan. *J Dermatol* 2005;32:875–882.

21. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS: Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986;115:649–655.
22. Marks R, Jolley D, LECTSAS S, Foley P: The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanocytic skin cancer. *Med J Aust* 1990;152:62–66.
23. Ishioka P, Marques SA, Hirai AT, Marques MEA, Hirata SH, Yamada S: Prevalence of precancerous skin lesions and non-melanoma skin cancer in Japanese-Brazilians in Bauru, São Paulo State, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2009;25:965–971.

Table 1 Prevalence of actinic keratosis (rate on 209 subjects)

	<10		10-50			>50			Overall			
	F and M	F	M	F and M	F	M	F and M	F	M	F and M	F	M
Total body	48.3	41.0	54.8	17.2	8.6	25.0	6.7	5.7	7.7	72.2	57.1	87.5
Face	31.6	22.9	40.4	3.8	1.0	6.7	0.5	0.0	1.0	35.9	23.8	48.1
Scalp	12.9	0.0	26.0	10.5	0.0	21.2	0.0	0.0	0.0	23.4	0.0	47.1
Trunk	14.4	11.4	17.3	1.0	1.9	0.0	1.0	1.0	1.0	16.3	14.3	18.3
Upper Limbs	36.8	31.4	42.3	6.7	1.9	11.5	3.8	3.8	3.8	47.4	37.1	57.7
Lower Limbs	27.8	17.1	38.5	5.3	1.9	8.7	1.4	1.9	1.0	34.4	21.0	48.1

F: female, M: male

Table 2 Prevalence of actinic keratosis in elderly populations

Country (city, region of investigation)	Type of study	Period	Number of studied subjects	Actinic keratosis prevalence			Age (yrs)	Reference
				M	F	M and F		
France (Saint-Etienne, Rhône-Alpes)	Population-based cohort of 1011 elderly participants	2013-2014	209 (104 M and 105 F)	72.2%	57.1%	87.5%	75-81	Present study
United Kingdom (county of South Glamorgan, South Wales)	Volunteers randomly selected from the Family Health Services Authority register	1996	68 (42 M and 26 F)	50%	26%	NA	75-79	Harvey I et al, Br J Cancer. 1996
The Netherlands (Rotterdam, South Holland)	Population-based cohort of 2061 elderly participants	2010-2012	273 (127 M and 146 F)	70.9%	32.9%	NA	75-79	Flohil S et al. J Dermatol 2013
United Kingdom (North-west England)	Volunteers from outpatient clinics (not dermatology)	2000	129 (85 M and 44 F)	34.1%	18.2%	28,68%	>70	Memon AA et al. Br J dermatol 2000
Italy	Volunteers from computer assisted interviews, not examined by any doctors	2003-2005	1533	NA	NA	3%	>74	Naldi L et al, Arch Dermatol. 2006
Australia (Nambour, Queensland)	Population-based study (survey on a representative community)	1988	3000	79.4%	68.1%	NA	60-90	Green A et al. J Am Acad Dermatol. 1988
Australia (rural part of Melbourne, Victoria)	Volunteers recruited through 10000 letters	1985	270 Australian born, 467 British born (32 arrived in Australia aged 1-20 yrs: I group; 435 arrived >20 yrs: II group)	NA	NA	70% (Australian born), 70% (British born I group) , 34% (British born II group)	70-94	Marks R et al. Med J Aust. 1990
Australia (Nambour, Queensland)	Random selection of residents	1992	NA	77.3%	64.3%	NA	60-69	Frost CA et al. J Dermatol 1998
Australia (Nambour, Queensland)	Random selection of residents	2000	NA	83%	64%	NA	60-69	Frost C. J Invest Dermatol. 2000
USA (rural area of Tipton County, Tennessee)	Cluster sampling	1974	70 (22 M and 48 F)	63.6%	37.5%	NA	>75	Zagula-Mally ZW, et al, Cancer. 1974
USA	Data from Health and Nutrition Examination Survey	1971-1974	6672	65.1%	NA	NA	65-74	Johnson M-LT, National US Health Survey, 1978

F: female, M: male, yrs: years

11.1.4 Is there a relation between autonomic nervous system activity and skin aging?

E. Cinotti¹, J.L. Perrot¹, B. Labeille¹, C. Heusèle², C. Nizard², S. Schnebert², V. Pichot³, A. Bernois², C. Rabillon², J.C. Barthélémy³, F. Cambazard¹

¹Department of Dermatology and ³Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital of Saint-Etienne, Cedex 2, 42055 Saint-Etienne, France and ²LVMH Research, 185 Avenue de Verdun, Saint-Jean-de-Braye 45804, France

Abstract

The autonomic nervous system (ANS) activity is the most powerful marker for overall aging because it is the most important predictor of severe cardiac and cerebrovascular events and mortality. Although skin is richly innervated by autonomic nerves and the ANS controls numerous skin functions, the relationship between the ANS and skin aging has not yet been investigated.

Our study evaluated this relationship on 209 elderly subjects (105 women and 104 men, mean age 77.5) enrolled from the PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) cohort of Saint-Etienne, France. Skin aging was assessed by SCORE for INtrinsic and EXtrinsic skin Aging (SCINEXA) and by VISIA and videodermoscopy; ANS activity was evaluated by measuring Heart Rate Variability.

A relation between ANS and SCINEXA could not be fully demonstrated. However, a relation between ANS activity and some items of SCINEXA, VISIA and videodermoscopy was found. In particular, the analysis of VISIA data found a relation between the quantity of porphyrins and an imbalance of the ANS. Although we did not find a relationship between skin aging and ANS, it is possible that the ANS plays a role in the intrinsic skin aging, but insignificantly compared to external factors such as sun exposure; moreover this part of aging is difficult to be measured. Our activity furthers encourages future researches into the influence of the ANS activity on specific components of skin aging.

Keywords: age, nervous system, PROOF, SCINEXA, elderly

Introduction

The autonomic nervous system (ANS) is made up of a complex set of neurons and pathways that control the functioning of the different body systems within the organism (1). It maintains a state of homeostasis in the organism and performs adaptation responses when faced with changes in the external and internal environment (1). ANS activity is the most powerful marker for overall aging because it is the most important predictor of severe cardiac and cerebrovascular events and mortality (2–5). The relationship between the ANS activity and aging has already been demonstrated for some specific body areas such as the cardiovascular (6), the gastrointestinal (7–9) and the urinary (10) systems. There is no study that compares the ANS activity to the global skin aging, but an hypothesis about a possible relationship between wrinkles and ANS activity have been formulated (11).

Skin aging is classically divided into intrinsic and extrinsic aging (12). Intrinsic aging of the skin occurs inevitably as a natural consequence of physiological changes over time that are genetically determined (12). Extrinsic factors are, to varying degrees, controllable and include exposure to sunlight, pollution or nicotine, and miscellaneous lifestyle components such as diet or smoking (12). ANS has not yet been investigated as a possible factor influencing skin aging and in particular intrinsic aging. However, the ANS controls many cutaneous functions such as the local blood flow caused by the capillaries and lymph vessels, and the loss of fluid through sweat (13–16), functions which are altered with age (13,17–19). The relationship between the ANS dysfunction and related skin changes is already known in connection with certain diseases, such as atopic dermatitis (11,20,21) and diabetes (17,22). In addition, the skin and nervous system have the same embryological origin and recent studies suggest that skin represents an adequate model for evaluating aging of the nervous system (23). Skin is richly innervated (24,25) and aging skin is marked by a decrease in the density of cutaneous nerves (26) and by a reduction of ANS responses (27). It is therefore possible that the ANS dysfunction induced by age is correlated to skin aging. Our study was designed to test the hypothesis of a possible correlation between ANS activity and skin aging.

Methods

Participants

Skin aging and ANS function were evaluated in 209 subjects, 105 women and 104 men (mean age 77.5, range 74-81 years). These subjects were enrolled from the PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) cohort, a group of 1011 people aged 65 upon study entry in 2001-2003, recruited from the electoral list of Saint-Etienne, France, and followed since then to measure their ANS activity (28).

An institutional review board approval was obtained at the University Hospital of Saint-Etienne, France (institutional review board number IRB00010220). A patient's informed consent was obtained before every examination.

Autonomic nervous system activity

ANS activity was evaluated by measuring Heart Rate Variability (HRV) conventionally obtained by the analysis of the RR intervals on Holter electrocardiogram (ECG). Three Holter ECG recordings were performed as part of the PROOF study in 2001, 2003-2005 and 2006-2008. 209 subjects had the first two recordings and 194 had the third. In particular we considered standard measures of HRV(29):

- 1) High Frequency (HF), representing the parasympathetic autonomic activity,
- 2) Low Frequency (LF), representing the sympathetic autonomic activity,
- 3) LF / HF ratio, representing the dynamic equilibrium of the system,
- 4) total Power (Ptot), index of the tone of the overall activity of the ANS,
- 5) alpha1 and Short-term variability (SD1), representing mortality indexes and
- 6) Turbulence Slope (TS), representing the reactivity of the heart rate.

For each measure of HRV we did not consider its value on a single recording, but its trend from the first to the third recording. Concerning HF, LF, LF/HF, Ptot, SD1 and TS, ascending values indicate an improvement of the ANS function and descending values a deterioration of the ANS function. For alpha1 optimal values are around 1, whereas a deviation from 1 indicates a loss of complexity of the system and a deterioration of the ANS function (30). We characterized 3 groups of subjects: the Ascending (A), the Descending (D) and the Neutral (N) group depending on their improvement, worsening or stability of the ANS function during time. For HF, LF, LF/HF, Ptot, SD1 and TS, the evolution over time was calculated by a linear regression coefficient based on their values in the 3 registrations. For alpha1, evolution over time was calculated by a linear regression coefficient based on the absolute values of the differences between the alpha1 value in the

3 registrations and the reference value 1. The Ascending (A) and the Descending (D) groups corresponded to individuals whose linear regression coefficient was significantly different from 0 (Student test, level of risk 5%) and positive and negative for HF, LF, LF/HF, Ptot, SD1 and TS, and negative and positive for alpha1 respectively; the Neutral (N) group referred to individuals whose linear regression coefficient was not significantly different from 0 (Student test, level of risk 5%).

Skin aging

Skin aging was assessed by the clinical SCORE for INtrinsic and EXtrinsic skin Aging (SCINEXA)³¹ and by VISIA and videodermoscopy values.

Skin evaluations were carried out in the Dermatology Department of Saint-Etienne, France, in 3 weeks during March 2013 (79 women), November 2013 (26 women and 58 men) and March 2014 (46 men).

SCINEXA (SCORE for INtrinsic and EXtrinsic skin Aging)

SCINEXA score³¹ is based on the evaluation of 5 cutaneous items that are indicative of the intrinsic skin aging (intrinsic SCINEXA score) and 18 cutaneous items that are characteristic of the extrinsic skin aging or photo-aging (extrinsic SCINEXA score). Each item is scored as 0 (none), 1 (mild), 2 (moderate) and 3 (severe) compared to a photographic scale. SCINEXA ranges from 0 to 69, intrinsic SCINEXA ranges from 0 to 15, extrinsic SCINEXA ranges from 0 to 54. Three dermatologists (E.C., F.C. and C.B.) independently calculated these scores.

VISIA

6.1 VISIA Complexion Analysis System (Canfield Imaging Systems, Fairfield, New Jersey, United States) was used in order to quantify facial spots, pores, wrinkles, texture (degree of uniformity), porphyrins and UV spots (32). These measures were taken on the right and left side of the face and mean values of the results of the two sides were considered for this study.

Videodermoscopy

Dermoscopy was performed with the videodermoscope C-Cube (Pixience, Toulouse, France). Images were acquired from three areas: photo-exposed surface of the forearm 10 cm from the elbow (area 1: A1), photo-protected surface of the arm 10 cm from the elbow (area 2: A2), and zygomatic region of the face (area 3: A3).

The following cutaneous parameters were calculated: Erythema, Yellowness, Pigmentation, Color Variance, Xerosis and Anisotropy.

Erythema and Yellowness of the skin were calculated as a^* and b^* components of the CIE $L^*a^*b^*$ color space, respectively. Pigmentation was expressed by the formula of the Individual Typology Angle (ITA°) (33). Color Variance was computed in the CIE $L^*a^*b^*$ color space by averaging the distance between each CIE $L^*a^*b^*$ components. Xerosis was calculated as L^* (white) component in the CIE $L^*a^*b^*$ color space. Anisotropy was measured as the propensity of skin furrows to adopt a preferred direction.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using StatGraphics version Centurion XVII (StatPoint Technologies, Warrenton, Virginia, United States) and R statistical software. ANOVA analysis and then Newman-Keuls test have been performed to compare intrinsic, extrinsic and global SCINEXA values (calculated as mean of the three investigators) among the three ANS groups. The scores (0, 1, 2, 3) of SCINEXA items established by the three investigators were compared among the three ANS groups by using Chi-test. The values of VISIA and videodermoscopy parameters were compared among the three ANS groups by ANOVA analysis and Newman-Keuls test. All tests were performed with a 5% level of significance.

Results

Autonomic nervous system activity and skin aging values

ANS groups are reported in table 1. Mean global, extrinsic and intrinsic SCINEXA of the three investigators were 24.3 (standard deviation, SD 4.7, range 8.2-35.3), 16.2 (SD 3.8, range 4-28) and 8.2 (SD 2, range 2.3-14) respectively. Mean VISIA values of spots, pores, wrinkles, texture, porphyrins and UV spots were 3.37 (SD 0.88), 2.26 (SD 0.86), 3.64 (SD 2.46), 2.39 (SD 1.68), 0.46 (SD 0.34) and 10.43 (SD 3.46) respectively. Mean and SD values of videodermoscopy items are reported in table 2.

Relation between SCINEXA and autonomic nervous system activity

A relation between SCINEXA score (intrinsic, extrinsic and global) and ANS could not be demonstrated.

Relation among SCINEXA items and autonomic nervous system activity

Table 3 indicates the SCINEXA items for which a statistically significant relationship has been found with more than two parameters of the ANS: xerosis of the face and of the photo-exposed area of the upper limbs including hands, and permanent erythema on the whole body. These SCINEXA item scores increased with the decrease of ANS parameters except for facial xerosis and TS.

Relation among VISIA and dermoscopy items and autonomic nervous system activity

Table 4 indicates the VISIA and videodermoscopy items for which a statistically significant relationship has been found with ANS: porphyrins, pigmentation of the face and erythema of the upper limbs. The values of these parameters mainly increased with the decrease of ANS function.

Discussion

Our study could not demonstrate a relation between a decrease of the ANS function and a more severe global, extrinsic and intrinsic skin aging evaluated by the global, extrinsic and intrinsic SCINEXA scores respectively. However, the severity of some clinical (SCINEXA items), dermoscopic and VISIA items of skin aging was associated with a decrease of the ANS function. It is difficult to assess if these associations are true or just depend on random associations found due to the numerous data analysis. In fact, these associations did not concern all evaluated parameters expressing the ANS function and, concerning SCINEXA items, the association with ANS varied depending on the score of the three different investigators.

Concerning SCINEXA items, facial xerosis seemed more relevant because it was related to an ANS parameter at the evaluation of more than one investigator (table 3). Facial xerosis was related to a decreased HF, that represents an impairment of parasympathetic autonomic activity that might be associated with a reduction of sweat gland production and of vasodilatation with a consequent skin xerosis (15). It is known that the skin is richly innervated by orthosympathetic fibers (24,34,35), but the cutaneous parasympathetic component is not well known. However, recent immunohistochemical studies strongly suggest the presence of parasympathetic fibers in the dermis and in particular around blood vessels (16). Xerosis was also evaluated by videodermoscopy. However, a relation with ANS impairment could not be confirmed by videodermoscopy data.

Concerning VISIA items, we found a relation among porphyrin facial levels and several ANS parameters (table 4). Porphyrin indicates the presence of hemoglobin in the skin and higher values could indicate a dysfunction of blood flow regulation that could be related to an imbalance between the sympathetic and parasympathetic activity. Interestingly in our study porphyrins were related to a decreased function of the sympathetic activity (LF) that is responsible for vasoconstriction (15) and an increased parasympathetic function (HF) that could be responsible for vasodilation (16). This relation could be also explained by several studies that showed an impairment of ANS regulation of cutaneous blood flow in elderly in particular in response to temperature changes (19,27,36). Interestingly, also videodermoscopy and SCINEXA found a relation between erythema and a dysfunction of the ANS but this aspect did not concern the face and was associated with different ANS parameters. Moreover, it should be noticed that we also found a weak relation between the severity of facial telangiectasia (item of SCINEXA) and

a decrease of TS ($p=0.078$, $p=0.11$ and $p=0.074$ for telangiectasia values scored by the first, second and third investigator respectively) and LF ($p=0.07$ and $p=0.06$ for telangiectasia values scored by the first and second investigator respectively).

Bazar et al. hypothesized a relationship between ANS and wrinkles, one of the most important parameters of skin aging (11). In fact, reversible wrinkling of the skin in response to water immersion is a well-known indicator of limb sympathetic function (37) because it is caused by ANS-induced vasoconstriction of the digital pulp resulting in loss of pulp volume and it has been hypothesized that an ANS alteration may also produce a sustained wrinkling independently from water immersion (11). Unfortunately, our study could not find any association between skin wrinkles and ANS function.

Although this study is the first to examine the relation between ANS and skin aging, a connection between ANS and skin aging was easily expected because the ANS function is the most powerful marker of overall aging in the Framingham's study (1, 2). Different assumptions could explain the discrepancy between our results and expected results. First, the ANS might play a role in the intrinsic skin aging, but this component of skin aging could be minimal compared to that induced by external factors, especially sun exposure, and it could be consequently not significant. The skin would be in large part independent of the global aging which is linked to the action of the ANS and heart and cerebrovascular events (1, 2). The fine regulation of the parasympathetic system is the most affected part of the ANS with aging (38,39) but ANS cutaneous innervation is rather orthosympathetic and the role of parasympathetic innervation is not yet completely known (16). Secondly, intrinsic aging could be difficult to be measured and differentiated from aging induced by extrinsic factors. In our study intrinsic aging was evaluated by the intrinsic SCINEXA score and by the dermoscopic parameters measured on the photo-protected surface of the arm. Intrinsic SCINEXA is based on the evaluation of 5 cutaneous signs (uneven pigmentation, fine wrinkles, lax appearance, reduced fat tissue, and seborrheic keratoses) that could be possibly influenced by external factors (for example sun exposure and body weight). Genetic factors independent from the ANS that classically determine intrinsic-aging can also hamper the identification of the intrinsic skin aging component related to the ANS. Thirdly, SCINEXA score could be inadequate to evaluate an elderly population. Although the SCINEXA score is the reference for the assessment of global aging and is able to differentiate between photo-induced and chronological age, is not very powerful to distinguish small differences between the subjects of the same age as showed by our study that found small SD and especially for intrinsic SCINEXA. Last but

not least it has been showed that the sympathetic activation does not uniformly affect the whole cardiovascular system (36) and it is possible that the impairment of the ANS function influences less the skin than other organs. At this purpose it might be interesting to compare global measures of ANS activity with microneurography measures which selectively record efferent sympathetic outflow from postganglionic peripheral sympathetic nerve fibers at skin level (19).

In conclusion, our study showed that skin aging seems to be independent from ANS activity and global aging. Interestingly we found a relation among some items of skin aging and individual parameters of the ANS. In particular we found a possible relation between an impairment of the ANS and cutaneous capillary vasodilation with consequent erythema. These observations should be explored by further studies evaluating the same aging items with different clinical scores and devices and in different populations.

Acknowledgments : none

References

- 1 Navarro X. Physiology of the autonomic nervous system. *Rev Neurol* 2002; **35**:553–662.
- 2 Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; **90**:878–883.
- 3 Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, et al. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand* 1997; **160**:235–241.
- 4 De Meersman RE, Stein PK. Vagal modulation and aging. *Biol Psychol* 2007; **74**:165–173.
- 5 Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; **68**:434–439.
- 6 Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, et al. Autonomic Imbalance as a Predictor of Metabolic Risks, Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**:2443–2448.
- 7 Wiskur B, Greenwood-Van Meerveld B. The aging colon: the role of enteric neurodegeneration in constipation. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; **12**:507–512.
- 8 Bernard CE, Gibbons SJ, Gomez-Pinilla PJ, et al. Effect of age on the enteric nervous system of the human colon. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc* 2009; **21**:746–e746.
- 9 Phillips RJ, Powley TL. Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging. *Auton Neurosci Basic Clin* 2007; **136**:1–19.
- 10 Hotta H, Uchida S. Aging of the autonomic nervous system and possible improvements in autonomic activity using somatic afferent stimulation. *Geriatr Gerontol Int* 2010; **10**:S127–136.
- 11 Bazar KA, Doux JD, Yun AJ. A new wrinkle: skin manifestations of aging may relate to autonomic dysfunction. *Med Hypotheses* 2006; **67**:1274–1276.

- 12Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci* 2008; **30**:87–95.
- 13Holowatz LA, Thompson-Torgerson C, Kenney WL. Aging and the control of human skin blood flow. *Front Biosci Landmark Ed* 2010; **15**:718–739.
- 14Denis C, Chatard JC, Dormois D, et al. Effects of endurance training on capillary supply of human skeletal muscle on two age groups (20 and 60 years). *J Physiol (Paris)* 1986; **81**:379–383.
- 15Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev* 2006; **86**:1309–1379.
- 16Ruocco I, Cuello AC, Parent A, Ribeiro-da-Silva A. Skin blood vessels are simultaneously innervated by sensory, sympathetic, and parasympathetic fibers. *J Comp Neurol* 2002; **448**:323–336.
- 17Petrofsky J, Berk L, Al-Nakhli H. The influence of autonomic dysfunction associated with aging and type 2 diabetes on daily life activities. *Exp Diabetes Res* 2012; **2012**:657103.
- 18Kenney WL, Munce TA. Invited review: aging and human temperature regulation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2003; **95**:2598–2603.
- 19Greaney JL, Kenney WL, Alexander LM. Sympathetic regulation during thermal stress in human aging and disease. *Auton Neurosci Basic Clin* 2015. doi:10.1016/j.autneu.2015.11.002.
- 20Boettger MK, Bär K-J, Dohrmann A, et al. Increased vagal modulation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009; **53**:55–59.
- 21Tran BW, Papoiu ADP, Russoniello CV, et al. Effect of itch, scratching and mental stress on autonomic nervous system function in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2010; **90**:354–361.
- 22Nagase T, Akase T, Sanada H, et al. Aging-like skin changes in metabolic syndrome model mice are mediated by mineralocorticoid receptor signaling. *Aging Cell* 2013; **12**:50–57.

- 23 Makrantonaki E, Schönknecht P, Hossini AM, et al. Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process. *Exp Gerontol* 2010; **45**:801–813.
- 24 Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology* 2009; **54**:273–285.
- 25 Mellgren SI, Nolano M, Sommer C. The cutaneous nerve biopsy: technical aspects, indications, and contribution. *Handb Clin Neurol* 2013; **115**:171–188.
- 26 Besné I, Descombes C, Breton L. Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. *Arch Dermatol* 2002; **138**:1445–1450.
- 27 Watanabe H, Shindo K, Ida H, et al. Aging effects of sympathetic reflex activities on skin nerves. *Gerontology* 2003; **49**:366–373.
- 28 Barthélémy J-C, Pichot V, Dauphinot V, et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the ‘PROOF’ Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the ‘SYNAPSE’ Study. *Neuroepidemiology* 2007; **29**:18–28.
- 29 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; **17**:354–381.
- 30 de Souza AC, Cisternas JR, de Abreu LC, et al. Fractal correlation property of heart rate variability in response to the postural change maneuver in healthy women. *Int Arch Med* 2014; **7**:25.
- 31 Vierkötter A, Ranft U, Krämer U, et al. The SCINEXA: a novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci* 2009; **53**:207–211.
- 32 Ichibori R, Fujiwara T, Tanigawa T, et al. Objective assessment of facial skin aging and the associated environmental factors in Japanese monozygotic twins. *J Cosmet Dermatol* 2014; **13**:158–163.
- 33 Chardon A, Cretois I, Hourseau C. Skin colour typology and suntanning pathways. *Int J Cosmet Sci* 1991; **13**:191–208.

- 34 Donadio V, Nolano M, Provitera V, et al. Skin sympathetic adrenergic innervation: an immunofluorescence confocal study. *Ann Neurol* 2006; **59**:376–381.
- 35 Dabby R, Vaknine H, Gilad R, et al. Evaluation of cutaneous autonomic innervation in idiopathic sensory small-fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst JPNS* 2007; **12**:98–101.
- 36 Wilder-Smith EPV. Stimulated skin wrinkling as an indicator of limb sympathetic function. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2015; **126**:10–16.
- 37 Grassi G, Seravalle G, Turri C, et al. Impairment of thermoregulatory control of skin sympathetic nerve traffic in the elderly. *Circulation* 2003; **108**:729–735.
- 38 Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol* 2010; **105**:1181–1185.
- 39 Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JLM, et al. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch Gerontol Geriatr* 2016; **63**:1–8.

Table 1. Number of subjects included in each autonomic nervous system group

ANS group*	TS	alpha1	LF	HF	LF/HF	Ptot	SD1
Ascending	8 (4)	56(27)	12(6)	7(3)	22(11)	13(6)	22(11)
Neutral	184(88)	118(56)	155(74)	176(84)	133(64)	163(78)	153(73)
Descending	17(8)	35(17)	42(20)	26(12)	54(26)	33(16)	34(16)

Number and rate on 209 subjects

ANS: autonomic nervous system

* ANS groups are defined and based on the evolution of ANS activity during time

Table 2. Values of videodermoscopy items

Area	Erythema Mean (SD)	Yellowness Mean (SD)	Pigmentation* Mean (SD)	Color Variance Mean (SD)	Xerosis Mean (SD)	Anisotropy Mean (SD)
1	0.38 (0.07)	0.60 (0.08)	33.77 (9.81)	23.3 (8.30)	13.52 (14.49)	0.27 (0.12)
2	0.38 (0.06)	0.50 (0.07)	51.40 (6.25)	11.86 (6.52)	0.85 (2.38)	0.48 (0.20)
3	0.58 (0.14)	0.57 (0.09)	34.22 (9.34)	21.10 (6.38)	2.36 (3.65)	0.21 (0.09)

SD: standard deviation

*Pigmentation is expressed by the ITA angle ,where small values indicate highly pigmented skin

Table 3. SCINEXA items that are related with the autonomic nervous system activity

SCINEXA item	Autonomic nervous system activity							
	TS	alpha1	LF	HF	LF/HF	Ptot	SD1	
Xerosis (face)	Investigator1	NS	NS	NS	p=0.001	NS	NS	NS
	Investigator2	NS	NS	NS	p=0.0374	NS	NS	p=0.0341
	Investigator3	p=0.0075*	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Xerosis (upper limbs)	Investigator1	NS	NS	NS	p=0.0001	NS	p=0.0044	NS
	Investigator2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Investigator3	p=0.014	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Erythema (on whole body)	Investigator1	NS	NS	NS	p=0.0335	NS	NS	NS
	Investigator2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p=0.044
	Investigator3	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS=not statistically significant

*Facial xerosis evaluated by the investigator 3 increased with the increase of TS, differently from all other SCINEXA items that increased with the decrease of the ANS activity.

*Facial xerosis evaluated by the investigator 3 increased with the increase of TS, differently from all other SCINEXA items that increased with the decrease of the ANS activity.

Table 4. VISIA and videodermoscopy items that are related with the autonomic nervous system activity

	Autonomic nervous system activity						
	TS	alpha1	LF	HF	LF/HF	Ptot	SD1
VISIA							
Porphyrins	p=0.0355 A<N=D	NS	p=0.0148 A<N=D	p=0.0007* A>D=N	p=0.1515 A<D=N	NS	NS
Videodermoscopy							
Pigmentation A3	NS	p=0.0195** A>D=N	NS	NS	NS	NS	NS
Erytema A1	NS	p=0.01 A<N=D	NS	NS	NS	NS	NS
Erytema A2	NS	p=0.0094 A=N<D	NS	NS	NS	NS	NS

NS=not statistically significant, A1: photo-exposed surface of the forearm, A2: photo-protected surface of the arm, A3: face, A: ascending, N: neutral, D: descending group of autonomic nervous system activity
 **Pigmentation is expressed by the ITA angle, where small values indicate highly pigmented skin

11.2 Communications affichées lors de congrès nationaux et internationaux

- **Analyse quantitative des images réalisées avec un dermatoscope HD : étude réalisée chez 79 femmes âgées de 77 à 78ans.** Perrot J.L., Cinotti E., Labeille B., George J., Lagarde J.M., Biron A.C., Cambazard F. Congrès JDP 2013, Paris, 10-14.12.2013. Poster 67. Ann Dermatol Venereol. 140(12):S464-S465.
- **Reproductibilité inter-investigateur du score de vieillissement cutané SCINEXA.** Cinotti E., Perrot J.L., Labeille B., Biron A.C., Cambazard F. Congrès JDP 2013, Paris, 10-14.12.2013. Poster 92. Ann Dermatol Venereol. 140(12): S475-S476.
- **Épidémiologie des kératoses actiniques chez une cohorte de 163 sujets âgés de 77 ans.** Cinotti E., Perrot J.L., Labeille B., Chol C., Biron A.C., Barthelemy J.C., Heusele C., Nizard C., Schnebert S., Cambazard F. JDP Congress 2014. Paris, 9-13.12.2014. Ann Dermatol Venereol. 141(12): S316.
- **Quantification of skin xerosis using an ultra-high definition videodermatoscope on a cohort of 149 healthy subjects.** Cinotti E., Perrot J.L., Labeille B., Vie R., Lagarde J.M., Cambazard F. 4th World Congress of Dermoscopy and Skin Imaging. Vienna, Austria, 16-18.04.2015. P 1-72. Dermatol Pract Concept. 5(2): 192.
- **Épidémiologie et description des tumeurs cutanées malignes dans une population de personnes âgées considérée représentative de la population générale à propos de 209 sujets de la cohorte PROOF.** Cinotti E., Labeille B., Biron A., Lelercq A., Bernois A., Chol C., Nizard C., Schnebert S., Heusele C., Cambazard F., Barthelemy J.C., Perrot J.L. Congrès JDP 2015, Paris, 8-12.12.2015. Poster 167. Ann Dermatol Venereol. 142(12):S583.
- **Épidémiologie et description des tumeurs cutanées bénignes dans une population de personnes âgées considérée comme représentative de la population générale à propos de 209 sujets de la cohorte PROOF.** Cinotti E., Perrot J.L., Labeille B., Biron A., Lelercq A., Bernois A., Chol C., Nizard C., Schnebert S., Heusele C., Cambazard F., Barthelemy J.C. JDP Congress 2015, Paris, 8-12.12.2015. Poster 168. Ann Dermatol Venereol. 142(12):S583-S584.

11.2.1 Analyse quantitative des images réalisées avec un dermatoscope HD : étude réalisée chez 79 femmes âgées de 77 à 78ans

Perrot J.L., Cinotti E., Labeille B., George. J., Lagarde J.M., Biron A.C., Cambazard F. Congrès JDP 2013, Paris, 10-14.12.2013. Poster 67. Ann Dermatol Venereol. 140(12):S464-S465

Introduction. L'utilisation d'arbres décisionnels a permis à la dermoscopie de valider son apport diagnostic, mais il s'agit d'analyses seulement qualitatives des images. Les progrès techniques permettent d'acquérir des images de haute résolution (HD). Nous rapportons une étude dont l'objectif était de valider la capacité discriminante d'un dermatoscope HD pour évaluer le photovieillissement.

Patients et méthodes. Soixante-dix-neuf femmes âgées de 77 à 78ans habitant la même commune ont fait l'objet d'un examen en dermoscopie sur 3 zones identiques : tempe Dte (Z3), face int du bras Dt (Z2), face ext de l'avant bras Dt (Z1) au moyen de la caméra C Cube, sur une période de 5 jours en mars, dans les mêmes conditions d'enregistrement sur peau sèche non maquillée. Étaient analysés les paramètres : signal rouge (R), jaune (J), brun (B), l'homogénéité (H) de la pigmentation (P), la sécheresse cutanée (S) à travers la taille et le nombre des squames et la quantité des ridules : isotropie (I).

Résultats. (Z3) présentait une coloration significativement plus rouge que (Z1) et moins rouge que la zone non-exposée (Z2) La présence de R semblait être plus étroitement liée au site anatomique et donc au type de peau qu'à la photo-exposition. Z1 et Z3 avaient des indices de J, P, H et I statistiquement différents de Z2. L'indice de S (comme celui de la rougeur) permettait de séparer les 3 zones de façon significative Z3 étant nettement plus sèche que les deux autres zones de cette étude. La zone la moins sèche était Z2 avec une variabilité inter-individuelle quasi-nulle.

Conclusion. Les paramètres étudiés mettent en évidence de façon quantitative une différence très significative entre des zones exposées du corps humain (bras et visage) et une zone non-exposée sur le bras, pour les indices de J, P, H et I., et ce alors que les mesures ont été réalisées en fin d'hiver avec une exposition solaire minimale. La peau non-exposée se trouve pourtant significativement moins jaune, plus claire, plus homogène et plus isotrope. Deux critères permettent de différencier nettement les zones exposées l'une de l'autre : l'indice R plus important pour le visage et l'indice S plus important sur le bras. L'homogénéité de la pigmentation tend quant à elle à être moins bonne sur le visage. Le dernier point primordial

à rappeler est que l'ensemble de ces mesures ont été obtenues de façon totalement objectives par de l'analyse d'image entièrement automatisée avec une caméra doté d'un étalonnage colorimétrique. Il est possible de réaliser une analyse quantitative des images dermoscopiques. Une étude quantitative des images des tumeurs cutanées est un axe de développement futur de la dermoscopie. À l'heure de la microscopie confocale, la dermoscopie n'a pas fini d'apporter de nouvelles données.

11.2.2 Reproductibilité inter-investigateur du score de vieillissement cutané SCINEXA

Cinotti E., Perrot J.L., Labeille B., Biron A.C., Cambazard F. Congrès JDP 2013, Paris, 10-14.12.2013. Poster 92. Ann Dermatol Venereol. 140(12): S475-S476.

Introduction. Le score clinique SCINEXA (SCore for INtrinsic and EXtrinsic skin Aging) est le score d'évaluation globale du vieillissement cutané le plus utilisé. Il considère 5 signes cutanés (caractère inégal de la pigmentation et ridules de la face interne des bras, laxité, lipotrophie, tumeurs cutanées bénignes) du chrono-vieillessement (score SCINEXA intrinsèque) et 18 signes cutanés (lentigos actinique des épaules et des avant-bras, anomalies de la pigmentation, transformation du phototype, aspect jaunâtre, pseudocicatrices stellaires, rides profondes, élastose actinique, nuque rhomboïdale, élastoïdose à kystes et comédons, sécheresse, comédons périorbitaires, télangiectasies du visage, érythème permanent, kératoses actiniques, carcinomes basocellulaires et spinocellulaires, mélanome malin) du photo-vieillessement (score SCINEXA extrinsèque). Il s'agit de la première étude de concordance inter investigateur de la mesure de ce score.

Patients et méthodes. Le score SCINEXA était mesuré en aveugle par 3 dermatologues sur un groupe de 79 femmes de 77ans. Le score SCINEXA global (allant de 0 à 69) était obtenu en additionnant les scores de chaque item classé comme suit : 0 (aucun), 1 (léger), 2 (modéré) et 3 (sévère). Les trois observateurs mesuraient le score SCINEXA pour chaque patient et les valeurs moyennes de la mesure des 3 observateurs étaient calculées. La concordance inter investigateur des mesures était évaluée par le test de corrélation de Pearson.

Résultats. La moyenne du score SCINEXA totale obtenu par les 3 investigateurs était respectivement de 21,03 ($\pm 4,59$), 21,56 ($\pm 4,63$) et 20,59 ($\pm 4,99$). Une forte concordance inter investigateur a été obtenue pour le score SCINEXA total (coefficient de corrélation r de Pearson=0,72 ; $p < 0,05$) et SCINEXA extrinsèque (coefficient de corrélation r de Pearson=0,72 ; $p < 0,05$), mais une concordance modéré a été trouvée pour le score SCINEXA intrinsèque (coefficient de corrélation r de Pearson=0,65 ; $p < 0,05$). En particulier la reproductibilité inter investigateur était modérée (coefficient de corrélation r de Pearson<0,5 ; $p < 0,05$) pour 3 (caractère inégal de la pigmentation, ridules, laxité) des 5 paramètres composant le score SCINEXA intrinsèque et 7 (transformation du phototype,

hyperpigmentation corporelle, aspect jaunâtre, sécheresse, érythème, télangiectasies, erythrosis coli) des 18 paramètres composant le score.

Conclusion. Notre étude est la première à évaluer la reproductibilité inter investigateur du score SCINEXA et met en évidence une bonne corrélation pour les paramètres du vieillissement extrinsèque, mais une plus grande difficulté d'évaluation du vieillissement intrinsèque. Une définition plus précise de ces paramètres serait donc souhaitable.

11.2.3 Épidémiologie des kératoses actiniques chez une cohorte de 163 sujets âgés de 77 ans

Cinotti E., Perrot J.L., Labeille B., Chol C., Biron A.C., Barthelemy J.C., Heusele C., Nizard C., Schnebert S., Cambazard F. JDP Congress 2014. Paris, 9-13.12.2014. Ann Dermatol Venereol. 141(12): S316

Introduction. Il existe seulement une étude qui évalue l'incidence des kératoses actiniques (KA) en France. Cette étude évalue la prévalence des KA non pas chez la population générale, mais chez les patients vus en consultation par les dermatologues, et retrouve une prévalence du 5 %. De plus le bilan de la journée nationale 2011 de prévention et de dépistage des cancers de la peau en France montre une prévalence des KA de 7,22 % chez les sujets participants.

Patients et méthodes. Nous avons mené une étude prospective de prévalence des KA chez une cohorte de 163 patients âgés de 77ans (écart-type 1,26ans) tous nés dans la même commune (Saint-Étienne). Ces sujets sont issus de la cohorte stéphanoise PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF), un groupe de 1011 recrutés sur liste électorale en 2001 pour l'évaluation du vieillissement cardiovasculaire. Un appel à participation à l'étude dermatologique a été fait par courrier et téléphone. L'examen dermatologique a été conduit ensemble par 3 dermatologues seniors.

Observations. Parmi les sujets, 67,5 % présentait des KA, et en particulier 59 % des 105 femmes et 82,8 % des 58 hommes. Vingt-six pour cent des sujets présentaient < 10 KA, 32 % entre 10 et 50 KA et 9 % > 50 KA. Pour ce qui concerne la localisation des KA : 31 % se situaient sur le visage, 17 % sur le tronc, 24 % sur les membres supérieurs et 28 % sur les membres inférieurs.

Discussion. Notre étude est la première à rechercher de manière systématiques les KA dans toutes les zones corporelles (en particulier le tronc et les membres inférieurs). De plus c'est la première à évaluer la prévalence des KA en France sur une cohorte de sujets non issus des consultations dermatologiques. Notre étude révèle que les KA sont courantes chez les sujets âgés et sont plus fréquentes chez les hommes que les femmes.

Conclusion. Cette étude montre qu'en France plus de la moitié des sujets âgés de 77ans présentent des KA. Ces chiffres sont très probablement extrapolables aux patients plus âgés. En ce qui concerne les septuagénaires plus jeunes il est probable que l'incidence soit un peu moindre mais in fine relativement proche. Compte tenu l'allongement de l'espérance de vie

en bonne santé, une prise en charge adaptée des KA sera une nécessité tant esthétique que carcinologique.

11.2.4 Quantification of skin xerosis using an ultra-high definition videodermatoscope on a cohort of 149 healthy subjects.

Cinotti E., Perrot J.L., Labeille B., Vie R., Lagarde J.M., Cambazard F. 4th World Congress of Dermoscopy and Skin Imaging. Vienna, Austria, 16-18.04.2015. P 1-72. *Dermatol Pract Concept.* 5(2): 192.

Introduction. Different methods have been used to study skin xerosis and they are more used in dermatology or cosmetic research laboratories than in the daily practice. Skin xerosis is visible under dermatoscopy as the presence of microscales. We described the use of a ultra-high definition videodermatoscope for xerosis quantification.

Materials and Methods. We examined 149 healthy volunteers from the PROOF (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) cohort, a large representative community of older adults who were recruited from the town of Saint-Étienne (France) and aged 65 years at the inclusion date. All subjects were aged 74–81 years at the time of this dermatological study and did not use any cosmetics for the 2 days preceding the investigation. They were examined in a standardized procedure with an ultra-high definition videodermatoscope (C-Cube, Pixscience, Toulouse, France). Lateral photo-exposed surface of the forearm, medial photo-protected surface of the arm, and malar region were examined. 80 subjects were evaluated in June 2013 (group 1) and 73 other subjects in November 2013 (group 2). 149 images were obtained for the two areas of the upper limbs and 148 for the face. Images were analyzed using the CIELab repository to identify scale density and using index colour algorithms. Statistical analysis was performed by ANOVA test.

Results. Scale density was higher in group 2 than in group 1 ($P = 1,58 \times 10^{-7}$). Scale density of zone 1 (photoexposed surface of the forearm) was significantly higher than zone 2 (non-exposed area of the arm) and zone 3 (face) ($P = 0$) in both groups. In contrast, the non-exposed arm and face had statistically similar scale density in group 1 ($P = 0.849$) and group 2 ($P = 0.4909$). In group 2 scale density was higher in photo-exposed forearm than in group 1.

Discussion. Only the photoexposed forearm presented a difference in scale density over time. There is a seasonal effect which tends to increase the dryness of this body site in November compared to June. Moreover scale density of this area was higher than in the other two body sites for both the examination in June and November.

Conclusion. It is possible to quantify the density of skin scales using a videodermatoscope and image analysis software. The efficacy of different emollients can be easily evaluated.

11.2.5 Épidémiologie et description des tumeurs cutanées malignes dans une population de personnes âgées considérée représentative de la population générale à propos de 209 sujets de la cohorte PROOF

Cinotti E., Labeille B., Biron A., Lelercq A., Bernois A., Chol C., Nizard C., Schnebert S., Heusele C., Cambazard F., Barthelemy J.C., Perrot J. Congrès JDP 2015, Paris, 8-12.12.2015. Poster 167. Ann Dermatol Venereol. 142(12):S583.

Introduction. Peu d'études ont évalué l'épidémiologie des tumeurs malignes cutanées parmi la population des personnes âgées. La plupart de ces études sont établies sur des registres de cancer ou sur des cohortes de patients issues de services de dermatologie. Nous avons étudié la prévalence des cancers cutanés parmi une cohorte de sujets représentatifs de la ville de Saint-Étienne, la cohorte PRONostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF).

Patients et méthodes. Deux cent neuf sujets ; 105 femmes et 104 hommes ; âge moyen 77,5ans, écart 74 à 81ans, ont été étudiés. Il s'agissait de sujets tirés au sort sur les listes électorales de Saint-Étienne, l'année de leurs 65ans lors de leur inclusion dans l'étude de la cohorte PROOF. La totalité de la surface cutanée a été examinée par 3 dermatologues afin d'évaluer la prévalence des tumeurs cutanées et des lésions précancéreuses.

Résultats. Soixante et onze pour cent (63 femmes et 86 hommes) des sujets étaient atteints de kératoses actiniques. Tous les 3 investigateurs, indépendamment, ont trouvé les mêmes tumeurs malignes et l'examen histologique confirmait le diagnostic clinique. Onze sujets (6 femmes et 5 hommes) avaient des carcinomes basocellulaires (CBC) : 2 femmes avaient des CBC multiples, 1 homme avait un carcinome épidermoïde et 2 hommes avaient un mélanome.

Discussion. Deux tiers des sujets de notre série présentaient des lésions précancéreuses. Une étude française avait montré la présence de kératoses actiniques chez seulement 1/3 des personnes âgées. Les tumeurs cutanées étaient présentes chez 6,7 % de nos sujets, ce qui est similaire à 2 études établies en milieu gériatrique français. En ce qui concerne les mélanomes, il s'agissait de tumeurs peu agressives, un mélanome in situ et un mélanome mesurant 0,2mm d'indice de Breslow.

Conclusion. Notre étude montre que l'examen par les non dermatologues n'est pas suffisant pour identifier les cancers cutanés chez ces personnes âgées alors même que les malades de la cohorte PROOF bénéficient d'un examen attentif par de nombreux spécialistes ainsi que

leur médecin traitant. Le dépistage chez le patient âgé par des dermatologues devrait permettre l'identification de tumeurs cutanées dont l'incidence augmente avec l'âge et qui, manifestement, dans cette tranche d'âge, ne sont pas suffisamment prises en charge par l'auto-examen cutané.

11.2.6 Épidémiologie et description des tumeurs cutanées bénignes dans une population de personnes âgées considérée comme représentative de la population générale à propos de 209 sujets de la cohorte PROOF

Cinotti E., Perrot J.L., Labeille B., Biron A., Lelercq A., Bernois A., Chol C., Nizard C., Schnebert S., Heusele C., Cambazard F., Barthelemy J.C. JDP Congress 2015, Paris, 8-12.12.2015. Poster 168. Ann Dermatol Venereol. 142(12):S583-S584.

Introduction. Peu d'études ont évalué l'épidémiologie des cancers cutanés de la population âgée non prise en charge en milieu dermatologique, et des études étudiant l'épidémiologie des tumeurs bénignes de ce type de population sont encore moins fréquentes. Nous rapportons la prévalence des tumeurs cutanées bénignes parmi une population de personnes âgées françaises représentatives de la ville de Saint-Étienne, la cohorte PRO pronostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF).

Patients et méthodes. Deux cent neuf sujets : 105 femmes et 104 hommes d'âge moyen 77,5ans (âge maximum 81ans, âge minimum 74ans) ont été étudiés. Il s'agissait de sujets tirés au sort sur les listes électorales de Saint-Étienne, l'année de leurs 65ans, lors de l'inclusion dans la cohorte PROOF. La totalité de la surface cutanée a été examinée par 3 dermatologues qui ont évalué la prévalence des tumeurs bénignes.

Résultats et discussion. Les kératoses séborrhéiques et les nævus dermiques sont présents chez quasiment tous les patients (91 % et 70 % respectivement) principalement sur le tronc et le visage. Ceci confirme la haute fréquence de ces tumeurs qui sont une cause fréquente de consultation dermatologique. La prévalence des nævus non de type dermique était de 55 % traduisant le fait d'une diminution du nombre de nævus avec l'âge. Les hémangiomes de type point rubis étaient présents chez quasiment tous les sujets (96 %) plus particulièrement le tronc (92 %) et les membres supérieurs (48 %). Des études antérieures avaient apporté une prévalence de 24 à 86 %. Les acrochordons étaient présents chez 73 % des sujets essentiellement en région axillaire et cervicale. Les lentigos actiniques étaient présents chez 99 % des sujets. Leur densité était plus élevée sur le dos des mains que sur le reste du corps.

Conclusion. Notre étude montre que les personnes âgées ont de nombreuses tumeurs bénignes plus particulièrement des lentigos actiniques et des kératoses séborrhéiques. Par ailleurs, notre étude confirme que les nævus non dermiques sont moins fréquents que les nævus dermiques chez la personne âgée.