



HAL
open science

Peau sèche et vieillissement cutané : clinique, facteurs aggravants et réponses cosmétiques

Mélanie Thomas

► **To cite this version:**

Mélanie Thomas. Peau sèche et vieillissement cutané : clinique, facteurs aggravants et réponses cosmétiques. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298126

HAL Id: hal-03298126

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298126v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 10 juin 2020, sur un sujet dédié à :

**Peau sèche et vieillissement cutané : clinique, facteurs
aggravants et réponses cosmétiques**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Mélanie THOMAS**

née le 17 avril 1994

Membres du Jury

Président : **Mme Anne SAPIN-MINET**, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie, Nancy

Juges : **Mme Marianne PARENT**, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie, Nancy

Mme Farida MANSEUR, Pharmacien, Dommartin-Lès-Toul

Mme Agnès GRAVOULET, Pharmacien et Enseignante CQP dermo-cosmétique, Blénod-Lès-Toul

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie

Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU *

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique

Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A ma Directrice de thèse.

Madame Marianne PARENT, maître de conférences en pharmacie galénique, qui m'a fait le plaisir d'accepter de diriger cette thèse. Je vous témoigne ma reconnaissance pour votre disponibilité et vos conseils essentiels tout au long de cette thèse.

A Madame la Présidente de jury.

Madame Anne SAPIN-MINET, maître de conférences titulaire HDR en pharmacie galénique à la faculté de Pharmacie de Nancy, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Soyez-en remerciée et trouvez en ce travail ma profonde reconnaissance.

A Mesdames les membres du jury.

Madame Farida MANSEUR, docteur en pharmacie à Dommartin-Lès-Toul et titulaire du D.U. dermo-cosmétique, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail et pour ta confiance en vue de mon arrivée prochaine dans ta pharmacie.

Madame Agnès GRAVOULET, docteur en pharmacie à Blénod-Lès-Toul et enseignante en pathologies dermatologiques pour le CQP dermo-cosmétique, je vous remercie pour le grand plaisir que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Aux pharmacies qui m'ont accueillie durant ces années d'études,

Je remercie Mme Nicole EHRENFELD et son équipe pour son accueil au sein de sa pharmacie à Laneuveville-devant-Nancy lors de mon tout premier stage en 2^{ème} année, et de m'avoir transmis sa passion pour la pharmacie d'officine !

Je remercie Mme Véronique POTT et toute son équipe à Heillecourt pour avoir accepté d'être mon maître de stage durant la plupart de ceux-ci, dont mon stage de 6^{ème} année.

Merci également aux équipes de toutes les pharmacies dans lesquelles j'ai pu travailler, qui ont participé à l'enrichissement de ma formation et à la construction de mon expérience en officine : la pharmacie du Chardon Bleu à Varangéville, la pharmacie WILHELM à Dommartin-

Lès-Toul, la pharmacie Voirin à Nancy, la pharmacie d'Haussonville à Nancy, la pharmacie du Parc à Maxéville, la pharmacie de la Primatiale à Nancy.

A ma famille,

Et plus particulièrement à ma maman, merci pour ton soutien et tes encouragements pendant toutes ces années d'étude, pour avoir partagé à mes côtés les meilleurs moments comme les plus stressants ! Je te dédie particulièrement ce travail.

A mes amis,

Merci à tous mes amis qui ont rendu ces années de fac si belles et sans qui les cours n'auraient pas été les mêmes.

A Guillaume,

Merci pour ton soutien sans faille, ta bienveillance, pour tous ces moments partagés ensemble et ceux à venir !

Table des matières

LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	13
PARTIE I : LA STRUCTURE ET LES FONCTIONS DE LA PEAU	15
1. La structure de la peau	15
1.1. L'épiderme	15
1.1.1. Les kératinocytes	16
1.1.2. Les mélanocytes	18
1.1.3. Les cellules de Langerhans.....	19
1.1.4. Les cellules de Merkel.....	19
1.1.5. Le facteur naturel d'hydratation	20
1.1.6. Le film hydrolipidique.....	20
1.2. Le derme.....	21
1.2.1. La structure du derme	21
1.2.2. Les fibroblastes	22
1.2.3. Les macrophages.....	22
1.2.4. Les cellules dendritiques	22
1.2.5. Les mastocytes	22
1.2.6. La matrice extracellulaire (MEC)	22
1.2.7. Les rôles du derme	23
1.3. La jonction dermo-épidermique	23
1.4. L'hypoderme	24
1.4.1. La structure de l'hypoderme	24
1.4.2. Les rôles de l'hypoderme	25
1.5. La vascularisation cutanée.....	25
1.5.1. La microcirculation sanguine cutanée	25
1.5.2. Le rôle de la microcirculation sanguine cutanée	26
1.5.3. Le système lymphatique cutané	26
1.5.4. Le rôle du système lymphatique cutané	27
1.6. L'innervation cutanée	27
1.6.1. Les terminaisons nerveuses libres	27
1.6.2. Les terminaisons nerveuses encapsulées	27
1.6.3. L'innervation des annexes cutanées	28

2. Les annexes cutanées	28
2.1. Les glandes sudoripares	28
2.1.1. Les glandes sudoripares apocrines	28
2.1.2. Les glandes sudoripares eccrines	29
2.2. Les follicules pilo-sébacés	29
2.2.1. Les glandes sébacées.....	29
2.2.2. Les poils et cheveux.....	30
2.3. Les ongles.....	31
2.3.1. La structure de l'ongle	31
2.3.2. Le rôle des ongles.....	31
3. La flore cutanée.....	32
3.1. La flore résidente cutanée	32
3.2. La flore transitoire cutanée	32
3.3. Les variations de la flore cutanée	33
4. Les fonctions de la peau.....	34
4.1. Barrière physique	34
4.2. Barrière immunologique	35
4.3. Barrière antioxydante	35
4.4. Régulation de la température corporelle.....	35
4.5. Perception et sensibilité	36
PARTIE II : LA PEAU SECHE	37
1. Les différents types de peau	37
1.1. La peau normale à mixte	37
1.2. La peau grasse	37
1.3. La peau sèche.....	37
1.4. La peau sensible	37
2. Reconnaître une peau sèche à l'officine.....	38
3. Méthodes instrumentales de mesures de l'hydratation de la peau	39
3.1. La cornéométrie	39
3.2. La sébumétrie	40
3.3. Mesure de la fonction barrière de la peau	42
3.4. Etude du micro-relief cutané et cartographie d'hydratation	42
3.5. Etude par spectroscopie RAMAN.....	44
4. Les xéroses physiologiques.....	45
4.1. La xérose sénile	45
4.2. Les xéroses induites.....	46
4.2.1. Les facteurs environnementaux	46

4.2.2.	La prise de certains médicaments	48
4.2.3.	Les variations hormonales de la ménopause	51
4.2.4.	Certains troubles nutritionnels	52
5.	Les xéroses pathologiques	53
5.1.	La dermatite atopique.....	53
5.1.1.	Physiopathologie.....	53
5.1.2.	Les traitements.....	53
5.2.	Xérose induite par d'autres pathologies.....	54
5.3.	Les ichtyoses	55
5.3.1.	Principales ichtyoses héréditaires	55
5.3.2.	Les ichtyoses acquises	56
5.3.3.	Les traitements des ichtyoses	56
PARTIE III : LE VIEILLISSEMENT CUTANE.....		59
1.	Le vieillissement cutané intrinsèque	59
1.1.	Les mécanismes du vieillissement cellulaire.....	59
1.1.1.	Diminution de la réplication	59
1.1.2.	Raccourcissement des télomères.....	59
1.1.3.	Augmentation de l'apoptose	60
1.1.4.	Diminution des capacités de réparation.....	60
1.2.	Modifications hormonales et vieillissement cutané	63
1.2.1.	Ménopause	63
1.2.2.	Hormones thyroïdiennes	63
1.2.3.	IGF-1.....	63
1.2.4.	DHEA et SDHEA.....	63
1.3.	Modifications des différentes structures cutanées	64
1.3.1.	L'épiderme	64
1.3.2.	Le derme et la jonction dermo-épidermique	65
1.3.3.	L'hypoderme	65
1.3.4.	La microcirculation cutanée.....	65
1.3.5.	Les annexes cutanées	66
1.4.	Anomalies cutanées fréquentes au cours du vieillissement.....	66
1.4.1.	Les angiomes séniles.....	66
1.4.2.	Le purpura sénile de Bateman	67
1.4.3.	Les cicatrices stellaires	67
1.4.4.	Les kératoses séborrhéiques	68
2.	Le vieillissement cutané extrinsèque	69
2.1.	Le vieillissement cutané lié au soleil.....	69

2.1.1.	Les UV	69
2.1.2.	Effets du soleil sur l'épiderme.....	70
2.1.3.	Effets du soleil sur le derme	70
2.1.4.	Le « coup de soleil »	71
2.1.5.	Effet du soleil sur l'ADN mitochondrial.....	71
2.1.6.	Elastoïdose nodulaire à kystes et comédons.....	71
2.1.7.	Erythrosis interfolicularis colli.....	72
2.1.8.	Hypomélanose en goutte	72
2.1.9.	Les effets du soleil sur la microcirculation cutanée.....	73
2.1.10.	UV et bronzage	73
2.1.11.	UV et cancers.....	76
2.1.12.	UV et immunosuppression	78
2.2.	Différencier le vieillissement intrinsèque et actinique.....	79
2.3.	L'environnement.....	79
2.3.1.	Le tabac	79
2.3.2.	La pollution.....	80
2.3.3.	Et la lumière bleue ?.....	81
2.4.	Différences ethniques.....	82
2.5.	Alimentation	83
2.6.	Activité sportive	83
2.7.	Stress.....	84
3.	Mesures instrumentales du vieillissement cutané.....	85
3.1.	La profondeur des rides	85
3.2.	Elasticité/fermeté de la peau	87
3.3.	Epaisseur du derme et de l'épiderme	89
3.4.	Les taches pigmentaires	89
	PARTIE IV : PEAU SECHE : LES REPONSES COSMETIQUES.....	91
1.	Généralités sur les cosmétiques.....	91
1.1.	Définitions	91
1.2.	Aspects réglementaires.....	91
1.3.	Contrôles.....	92
2.	Stratégie cosmétique pour la peau sèche	92
2.1.	Agents émollients.....	92
2.1.1.	Les céramides.....	92
2.1.2.	Les acides gras.....	96
2.1.3.	Les alcools gras	104
2.1.4.	Le squalène et le squalane.....	104

2.1.5.	Le cholestérol et les stérols végétaux.....	105
2.1.6.	La lanoline.....	107
2.2.	Agents filmogènes hydrophobes	107
2.2.1.	Les huiles minérales.....	107
2.2.2.	Les cires végétales	110
2.2.3.	Les cires animales	110
2.2.4.	Les cires minérales	111
2.2.5.	Les silicones	111
2.3.	Les agents filmogènes hydrophiles	113
2.3.1.	Les macromolécules biologiques.....	113
2.3.2.	Les gélifiants hydrophiles	116
2.4.	Les humectants.....	117
2.4.1.	Les polyols	117
2.4.2.	Les composants du NMF et leurs dérivés.....	121
3.	Les cosmétiques pour sécheresse sévère avec démangeaisons, dermatite atopique	123
3.1.	Choix des formes galéniques	123
3.2.	Actifs anti-démangeaisons	124
3.2.1.	I-modulia®.....	124
3.2.2.	Acide béta-glycyrrhétinique	124
3.2.3.	Niacinamide	124
3.2.4.	La calamine.....	125
PARTIE V : LES REPONSES COSMETIQUES SUR LE VIEILLISSEMENT CUTANE		127
1.	Les produits cosmétiques de protection solaire	127
1.1.	Le facteur de protection solaire	127
1.2.	Les filtres solaires utilisés en cosmétique.....	128
1.2.1.	Les filtres chimiques.....	128
1.2.2.	Les filtres minéraux	130
2.	Les agents antiradicalaires	130
2.1.	La vitamine E	130
2.2.	La vitamine C	131
2.3.	Les caroténoïdes.....	131
2.4.	Les polyphénols	132
2.5.	Le sélénium.....	132
2.6.	La coenzyme Q10	132
2.7.	La niacinamide	133
3.	Les actifs anti-glycation.....	134
3.1.	La carnosine.....	134

3.2.	La L-arginine et la L-lysine	134
3.3.	Le silicium	134
3.4.	Les polyphénols	134
3.5.	L'oléamide de Glycylglycine	135
4.	Stimulants cellulaires	135
4.1.	Le Pro-Xylane®.....	135
4.2.	La vitamine A	135
4.3.	Les alpha-hydroxy acides.....	136
4.4.	Les peptides.....	137
4.5.	Le bakuchiol	137
4.6.	Le miel	139
5.	Tenseurs et raffermissants.....	139
6.	Formulations galéniques et conditionnement : comment allier les nouvelles attentes des consommateurs avec les contraintes liées aux principes actifs ?.....	140
6.1.	Galénique et attentes des consommateurs	140
6.1.1.	« Je veux un soin qui ne colle pas à la peau et qui me permette de me rhabiller rapidement »	140
6.1.2.	« Je préfère la crème solaire en spray ».....	141
6.1.3.	Les microémulsions.....	142
6.1.4.	Les émulsions sans tensio-actifs.....	142
6.1.5.	La microencapsulation des principes actifs	142
6.2.	Conditionnements et attentes des consommateurs	143
6.2.1.	Ecologie	143
6.2.2.	Praticité et réduction des conservateurs.....	144
6.3.	Conditionnements et contraintes des principes actifs	145
6.3.1.	Les contraintes de la vitamine C.....	145
6.3.2.	Interactions contenant-contenu	146
	CONCLUSION	147
	BIBLIOGRAPHIE.....	149
	GLOSSAIRE	173

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les 3 couches de la peau.....	15
Figure 2 : Les différentes couches de kératinocytes de l'épiderme.....	18
Figure 3 : Structure de la jonction dermo-épidermique.....	24
Figure 4 : Schéma de la microcirculation cutanée.....	26
Figure 5 : Structure de l'appareil unguéal.....	31
Figure 6 : Mesure semi-quantitative de la sécrétion de sébum selon l'échelle de scorage visuel avec la méthode du patch sebutape©.....	41
Figure 7 : Cartographie de l'hydratation d'une zone du dos de l'avant-bras d'une personne âgée à T0 puis à T21 après application d'un produit hydratant pendant 21 jours avec l'appareil SkinChip©.....	43
Figure 8 : Cartographie de l'hydratation de la peau avec zones de transpiration (tâches noires).....	44
Figure 9 : Spectre d'une peau humaine normale par spectroscopie de Raman.....	45
Figure 10 : Le cycle cellulaire.....	59
Figure 11 : Formation des ROS par la chaîne respiratoire mitochondriale et action des systèmes enzymatiques antioxydants.....	61
Figure 12 : Un angiome sénile.....	67
Figure 13 : Purpura sénile de Bateman sur un avant-bras.....	67
Figure 14 : Cicatrices stellaires sur un avant-bras.....	68
Figure 15 : Kératose séborrhéique dans le dos.....	68
Figure 16 : Le spectre de la lumière du soleil.....	69
Figure 17 : Erythrosis interfollicularis colli.....	72
Figure 18 : Hypomélanose en goutte sur l'avant-bras.....	72
Figure 19 : Kératose actinique en plaque érythémateuse légèrement squameuse.....	77
Figure 20 : Kératose actinique avec une croûte.....	77
Figure 21 : Utilisation in vivo de la méthode par projection de franges avec le Dermatop©.....	85
Figure 22 : Principe de fonctionnement du Dermatop.....	86
Figure 23 : Reconstitution 3D de l'échantillon analysé par Dermatop©.....	86
Figure 24 : La profondeur des rides peut être mesurée après reconstitution 3D.....	87
Figure 25 : Evolution de la hauteur de la masse du ballistomètre BLS 780© en fonction du temps lors d'une mesure sur la surface de la peau.....	89
Figure 26 : Exemple de structure d'un céramide.....	93
Figure 27 : Synthèse de novo des céramides dans le réticulum endoplasmique.....	94

Figure 28 : Structure des 9 céramides présents dans le stratum corneum de la peau humaine	95
Figure 29 : Formule développée générale d'un acide gras saturé.....	97
Figure 30 : Formule développée d'un acide gras mono-insaturé.....	99
Figure 31 : Formule développée d'un acide gras poly-insaturé	99
Figure 32 : Réaction générale de transestérification des triglycérides d'une huile végétale en présence d'alcool	103
Figure 33 : Les 3 étapes successives de la transestérification.....	103
Figure 34 : La structure du cholestérol	105
Figure 35 : Structure de différents stérols végétaux.....	106
Figure 36 : Formule développée générale des polysiloxanes	111
Figure 37 : Structures chimiques de la chitine, du chitosane, et de la cellulose	115
Figure 38 : Structure de l'hydroxyéthylcellulose	116
Figure 39 : Structure de la carboxyméthylcellulose.....	117
Figure 40 : Structure générale des carbomères.....	117
Figure 41 : Structure du glycérol.....	118
Figure 42 : Réaction de saponification des triglycérides avec de la soude.....	118
Figure 43 : Structure du xylitol	119
Figure 44 : Structure du sorbitol	119
Figure 45 : Structure du mannitol	120
Figure 46 : Structure chimique du propylène glycol	120
Figure 47 : Structure de l'acide pyrrolidone carboxylique.....	121
Figure 48 : Structure chimique de l'α-tocophérol.....	130
Figure 49 : Structure chimique du bakuchiol (a) et du rétinol (b)	138
Figure 50 : Schéma d'une microcapsule et d'une microsphère	143

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : La flore cutanée résidente et transitoire	33
Tableau II : Reconnaître une peau sèche sur le visage	39
Tableau III : Type de peau en fonction de la quantité de sébum mesurée avec Sebumeter SM 810 PC©	41
Tableau IV : Quantité de vapeur d'eau dans l'air en fonction de la température.....	46
Tableau V : Présentation des phototypes cutanés.....	74
Tableau VI : DME et temps d'autoprotection de la peau en fonction du phototype cutané	75
Tableau VII : Comparaison clinique entre vieillissement intrinsèque et actinique	79
Tableau VIII : Nomenclature des acides gras saturés (liste non exhaustive)	98
Tableau IX : Nomenclature des acides gras mono-insaturés (liste non exhaustive)	99
Tableau X : Nomenclature des acides gras poly-insaturés (liste non exhaustive)	100
Tableau XI : Composition en acides gras des principales huiles et graisses utilisées dans l'industrie	101
Tableau XII : Comparaison des huiles végétales et des huiles minérales selon certains paramètres	108
Tableau XIII : Valeur moyenne de PIE mesurée avant et 30 min après application de différentes huiles.....	109
Tableau XIV : Les différents types de silicones utilisés en cosmétique et leur dénomination INCI.....	112
Tableau XV : FPS et FP-UVA recommandés selon le phototype et le niveau d'ensoleillement	128
Tableau XVI : Les principaux filtres organiques (liste non exhaustive) et leur spectre de protection	129

LISTE DES ABREVIATIONS

(Par ordre alphabétique)

AAE	Acide Ascorbique Ethylé
AGE	Advanced Glycation Endproducts (produits de glycation avancée)
AHA	Alpha-Hydroxy Acides
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Adénosine Monophosphate
AMPK	AMP-activated Protein Kinase (protéine kinase activée par l'AMP)
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CMC	Carboxyméthylcellulose
COLIPA	The european Cosmetics and Parfumery Association (L'Association européenne des cosmétiques et de la parfumerie)
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DHEA	Dihydroépiandrostérone
DHT	Dihydrotestostérone
DIP	Dossier d'Information Produit
DME	Dose Minimale Erythémateuse
EGFR	Epidermal Growth Factor (facteur de croissance épidermique)
EMA	European Medicines Agency (agence Européenne des médicaments)
FPS	Facteur de Protection Solaire
GH	Growth Hormone (hormone de croissance)
HSP	Heat Shock Protein (protéine de choc thermique)
IGF-1	Insuline-like Growth Factor 1 (Facteur 1 de croissance semblable à l'insuline)

IH	Indice d'Hydratation
IL	Interleukine
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (nomenclature internationale des ingrédients cosmétiques)
IP	Indice de Protection
JDE	Jonction Dermo-Epidermique
MEC	Matrice Extracellulaire
MMP	Matrix Metalloproteinases (métalloprotéases matricielles)
NMF	Natural Moisturizing Factor (facteur naturel d'hydratation)
PCA	Acide Pyrrolidone Carboxylique
PDMS	Polydiméthylsiloxane
PGE2	Prostaglandine E2
PIE	Perte Insensible en Eau
RAR	Retinoic Acid Receptor (récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque)
RARE	Elément de Réponse à l'Acide Rétinoïque
RXR	Récepteur X des rétinoïdes
ROS	Reactive Oxygen Species (espèces réactives de l'oxygène)
SDHEA	Sulfate de Dihydroépiandrostérone
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
SPF	Sunburn Protection Factor (facteur de protection contre les coups de soleil)
TGF-β1	Transforming Growth Factor β1 (facteur β1 transformant de croissance)
TNF-α	Tumor Necrosis Factor α (facteur α de nécrose tumorale)
THS	Traitement Hormonal Substitutif
UV	Ultra-Violet

INTRODUCTION

La peau est un organe important de l'organisme, puisqu'il est le plus lourd avec son poids d'environ 4 kg et le plus étendu avec sa surface d'environ 2 m². Au-delà de ses nombreuses fonctions essentielles à l'homéostasie et à la protection de l'intégrité de l'organisme, la peau constitue une préoccupation majeure pour beaucoup d'entre nous puisque qu'elle participe tant à l'image que l'on a de soi que l'image donnée aux autres. Se sentir « beau » ou « belle » participe de façon certaine à être plus confiant en soi. Il est donc normal de vouloir avoir toujours une jolie peau, de rechercher sans cesse à l'améliorer, à effacer ou camoufler les éventuelles imperfections.

L'âge avançant, les organes vieillissent et la peau n'est pas sans reste. Les rides se forment, les volumes s'affaissent, les tâches apparaissent... L'espérance de vie augmentant, la proportion de personnes âgées est de plus en plus grande et pourrait atteindre 33% de la population mondiale d'ici 2050. La cosmétique anti-âge est donc en pleine expansion et les laboratoires dermatologiques recherchent sans cesse de nouveaux actifs ayant une efficacité supérieure ou une tolérance améliorée tout en conservant l'efficacité.

Plusieurs types de peau existent et selon l'âge, les situations environnementales ou des pathologies, la peau subit des modifications tout au long de la vie. Ce travail s'intéressera plus particulièrement aux peaux sèches, appelées aussi « xéroses » dont l'origine peut être pathologique comme dans la dermatite atopique ou dans les ichtyoses, ou physiologique comme dans le cas de la période hivernale ou de la ménopause. Une peau sèche est plus fragile, moins bien protégée des agressions extérieures et aura donc tendance à vieillir plus rapidement. Les cosmétiques hydratants et nourrissants permettent de compenser le manque de sébum et la déshydratation de la peau et diminuent l'inconfort des peaux sèches.

Après avoir présenté la structure générale de la peau et décrit ses fonctions, ce travail présentera dans une deuxième partie les aspects physiologiques et pathologiques des peaux sèches, ainsi que les méthodes instrumentales permettant de mesurer l'hydratation de la peau. La troisième partie sera consacrée aux vieillissements intrinsèque et extrinsèque de la peau ainsi qu'aux méthodes instrumentales permettant de mesurer certains paramètres du vieillissement cutané. Quelques aspects réglementaires sur les cosmétiques seront abordés dans la quatrième partie qui présentera également (de façon non exhaustive) les différents agents utilisés dans la formulation d'un cosmétique participant à le rendre hydratant ou nourrissant . Enfin la cinquième partie détaillera les principaux actifs utilisés dans les cosmétiques anti-âge (liste non exhaustive) ainsi que quelques innovations développées par

les laboratoires dermatologiques en matière de formulation ou de conditionnement pour répondre aux nouvelles demandes des consommateurs et aux diverses contraintes techniques imposées.

PARTIE I : LA STRUCTURE ET LES FONCTIONS DE LA PEAU

1. La structure de la peau

La peau est l'organe le plus grand du corps humain en s'étendant sur une surface d'environ 2 m² (1). Elle est constituée de 3 couches superposées, de la plus superficielle à la plus profonde : l'épiderme, puis le derme, et enfin l'hypoderme (2) (Figure 1).

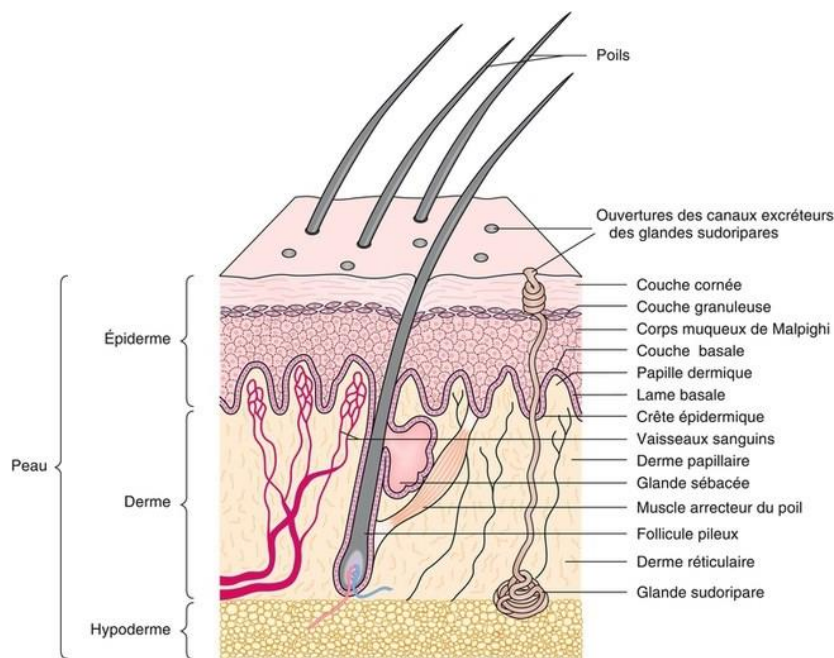


Figure 1 : Les 3 couches de la peau (3)

1.1. L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau. Son épaisseur (0,05 à 2 mm environ) varie suivant les zones : il est plus fin au niveau des paupières, et plus épais au niveau de la plante des pieds (2). Son rôle principal est de fabriquer la couche cornée dont nous détaillerons la constitution un peu plus loin. Cette couche semi-perméable permet d'éviter la perte en eau, indispensable à la vie, et de maintenir une hydratation suffisante de la peau (4).

L'épiderme n'est pas vascularisé pour éviter l'entrée de micro-organismes de l'extérieur vers l'intérieur, mais les cellules qui le composent sont alimentées par diffusion depuis le derme. L'épiderme ne contient pas non plus de vaisseaux lymphatiques, contrairement au derme et à l'hypoderme, mais il est richement innervé (voir paragraphe 1.6 l'innervation cutanée) (1,2).

De plus, l'épiderme est recouvert d'un film hydrolipidique qui joue un grand rôle de protection et de maintien de l'hydratation de la peau (5).

Enfin, 4 types de cellules sont retrouvées : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel (4).

1.1.1. Les kératinocytes

Les kératinocytes sont les cellules majoritaires de l'épiderme (80 à 90 % des cellules). Ils sont responsables de la kératinisation, permettant la production de kératine qui joue un rôle fondamental dans la barrière cutanée. La kératine appartient à la famille des protéines des filaments intermédiaires qui partagent une organisation structurale commune, avec un domaine central (environ 310 acides aminés) en hélice α et des domaines terminaux non hélicoïdaux, de taille variable. Il existe en réalité plus de 35 kératines différentes, en fonction de leur composition en acides aminés et de leur lieu d'expression. Les kératines « molles » contenues dans la peau et peu riches en cystéine (acide aminé soufré) par exemple sont distinguées des kératines « dures » riches en cystéine qui composent le poil, le cheveu et l'ongle. De plus, d'un point de vue biochimique, il existe deux sous-familles : les kératines de type I ou acides, et les kératines de type II ou basiques. La polymérisation des kératines commence par l'assemblage d'une kératine de type I avec une kératine de type II en hétérodimères pour former le filament intermédiaire. Les kératinocytes subissent des modifications morphologiques par la kératinisation détaillées ci-après en migrant entre les différentes couches de l'épiderme, de la plus profonde à la plus superficielle (2,6).

Les kératinocytes possèdent aussi un rôle immunologique : en effet, ils ont une activité de cellules présentatrices d'antigènes : ils peuvent phagocyter les antigènes et les présenter aux lymphocytes T. De plus, ils peuvent exprimer certaines molécules d'adhésion comme ICAM1 guidant ainsi le trajet lymphocytaire au site infecté. Ils produisent aussi de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...) en réponse à une irritation ou sous l'action des UV par exemple, ainsi que des peptides antimicrobiens (2,7,8).

Les kératinocytes sont répartis en 4 à 5 couches distinctes (Figure 2) ce qui confère à l'épiderme une stratification permettant de former une barrière étanche à l'eau. De la plus profonde à la plus superficielle :

- La couche basale (ou *stratum basale*) est la couche la plus profonde où sont produits les kératinocytes. Ceci assure le renouvellement de l'épiderme par un processus de mitose

de ses cellules. Cette couche contient aussi des mélanocytes ainsi que des cellules de Merkel (1,9).

- La couche épineuse (ou *stratum spinosum* ou couche de Malpighi) dans laquelle les kératinocytes produisent de la kératine et deviennent fusiformes « comme des épines » d'où le nom de couche « épineuse ». Les kératinocytes sont alors disposés en plusieurs épaisseurs et sont liés entre eux grâce à des desmosomes, ce qui participe à l'imperméabilité de la peau à l'eau. Ces kératinocytes se chargent également progressivement en mélanine pendant leur migration vers l'extérieur (1,4).
- La couche granuleuse (ou *stratum granulosum*) : dans cette couche les kératinocytes sont aplatis et disposés en plusieurs épaisseurs. Le cytoplasme de ces cellules contient des grains de kératohyaline et des kératinosomes. La kératohyaline sera transformée en NMF (*Natural Moisturizing Factor* ou « facteur naturel d'hydratation ») lors de la maturation des kératinocytes en cornéocytes, tandis que les kératinosomes déverseront les lipides qu'ils contiennent dans les espaces intercornéocytaires pour créer le « ciment intercellulaire » (9,10).
- Le *stratum lucidum* : au-dessus de la couche granuleuse, il n'est présent que dans les épidermes épais et est composé de cellules translucides (2).
- La couche cornée (ou *stratum corneum*) est la couche la plus superficielle. Le kératinocyte prend maintenant le nom de cornéocyte, c'est-à-dire une cellule dépourvue de noyau, morte, qui caractérise l'état de différenciation terminale du kératinocyte. Ces cornéocytes sont très plats et translucides. Les cellules de la couche cornée sont reliées entre elles d'une part par des lipides épidermiques provenant des kératinosomes, constituant le « ciment intercellulaire », et d'autre part par des structures spécialisées dérivant des desmosomes : les cornéodesmosomes. En créant une barrière protectrice et en ayant un pouvoir hydro-rétenteur, ils évitent que la peau ne se dessèche (11). La libération des cornéocytes, appelée desquamation, se fait de manière organisée par activité enzymatique, principalement par la stéroïde sulfatase, *via* la lyse des cornéodesmosomes et du ciment intercellulaire par transformation du cholestérol sulfate de l'épiderme en cholestérol. Les cellules les plus superficielles se détachent alors par frottement (1,9).

Les kératinocytes migrent depuis la couche basale vers la surface de la peau en environ 3 semaines pour une peau normale, assurant ainsi un renouvellement constant de l'épiderme.

Cependant, cette vitesse de migration peut varier selon l'âge, la pression partielle en oxygène et la quantité de radicaux libres dans la peau (12).

En migrant vers la surface de la peau, ils produisent des lipides, du NMF et de la kératine (7).

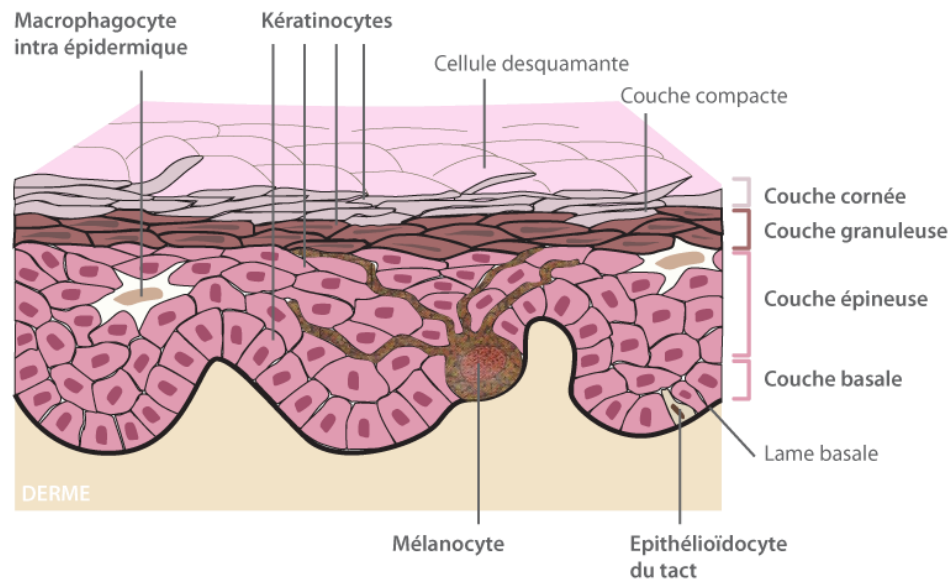


Figure 2 : Les différentes couches de kératinocytes de l'épiderme (13)

1.1.2. Les mélanocytes

Les mélanocytes représentent la deuxième population cellulaire après les kératinocytes. Ils sont situés principalement dans la couche basale et leurs longues ramifications rentrent en contact avec les kératinocytes de la couche épineuse. Les mélanocytes sont responsables de la synthèse de mélanine et donc de la pigmentation de la peau et des phanères. Les mélanocytes humains produisent deux types de mélanine : l'eumélanine dont les pigments sont bruns et noirs pour un rôle photoprotecteur, et la phéomélanine dont les pigments sont jaunes et rouges et seraient carcinogènes sous l'action des radiations lumineuses en produisant des radicaux libres. Ce sont les mélanosomes, organites intracellulaires contenus dans les mélanocytes, qui synthétisent la mélanine et qui sont ensuite transférés aux kératinocytes grâce aux dendrites mélanocytaires.

Dans un même mélanocyte coexistent les eumélanosomes spécialisés dans la synthèse d'eumélanine, et les phéomélanosomes pour la synthèse de phéoéumélanine. Les mélanines sont synthétisées à partir de tyrosine provenant de la circulation sanguine, qui est oxydée par une enzyme, la tyrosinase, en DOPA qui est également oxydée par la tyrosinase en

DOPAquinone. La différence entre les 2 types de mélanines produites réside dans la participation ou non de cystéine ensuite. La synthèse d'eumélanine ne fait pas intervenir de cystéine, la DOPAquinone est oxydée en composés indole qui se lient ensuite pour former l'eumélanine. La synthèse de phéomélanine fait intervenir la cystéine, les composés soufrés produits polymérisent pour former la phéomélanine (14,15).

Le nombre de mélanocytes varie selon la localisation des régions cutanées chez un même individu. En revanche, leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines, la différence de couleur de peau s'expliquant par la qualité et la quantité de pigments que ces cellules produisent. Plus il y a de grains de mélanine transférés dans les kératinocytes, plus la peau sera foncée. L'exposition solaire entraîne une stimulation de la synthèse de mélanine et une augmentation du nombre des mélanocytes (1,9).

1.1.3. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans (ou macrophages) représentent environ 3 à 8 % des cellules épidermiques, elles sont présentes dans la couche basale et la couche épineuse de l'épiderme entre les kératinocytes et jouent un rôle immunitaire local. Ce sont les cellules étoilées de la peau. Leur rôle est d'alerter les autres cellules immunitaires de l'intrusion d'une molécule ou d'un corps étranger. Les cellules de Langerhans sont capables de phagocyter des particules étrangères comme les virus, et de les présenter jusque dans les ganglions lymphatiques. Pour cela, elles migrent de l'épiderme jusqu'aux ganglions lymphatiques. En traversant le derme, elles perdent leur capacité d'adhérence pour les composants épidermiques et gagnent en adhérence pour les composants dermiques ce qui facilite donc leur migration. Elles peuvent également stimuler la production de certains lymphocytes. Mais les expositions fortes et répétées aux UV peuvent conduire à une chute de leur fonction immunitaire cutanée et leur nombre diminue également avec l'âge (2,7).

1.1.4. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont la 4^{ème} population cellulaire épidermique et sont présentes dans la couche basale de l'épiderme. Elles possèdent une fonction de mécanorécepteur : elles jouent un rôle dans la perception sensorielle notamment des vibrations. Ce sont des cellules particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et de la plante des pieds (7,16).

1.1.5. Le facteur naturel d'hydratation

Dans la couche cornée, l'eau est retenue par des substances intracellulaires appelées NMF ou « facteur naturel d'hydratation », possédant un fort pouvoir hygroscopique. Ce « facteur naturel d'hydratation » provient des cornéocytes lors de la kératinisation. Il s'agit (à plus de 50 %) d'acides aminés libres et dérivés (acide pyrrolidone carboxylique, acide urocanique...), d'acide lactique, d'acide pyruvique, d'urée, de sucres et d'ions minéraux. Les acides aminés du NMF sont principalement issus de la dégradation d'une protéine, la filaggrine. Cette protéine est issue de son précurseur, la profilaggrine stockée dans les kératinocytes sous la forme de granules de kératohyaline. C'est lors de la maturation des kératinocytes en cornéocytes que la profilaggrine est protéolysée en filaggrine. C'est la protéolyse de la filaggrine qui libère les acides aminés des cornéocytes. Cette protéolyse est corrélée au taux d'humidité ambiante et donc de l'état d'hydratation de la couche cornée, en effet lors d'un taux d'humidité ambiante proche de 100 %, la protéolyse de la filaggrine est inhibée (17,18).

1.1.6. Le film hydrolipidique

Le film hydrolipidique est un film qui recouvre l'épiderme. Il est constitué d'eau et de lipides : c'est une émulsion eau dans huile. Ce film est renouvelé par les glandes sébacées, les glandes sudoripares et par la désintégration des kératinocytes.

Il est formé d'une part par la désintégration des kératinocytes produisant le NMF vu précédemment. Ils libèrent également les composants du ciment intercellulaire : céramides, cholestérol, acides gras (oléique, linoléique, ...). Les acides aminés, l'acide lactique et l'acide pyruvique notamment participent au maintien de l'acidité cutanée.

Le film hydrolipidique est formé d'une deuxième part par la fraction hydrosoluble, essentiellement d'origine sudorale. Cette fraction hydrosoluble est constituée par l'eau de la transpiration qui se mélange à celle de la perspiration avec la présence d'une faible proportion de substances minérales (chlorure de sodium, chlorure de potassium, des traces de calcium, magnésium, cuivre, fer, phosphore) et une faible proportion de substances organiques (glucose, des vitamines, des acides aminés, de l'urée, de l'ammoniaque...).

Enfin, le film hydrolipidique est formé d'une troisième part par la fraction liposoluble d'origine essentiellement sébacée : des cires, du squalène, du cholestérol (sébacé et issu de la synthèse épidermique), des triglycérides (sébacés et synthèse épidermique), des acides gras libres.

Sa fonction est d'aider la peau à garder sa souplesse et son hydratation, mais aussi à la protéger des bactéries et champignons par le maintien de l'acidité cutanée.

La composition du film hydrolipidique varie selon l'âge : la proportion de lipides produits par les glandes sébacées est importante chez le nouveau-né puis diminue jusqu'à la puberté, elle augmente pour être maximale à l'âge adulte et elle diminue chez la personne âgée. De même, cette composition varie selon le sexe : les hommes ont un film hydrolipidique plus riche en lipides d'origine sébacée que les femmes. Enfin, la proportion de lipides d'origine sébacée varie selon les régions du corps : elle est plus élevée sur le visage et le dos (2,19).

Le pH légèrement acide (de 4,5 à 5,9 en moyenne selon les zones) permet aux bactéries de la flore cutanée de se développer et est idéal pour les enzymes de desquamation de la couche cornée (5,18).

1.2. Le derme

1.2.1. La structure du derme

Le derme est un tissu conjonctif situé entre l'épiderme et l'hypoderme. Le derme est beaucoup plus épais que l'épiderme, il fait en moyenne 1 à 2 mm. Il est plus épais au niveau de la paume des mains et des pieds, et plus fin au niveau des paupières. Il est constitué majoritairement de fibroblastes sécrétant la matrice extracellulaire du derme. Contrairement à l'épiderme, le derme est fortement vascularisé, ce qui lui confère un rôle nutritif. Il est également composé de fibres nerveuses et de récepteurs sensoriels, de vaisseaux lymphatiques, des racines des cheveux et des poils, ainsi que des cellules du système immunitaire. Son épaisseur augmente au cours de l'enfance et de l'adolescence puis est stationnaire jusqu'à 50 ans environ et diminue ensuite (2,20).

Le derme est divisé en 2 couches :

- Le derme superficiel (ou papillaire) : Il comprend majoritairement de fines fibres de collagène I et III et est constitué d'un ensemble de papilles dermiques entre les crêtes épidermiques. C'est dans cette partie du derme que s'effectuent les échanges nutritifs avec les couches plus profondes de l'épiderme grâce à la présence de vaisseaux sanguins et lymphatiques microscopiques. Cette partie renferme également des terminaisons nerveuses.
- Le derme profond (ou réticulaire) : il constitue la majeure partie du derme. Il comprend de grosses fibres de collagène, mais moins de collagène III que le derme papillaire. Il est également constitué des glandes sébacées, sudoripares, des follicules pileux, ainsi que des vaisseaux sanguins.

Le collagène V compose également le derme en faible proportion : il est présent dans le cœur des fibres composées de collagène I et III. Une autre structure microfibrillaire est présente dans le derme, composée de collagène VI interagissant avec l'acide hyaluronique (2,21,22).

1.2.2. Les fibroblastes

Les fibroblastes constituent la population cellulaire la plus nombreuse dans le derme. Ils sont capables d'organiser les composants de la matrice extracellulaire et permettent principalement la synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale et des glycoprotéines de structure (22).

1.2.3. Les macrophages

Ces cellules du système immunitaire phagocytent les débris cellulaires et les agents pathogènes et présentent les antigènes aux lymphocytes et aux autres cellules immunitaires (22).

1.2.4. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques peuvent se différencier en cellules présentatrices d'antigène après avoir capté un antigène et sont donc capables d'initier la réponse immunitaire après migration dans les ganglions lymphatiques (22).

1.2.5. Les mastocytes

Les mastocytes sont des cellules granuleuses, capables de libérer leurs granules présentes dans leur cytoplasme et contenant des médiateurs chimiques tels que l'histamine, l'héparine, des protéases... pour moduler ou amplifier une réaction inflammatoire au contact d'un antigène spécifique. Ils sont impliqués dans certaines dermatoses telles que l'urticaire, le psoriasis, l'allergie de contact et la dermatite atopique (22).

1.2.6. La matrice extracellulaire (MEC)

La MEC est formée d'une part d'une substance fondamentale composée de protéoglycanes dont le plus abondant est l'acide hyaluronique, qui permet d'apporter souplesse et hydratation.

D'autre part, elle contient du collagène qui garantit la tonicité du derme, et des fibres élastiques telles que l'élastine permettant à la peau de retrouver sa forme initiale en cas d'étirement ou de pincement. La MEC est aussi composée de glycoprotéines de structure telles que la fibronectine qui joue un rôle dans la cicatrisation en favorisant la migration des fibroblastes et des macrophages vers la zone atteinte (2,22).

1.2.7. Les rôles du derme

Les rôles du derme sont multiples : soutien de la peau grâce au collagène et à l'élastine, mais aussi nutrition de l'épiderme grâce aux vaisseaux sanguins et lymphatiques. De plus, le derme a une très forte capacité hydro-rétentrice notamment grâce à l'acide hyaluronique qu'il contient, ce qui permet de conserver la souplesse et le volume de la peau. C'est au niveau du derme que sont situées les glandes sébacées et les glandes sudoripares, dont les sécrétions participent à la formation du film hydrolipidique au niveau de l'épiderme (5,20).

Enfin, de par son épaisseur, il assure une protection contre les chocs et les nombreux fibroblastes qui le composent permettent la cicatrisation de la peau.

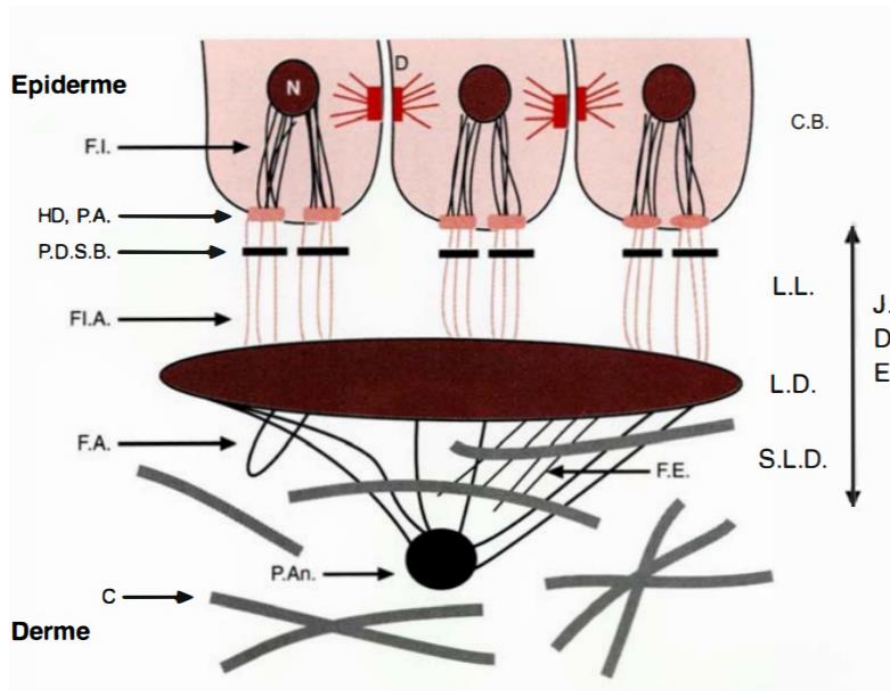
1.3. La jonction dermo-épidermique

La JDE (jonction dermo-épidermique) sépare le derme de l'épiderme. Elle forme une ligne ondulée par les papilles dermiques qui s'aplatit avec l'âge. Elle est constituée de 4 zones, de l'épiderme vers le derme (voir figure 3) :

- La membrane plasmique des cellules de la couche basale de l'épiderme où l'on trouve, au niveau des kératinocytes, des hémidesmosomes qui sont des structures d'attache.
- La *lamina lucida* en contact direct avec la membrane plasmique, où des filaments d'ancrage très fins provenant des hémidesmosomes liés aux kératinocytes basaux la traversent jusqu'à la *lamina densa* pour former un complexe d'adhésion.

La *lamina densa*, constituée principalement de collagène de type IV qui lui confère sa densité. Elle forme une zone d'ancrage intermédiaire pour les filaments d'ancrage de la *lamina lucida* située au-dessus et les fibrilles d'ancrage de la *sublamina densa* qui se situe en dessous.

- La *sublamina densa*, en continuité avec le derme papillaire, est constituée essentiellement de fibrilles d'ancrage composées de collagène de type VII permettant de relier la *lamina densa* et les plaques d'ancrage dans le derme papillaire.



D : desmosomes, N : noyau, F.I., filaments intermédiaires, C. B. : kératinocytes de la couche basale de l'épiderme, HO : hémidesmosomes, P.A. : plaques d'attachement, P.D.S.B. : plaques denses sub-basales, F.I.A. : filaments d'ancrage, F.A. : fibrilles d'ancrage, C : collagène, L.L. : lamina lucida, L.D. : lamina densa, S.L.D. : sublamina densa, J. D. E. : jonction dermo-épidermique, F.E. : pseudofibrilles élastiques, P.An. : plaque d'ancrage.

Figure 3 : Structure de la jonction dermo-épidermique (23)

Un des grands rôles de la JDE est donc d'assurer une bonne adhérence entre le derme et l'épiderme. Elle constitue également une barrière et un filtre sélectif permettant le contrôle des échanges entre les deux compartiments (2,24,25).

1.4. L'hypoderme

1.4.1. La structure de l'hypoderme

L'hypoderme constitue la couche la plus profonde de la peau. Il peut atteindre 15 à 25 % du poids total chez un sujet maigre, et jusqu'à 50 % chez un sujet obèse ! Son épaisseur est variable selon les zones : épais au niveau des fesses, mince sur le front et inexistant sur les paupières par exemple. Son épaisseur varie selon le sexe (il est plus important chez les femmes que chez les hommes), mais également selon le mode de vie et la génétique. Il est composé de tissus adipeux (constitués d'adipocytes séparés par des cloisons conjonctives) et de tissus conjonctifs. Il existe un tissu adipeux blanc et un tissu adipeux brun dont les rôles sont distincts. En effet, le tissu adipeux blanc, composé d'adipocytes blancs permet le

stockage en graisse de l'énergie accumulée en excès. Le tissu adipeux brun, lui, participe plutôt à la thermorégulation (2,26).

1.4.2. Les rôles de l'hypoderme

Les rôles principaux de l'hypoderme sont donc de stocker les réserves énergétiques pour l'organisme, d'amortir les chocs, et de servir d'isolant thermique. Le tissu adipeux est également un producteur d'hormones stéroïdes (ex : le cortisol) et peut métaboliser les hormones sexuelles notamment les androgènes en œstrogènes.

Avec l'âge, la disparition des cloisons conjonctives entre les lobules d'adipocytes provoque l'affaissement des tissus et donc la perte de densité cutanée (2,26).

1.5. La vascularisation cutanée

1.5.1. La microcirculation sanguine cutanée

Seuls le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés. L'épiderme, lui, ne l'est pas du tout, il est nourri par les capillaires du derme.

L'hypoderme est pénétré dans sa partie profonde par des artères qui s'anastomosent juste au-dessus de la jonction dermo-hypodermique pour former le plexus vasculaire profond (Figure 4). Des collatérales émergent de ce plexus pour vasculariser les glandes sudoripares, les glandes sébacées, les follicules pileux et le derme. Des artérioles dites « artérioles en candélabre » forment un deuxième réseau perpendiculaire au précédent venant s'anastomoser au niveau du derme pour former le plexus sous-papillaire. Des capillaires partent de ce dernier réseau pour gagner les papilles dermiques et donnent naissance aux anses capillaires. Le système veineux est calqué de façon symétrique au système artériel (2,27).

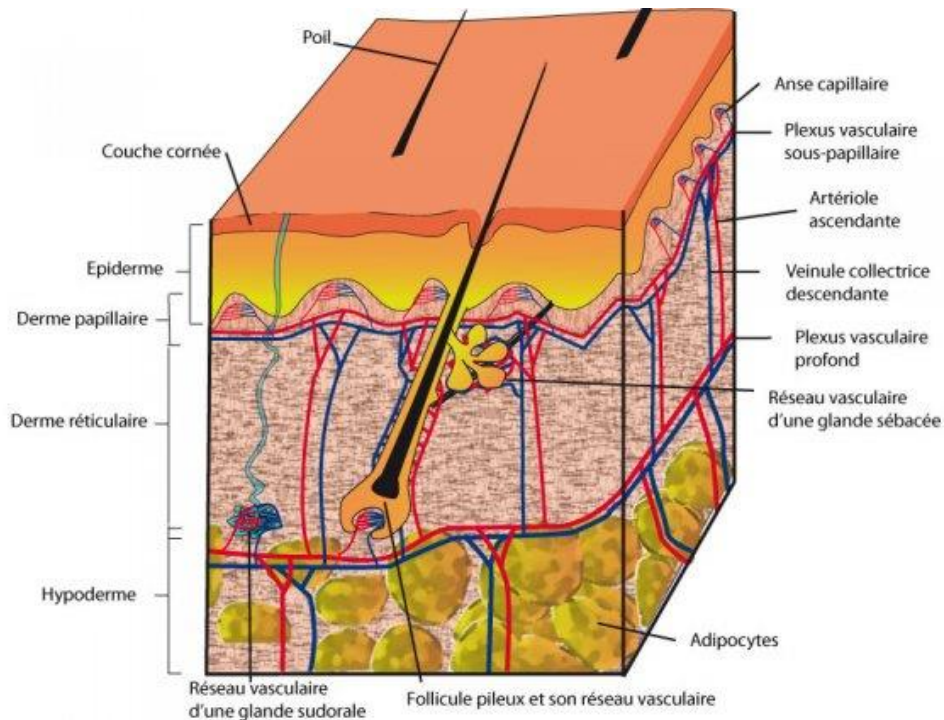


Figure 4 : Schéma de la microcirculation cutanée (27)

1.5.2. Le rôle de la microcirculation sanguine cutanée

La peau constitue un véritable réservoir sanguin de l'organisme. En effet, le derme contient environ 10 % du sang total chez l'adulte. Cette microcirculation sanguine cutanée assure la nutrition des cellules du derme, de l'hypoderme, de l'épiderme et des annexes cutanées. Elle permet également le maintien de la pression artérielle et une régulation de la température par un mécanisme de vasoconstriction/vasodilatation (2,27).

1.5.3. Le système lymphatique cutané

Le derme et l'hypoderme contiennent un système lymphatique, contrairement à l'épiderme. Le liquide interstitiel qui rentre dans le système lymphatique prend le nom de « lymphe ».

Le système lymphatique cutané suit le réseau veineux jusqu'aux relais ganglionnaires. Il naît au sommet des papilles dermiques, suit le trajet veineux et débouche dans les canaux lymphatiques principaux qui eux-mêmes débouchent dans les grosses veines à la base du cou.

Les canaux lymphatiques intègrent des valves anti-reflux empêchant la lymphe de refluer et permettant ainsi la progression de la lymphe seulement en sens unique vers les grosses veines (27,28).

1.5.4. Le rôle du système lymphatique cutané

Le système lymphatique cutané permet de transporter des cellules, protéines et produits de dégradation du métabolisme cellulaire de l'espace extracellulaire dermique vers les ganglions lymphatiques puis vers la circulation sanguine générale et assure ainsi une fonction de « nettoyage de la peau ».

Une partie des protéines circulantes s'échappant des vaisseaux sanguins ne pouvant pas être récupérées par ces derniers sont recaptées par le système lymphatique.

Il permet aussi de réguler la pression du liquide interstitiel. En effet, le système lymphatique permet de récupérer l'excédent de liquide interstitiel filtré par les capillaires sanguins.

Enfin, il participe à la défense de l'organisme car les cellules immunitaires sont transportées par la lymphe jusqu'au sang en traversant les ganglions lymphatiques (27,28).

1.6. L'innervation cutanée

L'épiderme (sauf la couche cornée), le derme et l'hypoderme sont innervés. Il existe un plexus dermique profond de fibres nerveuses et un second plexus plus superficiel sous-épidermique (situé entre le derme papillaire et le derme réticulaire). De ces plexus partent des fibres nerveuses libres ou encapsulées contenant des récepteurs sensoriels (2,29).

1.6.1. Les terminaisons nerveuses libres

Présentes dans le derme profond et le derme sus-papillaire, ces terminaisons nerveuses libres constituent elles-mêmes des récepteurs et sont de plusieurs types. Tout d'abord les thermorécepteurs, sensibles au chaud (situés dans le derme) et au froid (situés dans l'épiderme), les nocicepteurs qui répondent à une sensibilité douloureuse (mécanique, thermique, chimique...), et les mécanorécepteurs sensibles à la vibration, le toucher et la pression et qui peuvent être présents jusqu'à l'épiderme (2).

1.6.2. Les terminaisons nerveuses encapsulées

Ces terminaisons sont présentes surtout dans les zones où la sensibilité est grande comme par exemple la paume des mains et les doigts.

Les corpuscules de Meissner sont localisés au niveau des papilles dermiques et au niveau des zones de frottements de la peau glabre comme les plantes et les paumes, les organes génitaux. Ensuite les corpuscules de Pacini sont localisés dans le derme profond ou

l'hypoderme et surtout sur les doigts et les organes génitaux : ils sont sensibles aux vibrations et fortes pressions. Les corpuscules de Ruffini sont quant à eux situés dans le derme et particulièrement au niveau de la plante des pieds. Ils sont sensibles à l'étirement du derme et des tendons (2,29).

1.6.3. L'innervation des annexes cutanées

Les annexes cutanées seront détaillées dans le paragraphe suivant (les annexes cutanées). Le poil est innervé et possède un mécanorécepteur. Ce dernier est sensible à la stimulation provoquée par le déplacement du poil. L'ongle et le derme l'entourant sont innervés par des terminaisons nerveuses libres et des terminaisons nerveuses encapsulées contenant notamment des corpuscules de Meissner et des corpuscules de Ruffini.

De plus, le muscle arrecteur du poil, les glandes sudoripares apocrines et les glandes sébacées sont innervés par des fibres nerveuses dont les terminaisons sont essentiellement adrénérgiques permettant l'horripilation, la régulation de la sudation apocrine et de la séborrhée. Les glandes sudoripares eccrines sont innervées quant à elles par des fibres cholinérgiques (2,30).

2. Les annexes cutanées

Les annexes cutanées regroupent les glandes cutanées et les phanères. Parmi les glandes cutanées, sont distinguées : les glandes sudoripares eccrines, les glandes sudoripares apocrines, et les glandes sébacées. Les phanères regroupent les ongles, les poils et les cheveux (31).

2.1. **Les glandes sudoripares**

2.1.1. Les glandes sudoripares apocrines

Les glandes sudoripares apocrines sont annexées à certains follicules pilo-sébacés. Elles ne sont présentes que dans certaines régions du corps notamment le creux axillaire, le pubis, les parties génitales, le conduit auditif externe, les paupières. Leur débit est très limité, le produit de sécrétion s'écoule par le canal excréteur s'abouchant au collet du poil puis gagne la surface de la peau. Elles ne sont pas dépendantes de la chaleur environnante mais sont plutôt stimulées par les émotions, le stress et les hormones sexuelles. Le produit de sécrétion est épais, riche en lipides, en urée et en ammoniaque : il peut de ce fait devenir malodorant sous l'oxydation par l'air ambiant et sous l'action des enzymes produites par la microflore cutanée.

Leur rôle chez l'Homme n'est pas bien connu. Cependant, chez les animaux, le produit de sécrétion de ces glandes permet de marquer leur territoire grâce à la présence de phéromones (2,31,32).

2.1.2. Les glandes sudoripares eccrines

Contrairement aux glandes sudoripares apocrines, les glandes sudoripares eccrines sont toujours indépendantes des follicules pilo-sébacés. Elles sont en grand nombre et présentes sur toute la surface de la peau, mais de façon plus abondante sur la paume des mains, la plante des pieds, le dos des mains et le cuir chevelu. La production de sueur issue de ces glandes est plus importante en cas d'élévation de la température corporelle du fait par exemple de la chaleur environnante ou de l'exercice physique. Le produit de sécrétion est composé à plus de 90 % d'eau et cette sueur est inodore car elle contient peu de substances organiques pouvant être dégradées par les bactéries. Cette sueur est sécrétée directement à la surface de la peau.

Le rôle de ces glandes est de refroidir l'organisme par évaporation de la sueur à la surface de la peau.

Chez le sujet âgé, le nombre et l'activité de ces glandes diminuent progressivement (2,31,33).

2.2. Les follicules pilo-sébacés

Les follicules pilo-sébacés contiennent la glande sébacée, le poil ou cheveu, et un muscle arrecteur du poil (31).

2.2.1. Les glandes sébacées

Généralement annexées aux poils pour former le « follicule pilo-sébacé », leur taille est inversement proportionnelle à celle du poil associé. Par exemple, sur les joues ou le nez, le poil est très petit, en revanche la glande sébacée est volumineuse. A l'inverse, sur le cuir chevelu la glande sébacée est petite. Les glandes sébacées sont réparties sur toute la surface du corps sauf sur les paumes des mains et les plantes des pieds. Ce sont des glandes exocrines dont la portion sécrétrice est située dans le derme. La glande sébacée est responsable de la sécrétion de sébum : il s'agit d'un produit lipidique déversé dans le canal excréteur de la glande sébacée puis le canal pileux. Le sébum est composé majoritairement

de triglycérides, mais aussi de cires, de squalène, et de cholestérol, mais la proportion de ces lipides varie en fonction de la localisation de la glande. Les cellules sécrétrices de la glande sébacée sont nommées les sébocytes (2,31,34).

La production de sébum peut être plus ou moins abondante en fonction de plusieurs facteurs : des facteurs génétiques, la température cutanée et la sudation qui augmentent la sécrétion, le rythme circadien (la sécrétion est maximale en fin de matinée, et est minimale en fin de journée), les facteurs hormonaux (par exemple les androgènes stimulent la production), l'alimentation... (2).

Avec l'âge, la taille de ces glandes augmente mais leur activité diminue.

2.2.2. Les poils et cheveux

Les poils et les cheveux ont la même structure, seule leur localisation diffère. Les follicules pileux sont présents sur toute la surface de la peau, à l'exception de la paume des mains, la plante des pieds, les faces latérales des doigts et des orteils, et les muqueuses buccales et génitales.

Le poil est formé à partir du follicule pileux (ou racine du poil), profondément enfoui dans le derme. Le bulbe pileux est une partie renflée du follicule pileux, la plus profonde du poil. Il contient des mélanocytes responsables de la pigmentation du poil et permet la fabrication du poil. La papille folliculaire est une cavité du bulbe richement innervée et vascularisée, permettant la nutrition du bulbe. La partie visible du poil, enracinée dans le follicule pileux, se nomme la tige pileuse. S'y ajoutent des glandes sébacées débouchant dans le canal pileux, un muscle arrecteur du poil, et dans certains territoires des glandes sudoripares apoclines. Le muscle arrecteur du poil est un muscle dont la contraction permet la verticalisation du poil (ou horripilation), jouant un rôle important chez les animaux dans la protection du froid par thermogénèse, mais dont le rôle est nettement diminué chez l'Homme (2,35).

Le poil ou cheveu est constitué principalement de kératine, de lipides provenant du sébum de la glande sébacée et de mélanine responsable de sa pigmentation (36).

Le rapport entre glande sébacée et poil détermine trois types de follicules pilo-sébacés :

- les follicules pilo-sébacés terminaux au niveau des cheveux, de la barbe, du pubis, des aisselles. Ils fournissent des poils raides, longs, et la glande sébacée est très petite.

- les follicules pilo-sébacés velus (ou lanugineux) : ce sont les plus nombreux, ces follicules sont tout petits, ils fournissent principalement du duvet chez la femme, et des poils plus épais chez l'homme. La glande sébacée est plus développée.
- les follicules pilo-sébacés sébacés : les glandes sébacées sont nombreuses et larges, mais ces follicules ne produisent qu'un très petit poil (37).

2.3. Les ongles

2.3.1. La structure de l'ongle

L'extrémité dorsale de chaque doigt ou orteil est constituée d'un ongle, structure dense et très riche en kératine. La couleur rosée des ongles vient des vaisseaux sanguins sous-jacents, en réalité ils sont translucides du fait de l'absence de mélanine.

La matrice unguéale (Figure 5), dont la région distale correspond à la lunule, permet la production de kératine de la tablette unguéale. Cette tablette unguéale repose sur une partie de la peau nommée le lit unguéal. La zone du lit unguéal situé sous le bord libre se nomme *hyponychium*.

La matrice produit le plateau unguéal à environ 1 mm/semaine au niveau des mains et 0,25 mm/semaine au niveau des pieds. Ainsi, le plateau unguéal des mains se renouvelle en environ 4 à 6 mois, celui des pieds en environ 9 à 18 mois. Cette vitesse de renouvellement dépend de l'âge (elle est plus rapide chez l'enfant et plus lente chez le sujet âgé) (38,39).

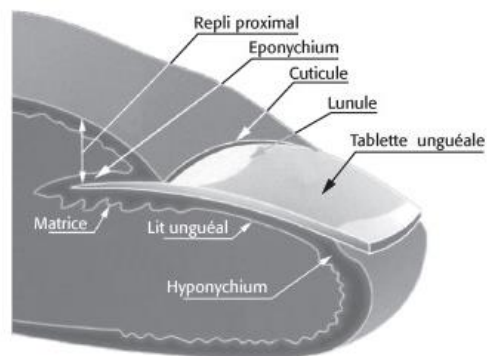


Figure 5 : Structure de l'appareil unguéal (39)

2.3.2. Le rôle des ongles

Les ongles ont de multiples rôles : au-delà du rôle esthétique, ils permettent de protéger des chocs par la dureté de la tablette unguéale, ils possèdent un rôle agressif, qui n'est plus

vraiment nécessaire aujourd'hui, par la possibilité de griffer, gratter... En revanche, les ongles permettent la préhension plus fine pour les objets petits et fins, et ils joueraient également un rôle dans la sensibilité pulpaire tactile (2).

3. La flore cutanée

Dès la naissance, la peau va être colonisée par de nombreux germes environnementaux et une flore cutanée va se constituer sur les parties superficielles de l'épiderme et les annexes cutanées. Deux types de flores sont distinguées (Tableau I) : la flore résidente et la flore transitoire.

3.1. La flore résidente cutanée

La flore résidente est non pathogène, elle est constituée principalement de bactéries Gram positif (Tableau I) : notamment les staphylocoques à coagulase négative (*S. epidermidis* sur toute la surface cutanée mais préférentiellement sur la face, les narines antérieures et le creux axillaire, *S. hominis* surtout au creux axillaire, au creux inguinal et au périnée, *S. haemolyticus* au niveau des bras, jambes et espaces interdigitaux) et les bactéries coryneformes aérobies (*Corynebacterium*) et anaérobies (*Propionibacterium*). Des bactéries Gram négatif du genre *Acinetobacter* sont aussi présentes. D'autres types de germes sont également retrouvés : des levures lipophiles du genre *Malassezia*, des parasites de la famille des acariens (*Demodex*), certains virus du genre *Papillomavirus* (40,41).

3.2. La flore transitoire cutanée

Les organismes de la flore cutanée transitoire proviennent de sources exogènes ou de flores commensales d'autres parties de l'organisme. Ils peuvent s'installer temporairement ou de façon plus durable dans certaines localisations du fait des conditions qui y règnent (humidité, pH) ou en cas de rupture de la barrière épidermique. La flore transitoire cutanée est souvent représentée par le *Staphylococcus aureus*, des bactéries de la famille des streptocoques, *Bacillus*, *Neisseria*, *Pseudomonas* et des levures de la famille des *Candida* (Tableau I) (40,41).

Tableau I : La flore cutanée résidente et transitoire (40)

		Germes	
Flore résidente	Bactéries	Cocci Gram positif	Staphylocoques à coagulase négative : - <i>S. epidermidis</i> - <i>S. hominis</i> - <i>S. haemolyticus</i>
		Germes corynebacteriformes	Corynebacteries <i>Brevibacterium</i> Propionobacteries Microcoques
		Bactéries Gram négatif	<i>Acinetobacter</i>
	Parasites	Acariens	<i>Demodex</i>
	Levures		<i>Malassezia</i>
	Virus		<i>Papillomavirus</i> humain
Flore transitoire	Bactéries		<i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoques <i>Bacillus</i> <i>Neisseria</i>
		Bacilles Gram négatif	<i>Pseudomonas</i>
	Levures		<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilopsis</i>

3.3. Les variations de la flore cutanée

La flore cutanée peut varier quantitativement et qualitativement en fonction de plusieurs facteurs.

Tout d'abord le pH cutané, l'humidité, et la température influent sur la flore cutanée. En effet, l'humidité permet la prolifération des bactéries résidentes et favorise la colonisation des bactéries Gram négatif. Le pH cutané (de valeur normale entre 4,5 à 5,9 environ), de même que la température cutanée (de valeur normale à environ 33°C) peuvent créer des conditions de développement défavorables à certains micro-organismes, ou au contraire créer des conditions favorables à leur prolifération. De ce fait, la flore cutanée est différente selon les régions de l'organisme. Par exemple, les régions chaudes et humides comme les plis axillaires et la région périnéales sont plus richement colonisées par la flore résidente que la peau des extrémités par exemple. De même, les régions grasses comme le front sont plus richement

colonisées par *Propionibacterium acnes* et les levures du genre *Malassezia*, dont la prolifération est stimulée par les lipides (contrairement à *Staphylococcus aureus* et des levures du genre *Candida*).

Les bactéries résidentes permettent d'empêcher l'implantation et la prolifération d'autres germes pathogènes par compétition. De plus, les kératinocytes sont capables de sécréter des peptides anti-bactériens : les « défensines » contrôlant ainsi la prolifération bactérienne.

La composition de la flore varie également avec l'âge : la peau du fœtus *in utero* est stérile, mais elle va être colonisée en quelques minutes après sa naissance. Au départ peu diversifiée, cette flore va se développer au contact de l'environnement. A l'adolescence, l'augmentation de la production de sébum par les glandes sébacées et ce dernier ayant une action stimulante sur *Propionibacterium acnes*, va encore modifier la composition de la flore cutanée dans certaines régions (19,40,41).

4. Les fonctions de la peau

La peau assure une fonction de barrière qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures telles que les chocs, le soleil, l'eau, les micro-organismes, les agents oxydants.

4.1. Barrière physique

La peau assure une protection mécanique contre les chocs grâce à sa couche cornée rigide et dense et ses solides systèmes de jonctions que sont les cornéodesmosomes. La kératine permet à la couche cornée de rester extensible, c'est-à-dire de résister aux étirements et à la dépression. Cette extensibilité dépend de l'hydratation de la peau. Le derme est également extensible et élastique grâce à au collagène et aux fibres d'élastine qui le composent. Il maintient la tension de la peau. L'hypoderme, quant à lui, en plus d'être isolant thermique, est un bon isolant mécanique car il est capable d'amortir les chocs (2).

La mélanine produite par les mélanocytes qui permet la pigmentation de la peau permet une protection partielle contre les UV, responsables du vieillissement précoce cutané et du développement de mélanomes.

La peau permet le maintien de l'eau corporelle évitant ainsi la déshydratation et protège de l'eau extérieure. Cette rétention hydrique est possible grâce notamment aux lipides intercornéocytaires, les jonctions serrées et les composants du NMF vus précédemment (7,18).

4.2. Barrière immunologique

La peau assure une fonction de protection contre l'entrée des micro-organismes et prévient ainsi des infections par sa structure. En effet, en plus de sa barrière physique ne permettant pas son franchissement par les micro-organismes sauf en cas de blessure, la desquamation de la peau permet de chasser, avec les cornéocytes, les micro-organismes installés.

L'épiderme comporte en son sein des cellules de Langerhans. C'est la 3^{ème} population cellulaire de l'épiderme (3 à 8 %). Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T dont le rôle est de capturer des antigènes, puis en migrant vers le système lymphatique en traversant l'épiderme et le derme, de les présenter aux lymphocytes et ainsi de les activer.

Les kératinocytes jouent également un rôle dans l'immunité cutanée. En effet, les kératinocytes sont capables de sécréter des cytokines pro-inflammatoires jouant un rôle dans l'inflammation cutanée, et dans certains cas phagocyter des antigènes et les présenter aux lymphocytes T.

Le pH cutané légèrement acide permet de maintenir l'équilibre de la flore cutanée commensale et empêche le développement de micro-organismes pathogènes (7,18).

4.3. Barrière antioxydante

La peau est en contact permanent avec divers agents exogènes pouvant induire un stress oxydant tels que les polluants, les radiations ionisantes et non-ionisantes. Par ailleurs, des pro-oxydants peuvent être produits de façon endogène *via* l'inflammation ou des réactions chimiques de systèmes enzymatiques. Ce stress oxydant à l'origine de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) accélère le vieillissement de la peau, peut altérer l'élasticité cutanée, être à l'origine de cancers... Pour lutter contre ce phénomène, des systèmes antioxydants épidermiques sont mis en place. Ils peuvent être enzymatiques (comme la superoxyde dismutase, la catalase, etc.) ou moléculaires (glutathion, acide ascorbique, α -tocophérol, etc.) (18).

4.4. Régulation de la température corporelle

La peau, grâce à la sueur produite par les glandes sudoripares, permet de réguler la température corporelle. Lorsque cette dernière est trop élevée, la production de sueur augmente et permet de diminuer la température corporelle grâce à son évaporation à la

surface de la peau. A l'inverse, quand il fait froid, il se produit, en plus de la contraction du muscle arrecteur du poil, une vasoconstriction cutanée qui permet une circulation sanguine dans les couches profondes de la peau (l'hypoderme), cela permet d'éviter une perte de chaleur (2,7).

4.5. Perception et sensibilité

Grâce à sa richesse en terminaisons nerveuses et en récepteurs, la peau et plus particulièrement celle de l'extrémité des doigts est dotée d'une grande sensibilité. Elle possède des thermorécepteurs sensibles au chaud et au froid, des mécanorécepteurs sensibles à la pression et des nocicepteurs pour la douleur. Cette innervation permet, en cas d'agressions mettant en danger l'intégrité de la peau, de libérer des neuromédiateurs comme l'adrénaline ou la noradrénaline alertant le sujet (7).

PARTIE II : LA PEAU SECHE

1. Les différents types de peau

1.1. La peau normale à mixte

Une peau normale ou « eudermique » est une peau globalement équilibrée, tant sur la quantité de sébum que sur le niveau d'hydratation. Elle est confortable, douce, et sans imperfection. Lorsque la production de sébum augmente sur la zone T (le front, le nez et le menton) lui donnant un aspect légèrement luisant, la peau est qualifiée de « mixte ». Celle-ci n'est cependant ni trop grasse, ni trop sèche (42).

1.2. La peau grasse

La peau grasse ou « hyperséborrhéique », fréquente chez les adolescents et les jeunes adultes, résulte d'une hyperproduction de sébum. Sur l'ensemble du visage, son aspect est luisant, elle est plus épaisse, les pores sont dilatés et la présence de comédons voire d'acné est fréquente. La peau grasse a tendance à vieillir moins vite car le sébum présent en grande quantité la protège davantage contre les agressions extérieures et le dessèchement (2,42).

1.3. La peau sèche

La peau sèche (xérose) est une peau dont la production de sébum est inférieure à une peau normale. Le manque de lipides fragilise le film hydrolipidique à la surface de la peau qui ne permet plus de retenir de façon efficace l'eau et donc de maintenir une peau correctement hydratée. Ce type de peau est inconfortable : la peau tiraille, est rugueuse et vieillit plus vite car sa fonction barrière protectrice est altérée.

1.4. La peau sensible

Une peau sensible peut être mixte, grasse, sèche ou « normale », même si les peaux sèches sont le plus souvent concernées. C'est une peau réactive qui rougit facilement, picote, tiraille, démange... Ces réactions apparaissent volontiers suite à certains stimuli agressifs tels que le froid, le vent, les frottements, des produits cosmétiques ou d'hygiène, etc. Cette sensibilité peut être due à l'altération de la fonction barrière de la peau par sa sécheresse, mais aussi par une sécrétion accrue de certains neuromédiateurs et de cytokines pro-inflammatoires (43).

2. Reconnaître une peau sèche à l'officine

Il est assez facile de reconnaître une peau sèche sur le corps. La peau est rêche au toucher, desquamante, et très inconfortable : picotements, tiraillements. La présence de plaques rouges, de démangeaisons ou de squames, peuvent être des manifestations de pathologies entraînant une peau sèche (voir paragraphe 5 sur les xéroses pathologiques).

L'interrogatoire s'intéressera aux manifestations de la peau sèche du patient :

- S'agit-il de tout le corps ? Du visage seulement ?
- La peau est-elle rouge ? Desquamante ?
- La peau présente-t-elle des démangeaisons ?
- La peau est-elle devenue sèche après un changement dans l'hygiène de vie ?

Et aux habitudes d'hygiène du patient :

- A quelle fréquence la peau est-elle nettoyée ?
- Avec quel(s) type(s) de produits la peau est-elle nettoyée ?

Le nettoyage trop fréquent et avec des produits trop détergents expose le patient au dessèchement de sa peau.

Les caractéristiques d'une peau sèche sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau II).

Tableau II : Reconnaître une peau sèche sur le visage (44)

Examen	Description	Pourquoi ?	Exception	Causes de ces exceptions
Couleur	Blanche, pâle	Car elle est mal vascularisée, donc mal nourrie	Joues rouges	Peuvent être un signe d'agression, d'irritation
Grain	Fin et serré	Car elle est froide : effet vasoconstricteur	Points noirs	Soins du soir inappropriés : maquillage ou soins non rincés provoquent une accumulation d'impuretés, de corps gras à la surface de la peau
Pores	Refermés	Elle transpire peu	Pores dilatés	L'application d'eau chaude sur le visage peut dilater les pores. L'absence de nettoyage le soir ou un nettoyage uniquement à l'eau laisse persister des salissures sur la peau qui finit par manquer d'oxygène et se dilater
Au toucher	Froide	Car elle est mal vascularisée	Chaude	Si elle est bien traitée, bien nourrie
	Rêche	Troubles de la kératinisation	Souple	

3. Méthodes instrumentales de mesures de l'hydratation de la peau

3.1. La cornéométrie

La cornéométrie est une méthode d'analyse de l'hydratation des couches superficielles de la peau utilisant la relation entre les propriétés électriques des tissus et leur contenu en eau en

appliquant un courant électrique à l'aide de 2 électrodes sur la peau. La mesure du contenu en eau de la peau repose sur la capacitance, la conductance et l'impédance. La capacitance est la capacité de la peau à conserver une charge électrique. La capacitance est dépendante de l'hydratation du *stratum corneum*. La conductance est la capacité de la peau à faire passer un courant électrique. Plus la peau est hydratée, plus le courant passe bien. L'impédance est la résistance de la peau à un courant électrique alternatif (45,46).

Voici quelques exemples d'appareils pouvant être utilisés :

- Le cornéomètre CM 825© est un appareil très largement utilisé et mesure la capacitance de la couche cornée. Il permet d'obtenir l'indice d'hydratation (IH) exprimé en unités arbitraires. Différents types de peau ont été définis par consensus à partir des mesures :
 - o IH < 30, la peau est classée « très sèche »
 - o 30 < IH > 40 : peau « sèche »
 - o IH > 40 : Peau « normale »

Cette méthode peut être utilisée pour mesurer l'efficacité hydratante de produits cosmétiques en comparant l'IH mesuré sur une portion de peau où a été appliqué le cosmétique et une portion de peau sans. En fonction du gain d'IH mesuré généralement toutes les heures, après application unique du produit et sur différentes durées choisies (T 4 h, T 8 h, T 12 h...) par rapport au temps T 0, des allégations peuvent être utilisées pour le produit cosmétique (par exemple : hydratation 8 h si un gain d'IH a été mesuré entre T 0 et T 8 h et maintenu jusqu'à T 8 h) (45,46).

- Le skicon-200© mesure la conductance et les résultats sont exprimés en microSiemens (μ S). Il mesure l'hydratation des couches très superficielles du *stratum corneum*.
- Le Nova DPM 9003© mesure l'impédance du *stratum corneum* (45).

3.2. La sébumétrie

L'activité des glandes sébacées peut être mesurée de façon semi-quantitative à l'aide du Sebutape©. Il s'agit d'un patch à coller pendant généralement 30 minutes ou 1 heure sur la zone de la peau à étudier. Le patch est constitué d'une bande adhésive blanche avec des micro-cavités emprisonnant le sébum au fur et à mesure qu'il est produit : la bande devient transparente aux endroits imprégnés de sébum. Le patch est ensuite placé sur une bande noire pour que les zones transparentes du patch apparaissent noires. Les taches noires représentent donc les zones riches en sébum. Une échelle de scorage visuel, où l'on peut

comparer le nombre et la taille des taches noires, est utilisée pour avoir une mesure semi-quantitative de la sécrétion de sébum de la zone définie en fonction du temps (voir figure 6). Le niveau 1 correspond à une zone dépourvue de sébum, la zone 5 correspond à une zone hyperséborrhéique. La sécrétion sébacée obtenue avec Sebutape© peut également être analysée par analyse d'image à l'aide de divers logiciels associés (47,48).

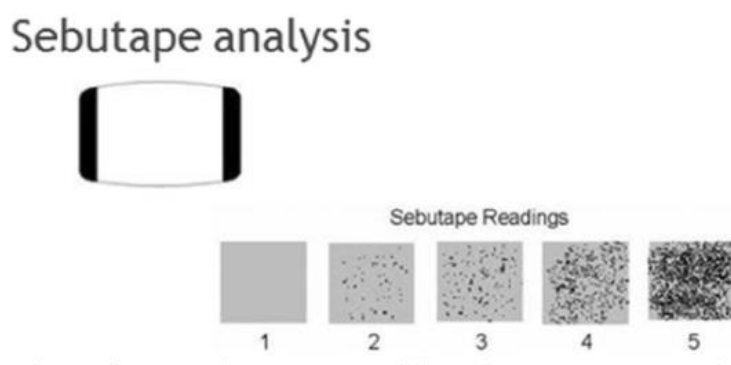


Figure 6 : Mesure semi-quantitative de la sécrétion de sébum selon l'échelle de scoring visuel avec la méthode du patch sebutape© (47).

La mesure de la quantité de sébum (mesure quantitative) à la surface de la peau (sébumétrie) s'effectue à l'aide d'un sébumètre par une méthode photométrique. Les appareils sebumeter SM 815© ou sebumeter SM 810 PC© ont déjà été largement utilisés depuis de nombreuses années. La bande du sébumètre initialement translucide est appliquée sur la peau pendant 30 secondes avec une pression constante et devient proportionnellement transparente au taux de sébum en contact. La transparence est déterminée en mesurant la transmission lumineuse à travers cette bande. Le sébumètre permet d'obtenir la quantité de sébum exprimée en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Une classification en 3 types de peaux différents a été proposée par le fabricant du Sebumeter SM 810 PC© (Tableau III) (49).

Tableau III : Type de peau en fonction de la quantité de sébum mesurée avec Sebumeter SM 810 PC© (49)

Type de peau	Peau grasse	Peau normale	Peau sèche
Quantité de sébum ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	> 66	33 – 66	< 33

Pour évaluer l'efficacité d'un produit cosmétique dit « nourrissant », le sébumètre s'avère utile en mesurant la quantité de lipides sur la peau. Généralement la mesure est effectuée toutes les heures pendant 6 heures après une unique application du produit (50,51).

3.3. Mesure de la fonction barrière de la peau

Il est possible de mesurer la perte insensible en eau (PIE), c'est-à-dire, la diffusion passive d'eau de l'intérieur vers l'extérieur de la peau puis son évaporation. Cette mesure permet d'évaluer la fonction barrière cutanée et/ou le pouvoir occlusif d'une formulation. La concentration de l'eau dans la peau et sa diffusion sont liées selon la loi de Fick :

$$J = -D \cdot \frac{dx}{dc}$$

Où J = flux de diffusion, D = coefficient de diffusion, c = concentration de l'eau, x = distance de la peau au point de mesure, dc/dx = gradient de concentration d'eau

Un Tewamètre© ou un Vapomètre© peuvent être utilisés : ils seront placés au contact de la peau, pour mesurer la quantité d'eau évaporée en fonction du temps. Le résultat obtenu sera exprimé en g/m²/h.

Le Tewamètre© est un appareil qui consiste à utiliser un cylindre à chambre ouverte à l'air ambiant comportant, à l'intérieur, des électrodes sensibles à l'humidité et à la température. Cette méthode présente l'inconvénient d'être sensible aux mouvements de l'air ambiant et nécessite un temps de contact de 30 secondes sur la peau.

Le Vapomètre© comporte un cylindre à chambre fermée et s'affranchit donc de l'inconvénient principal du cylindre ouvert et ne nécessite que 10 secondes de temps de contact sur la peau.

Les mesures de PIE doivent se faire sur un sujet au repos depuis au moins 30 minutes afin que l'activité des glandes sudorales soit négligeable et ne fausse pas les mesures. Les conditions de température et d'humidité doivent être constantes et définies. Les mesures répétées doivent obligatoirement s'effectuer sur le même site et par le même opérateur.

Une peau normale a une PIE entre 7 et 8 g/m²/h. Une PIE majorée indique que la peau est sèche. Ce test peut aussi être utilisé pour évaluer l'efficacité protectrice ou le niveau desséchant d'un produit cosmétique. Des allégations sur le produit cosmétique comme par exemple « protecteur », « améliore la fonction barrière », etc. pourront être utilisées si le test montre un retour de la PIE à sa valeur basale après application du produit (45,46,51).

3.4. Etude du micro-relief cutané et cartographie d'hydratation

Il est possible d'avoir une analyse graphique de la distribution de l'hydratation sur une surface définie et d'obtenir une microtopographie du tissu.

Le MoistureMap MM 100© et le SkinChip© sont des appareils qui mesurent la capacitance et fournissent une image composée de pixels à différents niveaux de gris (grâce à une liaison à un ordinateur). Ces appareils possèdent une sonde, composée d'une multitude de micro-condensateurs répartis tous les 50 µm, qui est appliquée directement sur la peau. Le niveau de gris dépend de la conductivité de peau. Ainsi une conductivité élevée (peau hydratée) sera représentée par des pixels gris foncé, tandis qu'une conductivité faible (peau sèche) sera représentée par des pixels gris clair (Figure 7). Il y a 256 niveaux de gris possibles pour une telle cartographie (45,52).

Cette méthode peut être couplée aux méthodes quantitatives (cornéométrie, PIE) pour avoir des informations à la fois qualitatives sur la répartition de l'hydratation et quantitatives sur le niveau d'hydratation global d'une zone définie.

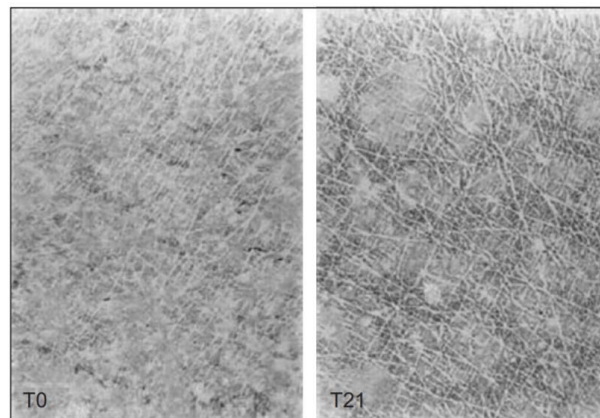


Figure 7 : Cartographie de l'hydratation d'une zone du dos de l'avant-bras d'une personne âgée à T0 puis à T21 après application d'un produit hydratant pendant 21 jours avec l'appareil SkinChip© (53)

Il faut que le sujet soit au repos afin que la transpiration n'interfère pas avec les mesures de l'hydratation (figure 8).

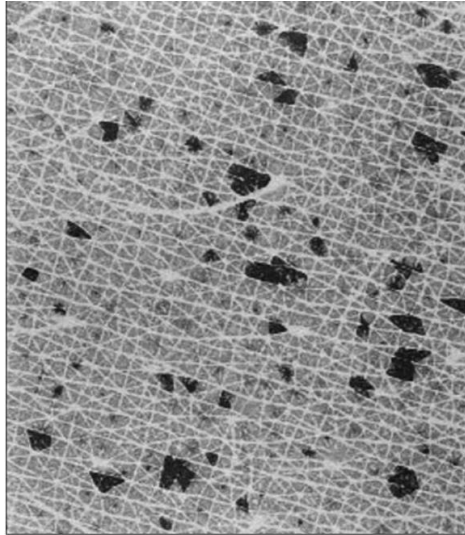


Figure 8 : Cartographie de l'hydratation de la peau avec zones de transpiration (tâches noires) (53)

La cartographie renseigne également sur le micro-relief cutané : les pores, l'orientation des lignes principales de la peau où l'angle peut être mesuré. Les rides seront visibles sur la cartographie et peuvent être quantifiées manuellement (53).

3.5. Etude par spectroscopie RAMAN

La spectroscopie RAMAN est une spectroscopie vibrationnelle. C'est une méthode non invasive pouvant être utilisée *in vivo* qui permet d'analyser les différents composants moléculaires de la peau et sa structure. Cette méthode présente l'avantage de ne pas être impactée par la présence d'eau car il n'y a pas d'absorption et l'éclairage de l'eau par de la lumière visible induit très peu de signal de diffusion. Elle repose sur l'éclairage d'un échantillon par une source laser. Les photons incidents sont détruits et libèrent de l'énergie pour créer et diffuser d'autres photons, créer ou supprimer des vibrations dans l'échantillon. La lumière diffusée par l'échantillon est ensuite analysée. Un spectre est obtenu et fournit des indications sur la structure du milieu. La teneur en eau de la peau, l'épaisseur du *stratum corneum*, la concentration des constituants du NMF peuvent ainsi être quantifiés avec précision et à différentes profondeurs de la peau grâce à l'observation de bandes d'intérêt aux longueurs d'onde correspondantes (Voir figure 9).

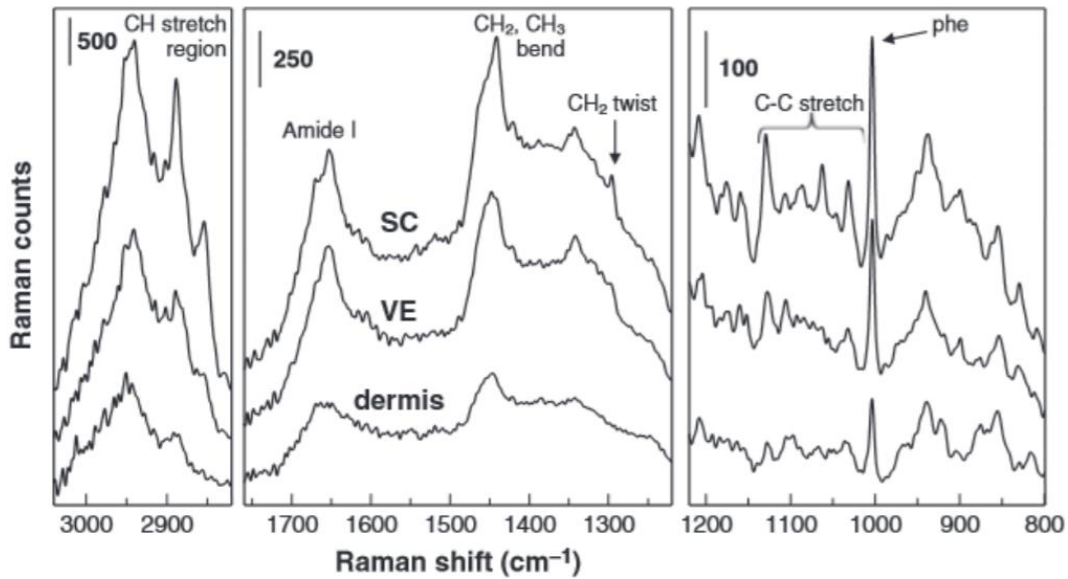


Figure 9 : Spectre d'une peau humaine normale par spectroscopie de Raman (54)

Les spectres sont séparés en 3 principales zones spectrales et permettent par exemple de retrouver les acides aminés présents dans le collagène (proline à 856 et 923 cm^{-1} , hydroxyproline à 878 cm^{-1} , tyrosine à 830 et 855 cm^{-1}), la phénylalanine à 1004 cm^{-1} ... (55).

Pour mesurer l'hydratation de la couche cornée, le rapport d'intensité des signaux issus des groupements O-H de l'eau dans le domaine 3350 – 3550 cm^{-1} et des groupements C-H à 2910-2965 cm^{-1} correspondants aux protéines de la couche cornée est utilisé (45,55).

4. Les xéroses physiologiques

4.1. La xérose sénile

La xérose sénile est due à une altération de la barrière cutanée avec l'âge. D'après une étude menée par Paul et coll., 55 % des personnes de plus de 65 ans sont touchées par une xérose sénile (56).

A partir de 25 ans déjà, le métabolisme de la peau ralentit. En effet, la production de NMF par les kératinocytes diminue progressivement ainsi que les productions sébacée et sudorale, déstabilisant le film hydrolipidique de la peau. Celle-ci retient moins bien l'eau, elle est donc moins bien hydratée, plus sensible aux agressions extérieures, mais l'utilisation de certains produits cosmétiques (détaillés partie IV sur les réponses cosmétiques) permet de limiter la xérose (57,58).

4.2. Les xéroses induites

4.2.1. Les facteurs environnementaux

4.2.1.1. *Le froid*

Il est courant d'avoir une peau sèche en période hivernale. En effet, la température influence le taux d'humidité de l'air ambiant. L'humidité sous forme de vapeur d'eau se condense quand la température baisse : l'eau passe à l'état liquide car la saturation maximale en vapeur d'eau diminue avec la baisse de la température. De ce fait, plus les températures sont basses, plus la saturation maximale en vapeur d'eau de l'air ambiant diminue, et donc plus l'air ambiant est sec (Voir Tableau IV) (59). Nous avons également vu que l'activité des glandes sébacées était partiellement régulée par la température ambiante. Or le froid diminue la production de sébum de celles-ci, ainsi l'eau contenue dans une peau recouverte d'un film hydrolipidique moins riche en sébum a beaucoup plus tendance à s'évaporer dans un air sec (60).

Tableau IV : Quantité de vapeur d'eau dans l'air en fonction de la température (59)

Quantité maximale de vapeur d'eau contenue dans l'air en fonction de la température								
Température de l'air (en °C)	-10	-5	0	5	10	15	20	30
Quantité maximale de vapeur d'eau possible (en g/m ³)	2	3	4,5	6,5	9,5	13	17	30

Dans une étude publiée en mars 2018 dans le *British Journal of Dermatology*, les auteurs suggèrent que le froid dégraderait, voire détruirait la filaggrine et qu'il aurait un impact sur la structure des cornéocytes sur les joues et les mains particulièrement (61).

Cependant, l'utilisation de produits cosmétiques hydratants et/ou nourrissants permet de limiter le dessèchement de la peau dans les périodes hivernales (détaillés partie IV sur les réponses cosmétiques).

4.2.1.2. *L'exposition solaire*

Les rayons ultraviolets (UV) affectent les cellules de la peau en cas d'exposition prolongée. Ils induisent des mutations de l'ADN des cellules de l'épiderme et du derme. Si les cellules de la

couche basale sont altérées, le renouvellement cutané est altéré. La production de collagène et d'élastine est alors diminuée, induisant un vieillissement cutané prématuré avec une perte d'élasticité et un assèchement de la peau (62).

Le vieillissement cutané induit par l'exposition solaire sera détaillé dans la partie III. 2.1. (Le vieillissement cutané lié au soleil) consacrée au vieillissement cutané. La protection solaire est indispensable et l'utilisation de produits hydratants permet de lutter contre le dessèchement de la peau (détaillés partie IV sur les réponses cosmétiques).

4.2.1.3. *La pollution*

Deux études comparant l'état de la peau de deux populations vivant dans des villes avec un niveau de pollution différent ont été réalisées : l'une en 2014 au Mexique (*Mexico versus Cuernavaca*, moins polluée), l'autre en 2008 en Chine (*Shangai versus Chong Ming*, moins polluée). Ces études aboutissent à des conclusions similaires : elles montrent des différences significatives entre les deux populations. La peau de la population vivant dans une ville plus polluée présente un sébum moins riche en squalène, une concentration réduite en vitamine E antioxydante, et une peau légèrement moins hydratée. Une plus grande quantité de protéines oxydées a été également retrouvée dans la peau des populations vivant dans les villes plus polluées. Les conclusions de l'étude mettent donc en évidence un stress oxydant important lié à la pollution, impactant la surface lipidique de la peau. Or les lipides cutanés oxydés sont de puissants médiateurs de l'inflammation pouvant participer aux dermatoses inflammatoires telles que la dermatite atopique par exemple. Ces études mettent en évidence la pollution comme facteur important dans les modifications cutanées induites de ces populations (63,64).

Certains produits cosmétiques permettant de lutter contre la pollution grâce à leur activité antioxydante et contre le dessèchement de la peau peuvent s'avérer utiles. Ils seront détaillés dans la partie IV sur les réponses cosmétiques.

4.2.1.4. *L'eau calcaire*

L'eau calcaire, dite « eau dure » est une eau chargée en minéraux, principalement le calcium et le magnésium. C'est la cristallisation de ces minéraux en séchant sur la peau qui provoquerait irritations, inconfort et dessèchement de la peau (44,65).

4.2.1.5. *Le tabac*

La combustion du tabac libère de nombreuses substances chimiques telles que la nicotine (alcaloïde pouvant diffuser dans l'organisme par les voies respiratoires ou en traversant la

peau et les muqueuses), l'oxyde de carbone (gaz toxique qui se fixe sur l'hémoglobine du fumeur à la place de l'oxygène), des substances cancérogènes...

Le tabac entraîne une diminution de l'épaisseur de la couche cornée par sa déshydratation provoquée par la fumée de cigarette. De plus, le tabac altère la microcirculation cutanée affectant le métabolisme du derme et sa capacité de production des protéines de la matrice extracellulaire. Il est un grand accélérateur du vieillissement cutané, dont nous détaillerons le mécanisme (partie III. 2.3.1. Le tabac). Le tabac est également un facteur déclenchant ou aggravant de certaines dermatoses notamment la dermatite atopique (66).

4.2.1.6. *La climatisation*

L'air climatisé, parce qu'il est très pauvre en humidité, assèche la peau par évaporation de l'eau (44). L'application de produits cosmétiques hydratants et nourrissants permettant d'empêcher l'évaporation de l'eau de la peau s'avère donc utile.

4.2.1.7. *L'utilisation excessive de produits d'hygiène agressifs*

L'utilisation excessive de produits d'hygiène type savons, détergents, lessives entraîne un dessèchement de la peau. En effet, ces produits contiennent une grande proportion de tensio-actifs, agents nettoyants à la fois hydrophiles et lipophiles. Or le film hydrolipidique est constitué d'une phase hydrophile et d'une phase lipophile, il est donc détruit par les tensio-actifs (67). L'application de produits hydratants et nourrissants va permettre de reconstituer le film hydrolipidique.

4.2.2. La prise de certains médicaments

Certains médicaments possèdent des effets secondaires induisant une peau sèche. L'utilisation de produits cosmétiques hydratants (détaillés partie IV sur les réponses cosmétiques) peut s'avérer utile pour contrer ces effets secondaires.

4.2.2.1. *Les rétinoïdes oraux*

Les rétinoïdes sont des dérivés de l'acide rétinoïque (vitamine A). La vitamine A exerce de nombreuses fonctions dont la dérégulation entraîne des pathologies cutanées.

Les rétinoïdes se lient aux récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RAR) et aux récepteurs X des rétinoïdes (RXR). Un complexe activé RAR/RXR se forme alors et se lie à l'élément de réponse à l'acide rétinoïque (RARE) pour en stimuler la transcription. Les rétinoïdes modulent ainsi des processus tels que la prolifération, la différenciation cellulaire et l'inflammation cutanée (68).

Les rétinoïdes oraux comprennent l'isotrétinoïne, l'acitrétine, l'alitrétinoïne et le bexarotène. Tous ces rétinoïdes ont en commun de provoquer fréquemment une sécheresse de la peau, des muqueuses ainsi qu'une sécheresse oculaire. Ces effets sont dose-dépendants. La sécheresse peut être très sévère, surtout en hiver, avec une desquamation. Le port des lentilles de contact est d'ailleurs déconseillé pendant le traitement, car elles sont mal supportées à cause de la sécheresse oculaire iatrogène.

L'isotrétinoïne est utilisée en traitement de l'acné sévère après échec des traitements locaux et systémiques, notamment antibiotiques. C'est le rétinoïde qui assèche le plus la peau, les muqueuses et les yeux par son mécanisme d'action. En effet, l'isotrétinoïne réduit la taille des glandes sébacées et diminue fortement la production de sébum de celles-ci. Le film hydrolipidique est alors fortement altéré, voire inexistant.

L'acitrétine, un rétinoïde pourtant utilisé notamment dans le traitement du psoriasis et des ichtyoses, peut entraîner une sécheresse cutanéomuqueuse. Mais il normalise les processus de prolifération cellulaire, de différenciation et de kératinisation de l'épiderme, ce qui fait son efficacité dans ce type de pathologies.

L'alitrétinoïne, un rétinoïde utilisé dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains dont le mécanisme d'action n'est pas très bien connu, possède des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices dans les affections cutanées.

Enfin, le bexarotène est un rétinoïde utilisé dans le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT) au stade avancé et réfractaire à au moins un traitement systémique (68–72).

4.2.2.2. *Les rétinoïdes locaux*

Les rétinoïdes à usage topique utilisés dans le traitement de l'acné (trétinoïne, isotrétinoïne et adapalène) ont une action kératolytique favorisant l'élimination des comédons et microkystes, accélérant l'évolution des éléments inflammatoires et prévenant la formation de nouveaux éléments inflammatoires.

Le tazarotène est un autre rétinoïde à usage topique utilisé dans le traitement du psoriasis en plaque, couvrant au minimum 10 % de la surface corporelle. Il agit en régulant la différenciation et la prolifération des kératinocytes.

L'alitrétinoïne peut être utilisée par voie topique dans le traitement des lésions de la maladie de Kaposi associée au SIDA (syndrome de l'immunodéficience acquise). Son mécanisme d'action serait dû à la capacité de l'alitrétinoïne à contrôler la prolifération et la différenciation

cellulaire dans les cellules normales et néoplasiques. L'alitrétinoïne topique serait donc capable d'inhiber la croissance des cellules du sarcome de Kaposi.

Globalement, tous ces rétinoïdes locaux peuvent entraîner une sécheresse et une irritation de la peau (68,71,73).

4.2.2.3. *La chimiothérapie*

Une étude indienne sur les effets cutanés de plusieurs médicaments de chimiothérapie a été réalisée sur 1000 patients atteints de tumeurs malignes sous chimiothérapie. La xérose était le 2^{ème} effet indésirable cutané le plus fréquent (4,4 % des patients) après l'alopecie (78,6 %). Une ichtyose a été observée chez 0,5 % des patients. Il a été montré que le temozolomide (agent alkylant), le cetuximab (anticorps monoclonal), le paclitaxel (agent anti-microtubules), l'association gemcitabine (antimétabolite) + carboplatine (agent alkylant), l'association 5-fluorouracile (antimétabolite) + doxorubicine (inhibiteur de la topoisomérase II) + cyclophosphamide (agent alkylant), l'association cisplatine (agent alkylant) + 5-fluorouracile étaient en cause dans la survenue d'une xérose. Le méthotrexate (antimétabolite) a favorisé la survenue d'ichtyose chez 2 patients sur 5 recevant le traitement. L'étude n'a pas permis de montrer l'implication de chaque médicament séparément dans les diverses manifestations dermatologiques puisqu'un protocole associant plusieurs médicaments est la plupart du temps utilisé dans les traitements anticancéreux. Cependant, parmi les anticancéreux utilisés, l'étude observe une plus forte prévalence de xérose avec les agents alkylants et les antimétabolites (74).

Les anti-EGFR, utilisés pour les thérapies ciblées, sont également très souvent responsables de xérose (10 à 35 % des cas), quelle que soit la molécule, de même que les inhibiteurs de tyrosine kinase (75,76).

4.2.2.4. *Les diurétiques*

Les diurétiques, parce que leur mode d'action est d'accroître la perte en eau de l'organisme, peuvent provoquer une peau sèche généralisée. Une étude a montré que l'utilisation de diurétiques pouvait être un facteur déterminant dans la survenue d'une peau sèche, bien que la variabilité inter-individuelle rendait ce lien de causalité difficile à établir avec certitude (77).

4.2.2.5. *La cimétidine*

La cimétidine, par son action faiblement anti-androgène et sébostatique, peut induire une xérose généralisée et être à l'origine d'un eczéma (78).

4.2.2.6. *Les anti-androgènes*

L'acétate de cyprotérone est un progestatif qui diminue le taux de testostérone et bloque les récepteurs périphériques aux androgènes. Il est utilisé dans le traitement de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme.

La spironolactone est un diurétique utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle mais également hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour ses propriétés anti-androgéniques. Elle inhibe la production de testostérone, bloque les récepteurs périphériques aux androgènes, augmente la clairance de la testostérone sanguine et inhibe la 5 α -réductase, enzyme qui transforme la testostérone sanguine en dihydrotestostérone (métabolite androgénique plus puissant que la testostérone).

Le finastéride est un inhibiteur de la 5 α -réductase utilisé dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Le flutamide est un anti-androgène utilisé dans le traitement des cancers de la prostate. Il bloque les récepteurs androgéniques, il active le métabolisme des androgènes en métabolites inactifs.

Tous ces médicaments à action anti-androgène réduisent la production de sébum par diminution de la stimulation des glandes sébacées par les androgènes, ce qui peut induire une xérose, en particulier avec le flutamide et le finastéride (79,80).

4.2.3. Les variations hormonales de la ménopause

La ménopause correspond à une situation hormonale où l'arrêt des menstruations est accompagné d'un arrêt des sécrétions ovariennes d'œstrogènes et de progestérone, alors que subsiste une sécrétion non négligeable d'androgènes.

La progestérone est une hormone anti-androgénique en se fixant par compétition avec la testostérone sur les sites de la 5 α -réductase. Les œstrogènes ont une action anti-androgénique moins importante mais ils réduisent la fraction circulante active de testostérone.

A la préménopause (ou péri-ménopause), étape précédant de quelques mois à plusieurs années la ménopause, la production de progestérone diminue puis s'arrête, alors que la production d'œstrogènes persiste, ce qui entraîne une hyperandrogénie relative, avec une hyperproduction de sébum (ou hyperséborrhée) sur le visage et le cuir chevelu.

A la ménopause, la production ovarienne d'œstrogènes s'arrête. Il subsiste une faible synthèse d'œstrogènes par les tissus adipeux. La privation en œstrogènes est associée à une

diminution de l'hydratation de la couche cornée, une mauvaise vascularisation du derme, une atrophie de l'épiderme ainsi qu'une atrophie et une sécheresse de la muqueuse vaginale. A la ménopause, la taille des glandes sébacées augmente mais leur nombre et leur activité diminuent. La production de sébum diminue, malgré l'état d'hyperandrogénie. Les effets du traitement hormonal substitutif (THS) associant œstrogène et progestatif sur la peau sont positifs : augmentation de l'épaisseur de la peau, amélioration de l'hydratation et de la vascularisation cutanées (81). Les produits cosmétiques permettant d'améliorer l'hydratation de la peau sont également un bon complément et seront détaillés dans la partie IV sur les réponses cosmétiques.

4.2.4. Certains troubles nutritionnels

Des études suggèrent que l'équilibre nutritionnel a un impact sur l'état de la peau (82–84).

En effet, l'anorexie mentale, qui engendre des carences nutritionnelles globales se répercutant sur l'équilibre hormonal (dysthyroïdie, troubles de la production hormonale ovarienne), est responsable de problèmes de peau tels que la peau sèche avec perte d'élasticité.

Le marasme, ou malnutrition protéino-énergétique, est défini par un poids inférieur à 60 % du poids de référence à cause d'un déficit chronique en protéines et calories lié à une sous-alimentation. La carence globale induite en micronutriments entraîne une peau flasque et sèche avec éventuellement un eczéma.

La carence en acides gras essentiels et la carence en vitamine A sont responsables d'une peau sèche. La carence chronique en zinc peut également entraîner une peau sèche et rugueuse. Ces carences restent assez exceptionnelles, elles peuvent provenir d'un apport alimentaire insuffisant, ou d'une malabsorption intestinale.

A l'inverse, l'obésité serait également responsable de troubles cutanés. L'obésité engendrerait une altération de la fonction barrière de la peau avec une augmentation de la perte en eau de l'épiderme. L'obésité perturberait également le métabolisme du collagène, et la microcirculation cutanée (82–84).

Le traitement de ces causes sous-jacentes est essentiel pour retrouver une peau souple et hydratée.

5. Les xéroses pathologiques

5.1. La dermatite atopique

5.1.1. Physiopathologie

La dermatite atopique est une affection inflammatoire de la peau courante qui touche les bébés, les enfants et les adultes. Elle se caractérise la plupart du temps par une alternance de phases de poussées et de phases de rémissions. Lors de la phase de poussée, des plaques rouges desquamantes et des démangeaisons sont observées, alors que la phase de rémission est caractérisée par une xérose simple. Une altération de la barrière cutanée est à l'origine de cette affection cutanée. En effet, certains patients atteints de dermatite atopique présentent des mutations du gène FLG codant pour la filaggrine (environ 50 % pour les cas sévères contre 15 % pour les cas légers à modérés (85)), protéine dont la dégradation permet la production des principaux constituants du NMF. Par conséquent, l'altération de la barrière cutanée permet le passage de molécules en contact avec la peau, ce qui induit l'inflammation à l'origine des lésions. Les cellules immunitaires produisent des cytokines inflammatoires en excès comme les interleukines ou le TNF- α , stimulant la production d'immunoglobulines IgE responsables de la réponse allergique inflammatoire. Cependant, beaucoup de patients atteints de dermatite atopique ne présentent pas de mutations du gène codant pour la filaggrine. Dans ce cas, des facteurs épigénétiques (comme la pollution, le stress, un défaut qualitatif de la flore cutanée et digestive) seraient à l'origine d'un défaut de transcription du gène de la filaggrine, ce qui expliquerait une augmentation remarquable du nombre de patients atteints de dermatite atopique au cours de ces 50 dernières années (86,87).

5.1.2. Les traitements

Le traitement des poussées de la dermatite atopique repose sur l'application de dermocorticoïdes. Les dermocorticoïdes ont une action anti-inflammatoire et immunosuppressive permettant de traiter les lésions existantes en soulageant les démangeaisons. Il existe de nombreux dermocorticoïdes classés en fonction de leur niveau d'activité (de très forte à faible). Le choix de leur prescription et de leur forme (pommade, crème, lotion, gel...) dépend de l'âge du patient, de la zone à traiter ainsi que de l'intensité des lésions. Les dermocorticoïdes d'activité forte et très forte seront à éviter chez le nourrisson (ou utilisés sur une très courte durée avec une surveillance adaptée) en raison du risque de passage systémique élevé et des effets indésirables possibles de type retard de croissance ou syndrome de Cushing. Les dermocorticoïdes d'activité faible seront préférés pour traiter les zones fragiles comme le visage (88,89).

Le tacrolimus topique (immunomodulateur) dont la prescription est réservée aux dermatologues et pédiatres peut aussi être utilisé pour le traitement des poussées de la dermatite atopique en cas d'échec aux dermocorticoïdes.

Pendant et en dehors des poussées de la dermatite atopique, l'hydratation de la peau est très importante, elle favorise la rémission et prévient les poussées suivantes, la xérose étant un facteur déclenchant des poussées (90). Les laboratoires dermatologiques développent de plus en plus de produits adaptés pour la dermatite atopique (partie IV. 3. Les cosmétiques pour sécheresse sévère avec démangeaisons) visant à réduire l'inconfort des peaux atteintes de dermatite atopique.

La puvathérapie est un traitement par photothérapie utilisant les rayons UVA (de longueur d'onde de 320 à 400 nm) à petite dose. En effet, les UV ont un effet bénéfique dans la réduction des poussées de dermatite atopique du fait de leur effet immunosuppresseur. La séance est précédée par l'application de psoralène, un photosensibilisateur, qui permet de renforcer l'action des UVA. La durée des séances augmente progressivement, de 1 minute au début jusqu'à une dizaine de minutes en fin de cure. Il faut généralement une trentaine de séances, à raison de 3 par semaine. La photothérapie par UVB (290 à 320 nm) est également possible en cas d'intolérance au psoralène. En cas de récurrence, le traitement par photothérapie UVA ou UVB ne peut pas être renouvelé à l'infini en raison de la toxicité des rayons UV, responsables d'une majoration du risque de cancers cutanés. Sa prescription doit être faite en tenant compte du rapport bénéfice risque et des éventuelles alternatives thérapeutiques. Il convient de ne pas dépasser un total de 200 à 250 séances de photothérapie pour un même patient (91).

Enfin, en cas de dermatite atopique sévère réfractaire la ciclosporine orale peut être utilisée en association aux traitements locaux. En cas d'échec ou de contre-indication à la ciclosporine, une biothérapie est disponible (dupilumab). Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain injectable ciblant deux interleukines (IL-4 et IL-13), sa prescription initiale annuelle hospitalière étant réservée aux dermatologues ou spécialistes en médecine interne (90,92).

5.2. Xérose induite par d'autres pathologies

D'autres pathologies peuvent également être à l'origine d'une peau sèche.

La maladie d'Addison, caractérisée par une insuffisance surrénalienne, entraîne un déficit de sécrétion des hormones corticosurréniennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgènes surrénaliens). Outre l'hyperpigmentation, une des manifestations dermatologiques de cette pathologie retrouvée de façon inconstante est la peau sèche, voire ichtyosique.

L'hypothyroïdie est une pathologie entraînant un déficit d'hormones thyroïdiennes. Les sécrétions sébacées et sudorales diminuent, la kératinisation augmente (hyperkératose). La peau devient alors sèche et rugueuse.

L'hypoparathyroïdie est une maladie rare, secondaire à un défaut de sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH) par les glandes parathyroïdes. Cette pathologie entraîne une hypocalcémie et une hyperphosphorémie. Des manifestations cutanées peu spécifiques peuvent également être retrouvées telles que la xérose cutanée (93,94).

Le traitement de la xérose dans ces pathologies repose sur la prise en charge de la pathologie en elle-même.

5.3. Les ichtyoses

Le terme « ichtyose » provient du grec *ichthus* qui signifie « écaille de poisson ». Les ichtyoses sont un ensemble de pathologies héréditaires ou acquises caractérisées par une xérose souvent sévère accompagnée d'une desquamation cutanée excessive. Des anomalies de la kératinisation sont mises en évidence dont une augmentation de l'épaisseur de la couche cornée (hyperkératose) pour les ichtyoses héréditaires, pouvant toucher une protéine de structure épidermique (profilaggrine, involucrine...) ou une enzyme de desquamation (transglutaminase, stéroïde sulfatase...) entraînant une anomalie de la couche cornée (95).

5.3.1. Principales ichtyoses héréditaires

L'ichtyose vulgaire est une ichtyose fréquente (1/250) caractérisée par des squames grisâtres de la face et du tronc et s'étendant aux membres avec une accentuation aux plis palmoplantaires, et est souvent associée à une dermatite atopique. Elle apparaît généralement après l'âge de 6 mois. Les sujets atteints présentent également une mutation du gène FLG codant pour la filaggrine, où FLG présente des allèles de type « perte de fonction » de ce gène.

L'ichtyose liée à l'X est une ichtyose congénitale assez fréquente (1/2000) et touche les sujets masculins. Elle commence par une légère desquamation à la naissance, s'ensuit une phase d'amélioration jusqu'à 3 ou 4 mois, puis une apparition de squames, plus grandes et brunes, sur le tronc et les membres. L'anomalie génétique réside dans la mutation d'un gène codant pour une enzyme responsable de la desquamation (la stéroïde sulfatase) permettant l'hydrolyse du cholestérol sulfate. Le ciment intercellulaire est alors modifié et l'élimination des squames est retardée (95,96).

Il existe d'autres formes d'ichtyoses héréditaires beaucoup plus rares que nous ne traiterons pas ici.

5.3.2. Les ichtyoses acquises

Les ichtyoses acquises sont plus rares chez les enfants que chez les adultes, elles sont consécutives à une autre pathologie comme l'hypothyroïdie, les lymphomes ou encore le SIDA. Certains médicaments modifiant le métabolisme des lipides pourraient également être à l'origine d'une ichtyose acquise comme la pravastatine. Certains auteurs émettent l'hypothèse que la diminution de la synthèse de cholestérol par l'HMG-CoA réductase, mécanisme d'action des statines, perturberait la cohésion des lipides de la couche cornée et pourrait ainsi engendrer une ichtyose. Cet effet a déjà été observé avec la pravastatine (97,98).

5.3.3. Les traitements des ichtyoses

Il n'existe pas de traitement permettant de guérir les ichtyoses, mis à part le traitement de la pathologie sous-jacente ou l'élimination de la cause à l'origine de l'ichtyose dans le cas des ichtyoses acquises. Les traitements actuels permettent seulement de diminuer l'inconfort lié à la desquamation et à la sécheresse cutanée.

L'hydratation cutanée est donc essentielle, par des crèmes émoullientes, l'humidification de l'air, l'ajout d'huile de bain dans le bain. Les squames peuvent être éliminées par frottement sur la peau ramollie à l'occasion du bain.

L'usage de kératolytiques permettant d'éliminer la kératine en excès de la couche cornée peut être utile pour diminuer l'hyperkératose (préparations contenant de l'urée, de l'acide lactique, de l'acide glycolique, de l'acide salicylique ou encore du propylène glycol) avec une base grasse. Ces préparations doivent toutefois être utilisées avec prudence et évitées avant l'âge d'1 an en raison d'une absorption cutanée augmentée par diminution de la fonction barrière de la peau. Le propylène glycol peut être utilisé seul jusqu'à la concentration de 60 % et sous occlusion sur des surfaces limitées ou en association avec d'autres kératolytiques. L'acide lactique est utilisé à la concentration de 5 %. L'urée à une concentration inférieure à 5 % joue un rôle essentiellement hydratant, tandis qu'à une concentration entre 5 et 10 % elle exerce une action kératolytique. Concernant les préparations contenant de l'acide salicylique, il existe un risque (rare mais réel) d'intoxication, il faut donc éviter l'application sous occlusion ou sur de grandes surfaces (95,99).

L'application de tazarotène (rétinoïde) montre une efficacité dans les ichtyoses à raison d'1 application par jour pendant 2 semaines puis 3 applications par semaine puis 1 fois par semaine, mais il n'a pas l'AMM dans cette indication. De plus, il a été montré qu'un risque de passage systémique n'était pas exclu lors d'une application quotidienne sur plus d'un tiers de la surface corporelle pendant plus d'1 mois. De même, l'application de calcipotriol (analogue de la vitamine D freinant la prolifération des kératinocytes) aurait montré des effets bénéfiques à une dose maximale de 50 g par semaine sur des ichtyoses mais il n'a pas l'AMM pour cette indication et serait irritant.

Enfin, dans le cas des ichtyoses sévères, l'utilisation à la plus faible dose efficace d'un rétinol systémique est préconisée (acitrétine) car il normalise la prolifération et la différenciation kératinocytaire. La prise au long cours est inévitable, mais il est préférable de l'utiliser par intermittence en associant des topiques émoullissants et kératolytiques (95).

PARTIE III : LE VIEILLISSEMENT CUTANE

1. Le vieillissement cutané intrinsèque

1.1. Les mécanismes du vieillissement cellulaire

1.1.1. Diminution de la réplication

Le vieillissement cellulaire entraîne une diminution de la capacité des cellules à proliférer. Les cellules s'arrêtent en phase G1 du cycle cellulaire (voir figure 10) et ne parviennent plus à entrer en phase S par perte de la capacité à répondre aux signaux mitotiques pour entrer en prolifération (2).

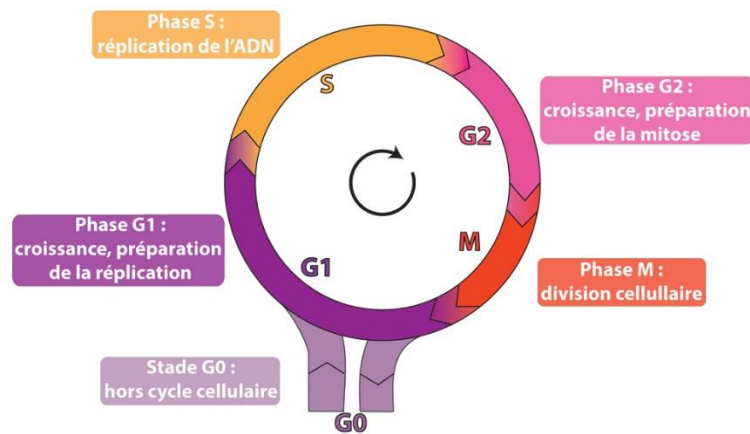


Figure 10 : Le cycle cellulaire (100)

1.1.2. Raccourcissement des télomères

Les télomères sont des séquences d'ADN terminant les chromosomes. Au cours des divisions, les cellules peuvent subir un raccourcissement de leurs télomères. La télomérase est une enzyme permettant d'allonger ou de stabiliser les télomères. Si les cellules germinales, les cellules souches et les cellules cancéreuses sont riches en télomérase, les fibroblastes, eux, s'en trouvent dépourvus. L'absence de télomérase est associée à un raccourcissement des chromosomes avec le vieillissement, qui lorsque les télomères atteignent une taille critique, induit le phénomène de sénescence réplivative et donc l'arrêt permanent et irréversible du cycle cellulaire (2,101).

1.1.3. Augmentation de l'apoptose

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un phénomène responsable de la mort de certaines cellules, intervenant physiologiquement tout au long de la vie. Mais au cours du vieillissement, ce phénomène augmente et est responsable d'une perte de cellules, entre autres, au niveau cutané. Si l'apoptose intervient de façon normale dans l'élimination des cellules altérées, elle interviendrait également et de façon anormale dans l'élimination de cellules saines au cours du vieillissement, ce qui entraîne progressivement une raréfaction cellulaire. Une diminution des facteurs de croissance (GH, IGF-1) indispensables à la survie des cellules serait responsable d'une apoptose inappropriée de ces cellules.

Un défaut de signalisation transmembranaire lié à l'âge peut aussi être à l'origine d'une augmentation de l'apoptose cellulaire. Par exemple, l'activité des tyrosines kinases liées aux récepteurs membranaires diminue avec l'âge et le signal prolifératif transmis est inadéquat. La cellule entrerait alors en apoptose plutôt qu'en mitose. (2,102).

1.1.4. Diminution des capacités de réparation

Pour se défendre contre les radicaux libres (ROS ou espèces réactives de l'oxygène) qui causent des dommages cellulaires tels que des cassures ou des mutations d'ADN, une oxydation des protéines et des enzymes conduisant à leur inactivation..., il existe physiologiquement des systèmes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (103).

Lorsque ces systèmes de réparation tendent à diminuer, ce qui est le cas en vieillissant, et qu'un déséquilibre en faveur des effets délétères produits par les ROS se met en place, un stress oxydant s'installe. Le stress oxydant est impliqué dans le vieillissement intrinsèque des tissus de l'organisme (2,101).

Plusieurs types de ROS existent et se forment lors de la réduction tétravalente de l'oxygène en eau lors du métabolisme normal par le complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire. La réduction tétravalente de l'oxygène de départ en eau se fait en plusieurs étapes et des intermédiaires réduits réactifs se forment, les ROS : anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle, et d'autres ROS secondaires (radical peroxyde, hydroperoxyde, radical alkoxyde) (Voir figure 11) (104).

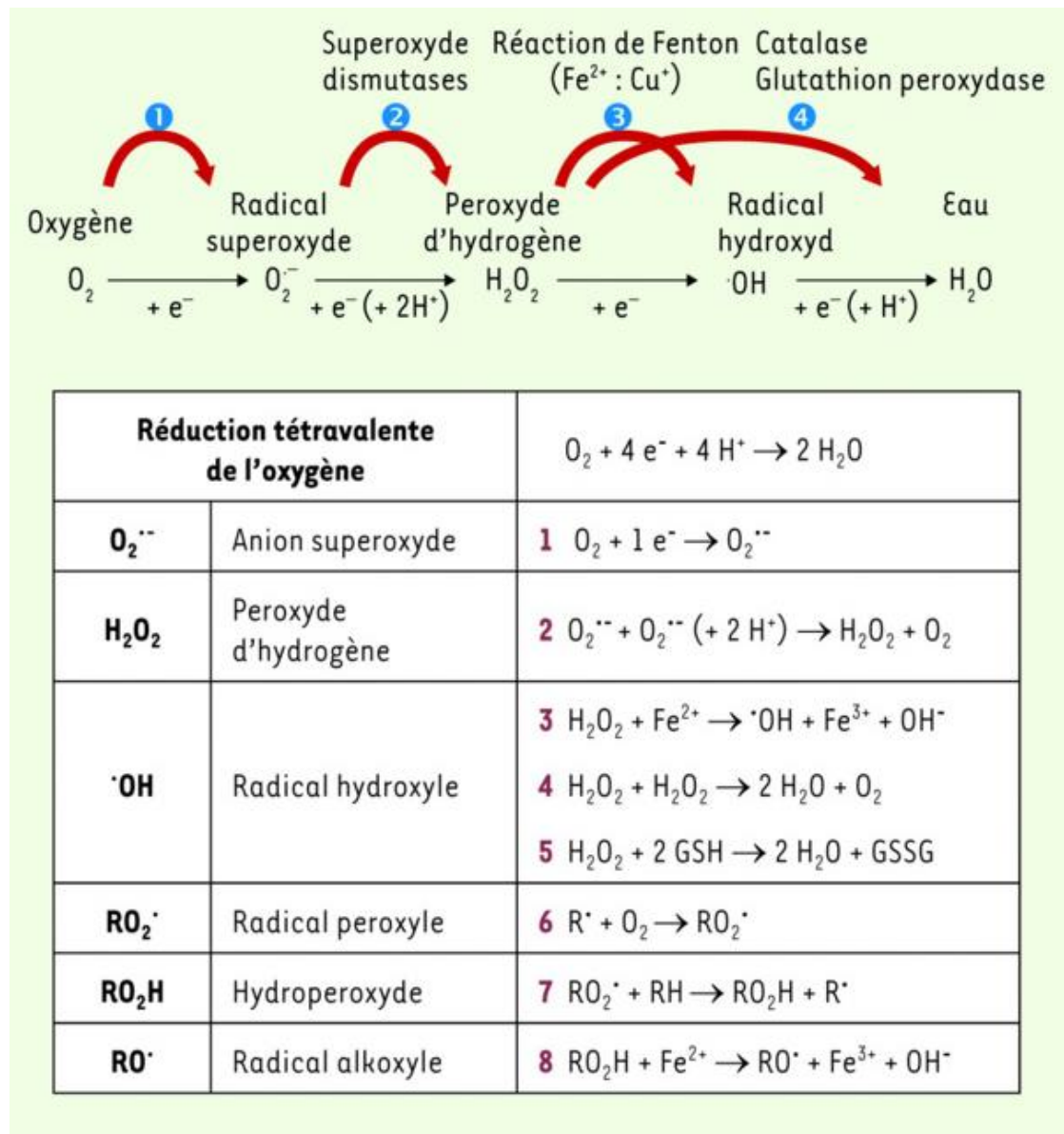


Figure 11 : Formation des ROS par la chaîne respiratoire mitochondriale et action des systèmes enzymatiques antioxydants (104)

D'autres sources de production de ROS existent, la plupart des cellules peuvent produire des radicaux superoxydes *via* l'enzyme NOX (NADPH oxydase) membranaire. Elle catalyse la réduction de l'O₂ en utilisant le NADPH comme donneur d'électrons :



La NOX est présente dans la membrane cytoplasmique et dans certains granules des neutrophiles. Elle est retrouvée dans les cellules phagocytaires et non phagocytaires en participant à la signalisation cellulaire (104).

Enfin, d'autres sources encore existent provenant de différents organites ou du cytosol. Par exemple, la xanthine oxydase catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine lors de du métabolisme des purines et induit la formation d'anion superoxyde. Les enzymes du réticulum endoplasmique qui permettent l'oxydation des acides gras insaturés forment également l'anion superoxyde ou le peroxyde d'hydrogène (104).

1.1.4.1. *Systèmes enzymatiques antioxydants endogènes*

Il existe, d'une part, les systèmes enzymatiques antioxydants représentés par la superoxyde dismutase permettant la dismutation du radical superoxyde en peroxyde d'hydrogène, qui pourra lui-même être éliminé par deux autres enzymes : la catalase et la glutathion peroxydase (103).

1.1.4.2. *Systèmes non-enzymatiques antioxydants endogènes*

D'autre part, il existe des systèmes non enzymatiques antioxydants comme le glutathion qui est un tripeptide participant à la synthèse de l'ADN et des protéines, à la détoxification cellulaire et à la réduction du peroxyde d'hydrogène en eau par l'action de la glutathion peroxydase (103).

1.1.4.3. *Le protéasome*

Le protéasome est un complexe macromoléculaire permettant la protéolyse des protéines oxydées. Son activité diminue au cours du vieillissement, ce qui favorise le vieillissement cellulaire (2,101).

1.1.4.4. *Les protéines chaperonnes*

Les protéines chaperonnes, appelées aussi protéines de choc thermique ou protéines de stress, ou encore « HSP », sont des protéines dont la synthèse est activée en cas de stress thermique (augmentation de température) ou physique (UV...). Elles se lient aux protéines en cours de synthèse leur permettant de rester stables en évitant leur agrégation, leur assurant ainsi un repliement correct. Ces protéines chaperonnes sont donc essentielles pour le maintien de la capacité des cellules à résister aux agressions. Il semblerait que le vieillissement induise une diminution de la synthèse de ces protéines chaperonnes, notamment la protéine HSP70 : une étude a mis en évidence chez des rats âgés une diminution de 40 à 50 % de la synthèse d'HSP70 et de sa fixation à l'ADN par rapport à des cellules de rats jeunes (2,105).

1.2. Modifications hormonales et vieillissement cutané

1.2.1. Ménopause

Les variations hormonales lors de la ménopause ont été décrites précédemment (partie II. 4.2.3. Les variations hormonales de la ménopause). La chute d'œstrogènes est responsable de modifications cutanées chez la femme lors de la ménopause : il apparaît une diminution de l'épaisseur et de l'élasticité de la peau avec une diminution de la production de collagène, une peau plus sèche avec une diminution de la synthèse d'acide hyaluronique (101).

1.2.2. Hormones thyroïdiennes

La production d'hormones thyroïdiennes diminue avec l'âge, mais aussi et surtout en cas d'anomalies de la glande thyroïdienne (hypothyroïdie) : la peau est alors sèche, moins bien vascularisée, ce qui contribue à son vieillissement (106).

1.2.3. IGF-1

Par ailleurs, chez l'homme de plus de 70 ans, une diminution de près de 40 % d'une hormone de croissance appelée IGF-1 (insulin grow-like factor) est observée. Une étude clinique a suggéré qu'une diminution de l'IGF-1 est corrélée à une diminution de l'épaisseur de la peau. En effet, après avoir administré le facteur de croissance GH (Growth Hormone) par voie sous-cutanée 3 fois par semaine pendant 12 mois pour augmenter les taux sanguins d'IGF-1 à des hommes âgés de 61 à 81 ans présentant des taux abaissés en IGF-1, il a été constaté une augmentation de l'épaisseur de la peau de 7 % (calculée comme la somme de l'épaisseur de la peau du dos de la main à droite et à gauche et de l'épaisseur de la peau de l'avant-bras gauche mesurées à l'aide d'une pince à pli cutané Harpenden), ainsi qu'une augmentation de 9 % de la masse maigre et une diminution de 14 % de la masse grasse. Il apparaît cependant que l'administration de GH ne permet pas de retrouver ces résultats chez des femmes du même âge (107).

1.2.4. DHEA et SDHEA

La déhydroépiandrostérone (DHEA) est l'hormone stéroïdienne la plus abondante dans le plasma. Elle est produite chez l'homme comme chez la femme principalement au niveau des surrénales. Il s'agit d'un précurseur androgénique et oestrogénique. La SDHEA, forme sulfatée

de la DHEA et présente aussi dans le plasma, est en interconversion permanente avec la DHEA, et semble constituer une forme de stockage de DHEA.

La sécrétion de DHEA est la plus élevée pendant la vie fœtale et entre 18 et 45 ans, puis décroît avec l'âge de 2,3 % par an chez l'homme et 3,5 % chez la femme pour n'atteindre entre 70 et 80 ans que 20 % de sa valeur maximale chez l'homme et 30 % chez la femme.

La SDHEA est métabolisée dans l'organisme par une sulfatase en DHEA puis est transformée en delta 4-androstènedione puis en testostérone et en œstrogène dans les tissus périphériques. La testostérone, en fonction du sexe et des tissus, est métabolisée en dihydrotestostérone (DHT) *via* la 5 alpha-réductase, ou en œstradiol *via* l'aromatase (108,109).

Une étude menée aux Etats-Unis sur les effets de l'administration de DHEA chez 280 personnes âgées de 60 à 79 ans montre que la prise quotidienne de 50 mg de DHEA par voie orale pendant 12 mois chez ce groupe de personnes a permis d'augmenter significativement la production de sébum (mesure par sebutape®), la peau était plus hydratée (mesure par conductance), et l'atrophie épidermique légèrement réduite (mesure par échographie) (110).

1.3. Modifications des différentes structures cutanées

1.3.1. L'épiderme

1.3.1.1. Rides et défauts de pigmentation

Les rides représentent la modification majeure visible du vieillissement au niveau du visage. Les ridules sont d'une profondeur de 0,2 mm à 1 mm, alors que les rides sont plus profondes puisqu'elles font plus d'1 mm de profondeur. La perte d'élasticité de la peau rend les plis marqués par l'action répétée des muscles du visage (2).

Le nombre de mélanocytes diminue d'environ 10 à 20 % tous les 10 ans à partir de 30 ans. Leur activité diminue également, ce qui rend la peau moins résistante aux agressions des UV. Les mélanosomes sont plus gros, ce qui crée des zones hyperpigmentées représentées par des taches pigmentaires (2,101,111).

1.3.1.2. Atrophie épidermique

Le renouvellement des kératinocytes est ralenti par la diminution de l'activité mitotique des cellules avec l'âge. En effet, le renouvellement de l'épiderme ne se fait plus en 21 jours comme à 20 ans mais en 30 jours en moyenne à 70 ans. *A contrario*, la couche cornée a tendance à être plus épaisse et les cornéocytes plus larges (112).

De plus, le nombre de cellules de Langerhans diminue ce qui rend les défenses immunitaires cutanées moins efficaces (2,101).

1.3.2. Le derme et la jonction dermo-épidermique

1.3.2.1. *La matrice extracellulaire et ses constituants*

Le derme est aminci, il peut perdre jusqu'à 20 % de son épaisseur. Le nombre de fibroblastes diminue considérablement (environ 50 % entre 20 et 80 ans), ce qui engendre une altération de la matrice extracellulaire. Les fibres de collagène sont alors moins nombreuses, et une augmentation des pontages chimiques entre ces fibres rend les faisceaux de collagène plus épais et entraîne une rigidification des fibres de collagène. Les fibres d'élastine et la fibronectine sont altérées et diminuées par augmentation de la production d'élastase par les fibroblastes, une enzyme qui dégrade l'élastine. Enfin, les glycosaminoglycanes qui exercent un rôle important dans l'hydratation de la peau, diminuent également par diminution de leur synthèse (2,101).

La peau perd de sa souplesse, de sa fermeté et de son hydratation.

1.3.2.2. *La jonction dermo-épidermique*

Avec le vieillissement, la JDE s'aplatit, avec disparition des papilles dermiques. L'adhérence entre l'épiderme et le derme par la JDE n'est donc plus de très bonne qualité, les échanges nutritifs entre les deux compartiments en sont de ce fait altérés (2,101).

1.3.3. L'hypoderme

Le vieillissement entraîne une redistribution du tissu adipeux de l'hypoderme. En effet, il est plus mince sur le visage, les mains et les jambes, la peau apparaît ainsi comme relâchée, alors qu'il est plus épais sur le ventre et la taille (2,101).

1.3.4. La microcirculation cutanée

Du fait de la disparition des papilles dermiques, les anses capillaires se raréfient. La peau est moins bien nourrie, le teint devient plus pâle. La régulation de la température est plus difficile.

Le réseau lymphatique est aussi diminué, le transport et l'élimination des cellules, protéines et produits de dégradation de l'espace dermique extracellulaire à la circulation sanguine par les

ganglions lymphatiques est moins efficace, et la régulation de la pression du liquide interstitiel est moins bonne (2,101).

1.3.5. Les annexes cutanées

1.3.5.1. *Les poils et cheveux*

La microcirculation cutanée étant diminuée, les follicules pileux sont moins bien nourris. Les poils ont alors tendance à être moins nombreux et plus fins, mais sur certaines zones ils s'épaississent (notamment sur le visage). Les cheveux s'affinent également, sont moins nombreux, et blanchissent en raison de la diminution du nombre de mélanocytes dans le bulbe pileux (2,101).

1.3.5.2. *Les glandes sébacées et sudoripares*

Les glandes sébacées produisent moins de sébum, surtout après la ménopause chez les femmes (la production diminue moins chez les hommes), même si leur taille augmente. Le film hydrolipidique est diminué et de moins bonne qualité, laissant la peau moins hydratée et plus sensible aux agressions extérieures.

Les glandes sudoripares apocrines sont moins actives, alors que les glandes sudoripares eccrines sont moins nombreuses et répondent moins bien : la régulation thermique est plus difficile (2,101).

1.3.5.3. *Les ongles*

Le vieillissement ralentit la croissance des ongles, et les rend plus fragiles. Ils ont tendance à se casser plus facilement, ils peuvent présenter des stries longitudinales et leur couleur peut devenir terne (2,101).

1.4. **Anomalies cutanées fréquentes au cours du vieillissement**

1.4.1. Les angiomes séniles

Appelés aussi « taches rubis », les angiomes séniles sont bénins et fréquents chez les personnes âgées de plus de 40 ans. Ce sont de petites taches rondes rouge vif de quelques millimètres d'origine vasculaire, ne s'effaçant pas à la vitropression, et situées généralement sur le tronc et l'abdomen (Voir Figure 12). Un traitement laser ou par électrocoagulation à visée esthétique peut être réalisé (113,114).



Figure 12 : Un angiome sénile (115)

1.4.2. Le purpura sénile de Bateman

Le purpura sénile de Bateman survient fréquemment chez la personne âgée et témoigne d'une fragilité vasculaire. Il s'agit de taches purpuriques localisées principalement sur le dos des mains, au niveau des avant-bras et éventuellement à la face antérieure des jambes, survenant spontanément ou à la suite de traumatismes minimes (Voir figure 13). Leur régression se fait naturellement en quelques jours (116).



Figure 13 : Purpura sénile de Bateman sur un avant-bras (116)

1.4.3. Les cicatrices stellaires

Les cicatrices stellaires sont des taches blanches indélébiles souvent associées au purpura sénile de Bateman survenant dans un contexte de fragilité cutanée (Voir figure 14). Elles sont le résultat d'une déchirure du derme non traumatique sans atteinte de l'épiderme (116).



Figure 14 : Cicatrices stellaires sur un avant-bras (116)

1.4.4. Les kératoses séborrhéiques

Les kératoses séborrhéiques sont des excroissances rondes ou ovales bénignes, allant de moins d'1 cm à plusieurs centimètres, à allure verruqueuse de couleur beige, brune ou noire (voir figure 15). Elles peuvent survenir à tout endroit du corps, mais plus souvent au niveau des tempes et le torse. Leur cause n'est pas exactement connue, mais certains types de kératoses séborrhéiques présentent des mutations génétiques. Elles sont fréquentes chez le sujet âgé, bien qu'elles puissent aussi se retrouver moins fréquemment, chez l'adulte plus jeune. Ces kératoses seront enlevées si elles engendrent une gêne, par cryothérapie ou par curetage (117).



Figure 15 : kératose séborrhéique dans le dos (116)

2. Le vieillissement cutané extrinsèque

2.1. Le vieillissement cutané lié au soleil

2.1.1. Les UV

Le soleil émet un rayonnement de lumière visible de longueur d'onde entre 400 nm et 780 nm environ. A partir de 780 nm et jusqu'à environ 1 mm, il s'agit de lumière infrarouge. En deçà de 400 nm, ce sont les rayons UV. Il existe 3 types de rayons UV : les UVA de longueur d'onde située entre 320 et 400 nm environ, les UVB entre 280 et 320 nm environ, et les UVC entre 100 et 280 nm (voir figure 16) (118).

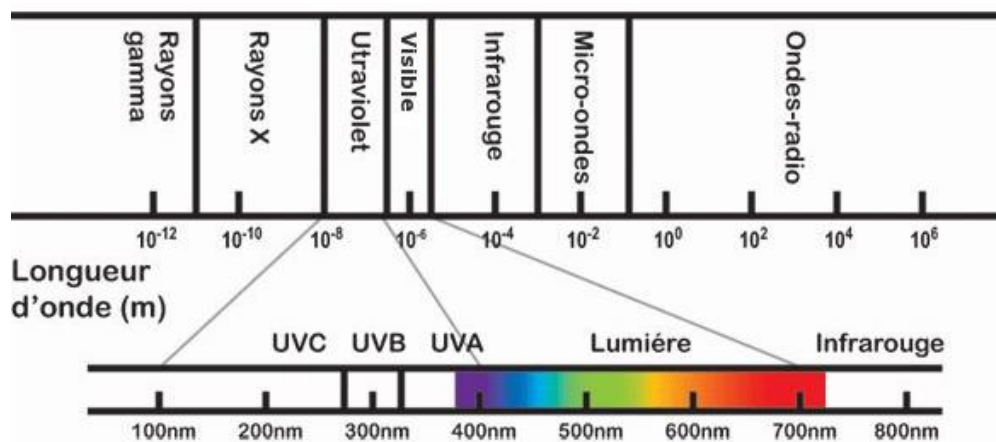


Figure 16 : Le spectre de la lumière du soleil (118)

Les UVA sont présents en très large majorité, ils représentent 95 % des UV atteignant la surface de la terre et traversent les nuages. Les UVB sont arrêtés par les nuages, et les UVC sont arrêtés par la couche d'ozone.

Une partie du rayonnement solaire est réfléchi par la couche cornée de la peau, la réflexion étant plus efficace avec une peau blanche qu'avec une peau noire. Les rayons les plus réfléchis sont le visible (jusqu'à 40 %) et les UVA. Une autre partie des rayons est absorbée par la peau, en fonction de leur longueur d'onde. Les UVB sont absorbés essentiellement par l'eumélanine et la kératine de la couche cornée. Chez un sujet à peau blanche, moins de 10 % des UVB atteignent le derme, contrairement aux UVA où environ 20 % à 30 % atteindront le derme. Les rayons infrarouges (IR) pénètrent jusqu'à l'hypoderme et sont responsables de la sensation de chaleur. Les UVA, UVB et UVC n'ont pas le même effet sur la peau (2,119).

2.1.2. Effets du soleil sur l'épiderme

2.1.2.1. *Couche cornée*

L'irradiation solaire entraîne un épaissement de la couche cornée par division active des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme. Cette division débute dès le 3^{ème} jour après l'irradiation puis une desquamation se met en place quelques semaines après en l'absence d'irradiation. Cet épaissement de la couche cornée constitue une certaine photoprotection, surtout chez les phototypes clairs où il n'y a quasiment pas de protection par pigmentation (2,120,121).

2.1.2.2. *Lentigos séniles*

L'exposition solaire chronique favorise l'apparition de taches hyperpigmentées de couleur brune, appelées aussi « lentigos séniles ». Elles sont concentrées sur les zones de la peau exposées au soleil (décolleté, visage, dos des mains...). Elles sont très fréquentes après 50 ans. Elles sont dues à la répartition irrégulière de mélanine dans les kératinocytes avec la formation d'amas avec le temps dans les zones régulièrement exposées (2,120,121).

2.1.3. Effets du soleil sur le derme

Les UVA pénètrent profondément dans la peau, jusqu'au derme. Ils atteignent les vaisseaux sanguins et le tissu conjonctif. Ils augmentent la production de radicaux libres qui altèrent les composants de la MEC. Les radicaux libres vont entraîner la production par les fibroblastes de métalloprotéases matricielles (MMP) en excès qui sont des enzymes détruisant les fibres de soutien du derme comme le collagène et l'élastine. Plusieurs groupes de MMP co-existent selon les protéines qu'elles sont capables de dégrader. Les radicaux libres activent la production principalement de MMP-1 (MMP capable de dégrader notamment les collagènes I, II, III, VII).

Les UVB altèrent l'ADN des kératinocytes dans l'épiderme et des fibroblastes, participent à la production de MMP-1, de MMP-9 (MMP dégradant principalement les collagènes I, IV, V, VII, et l'élastine), et d'élastase pour fragmenter l'élastine.

L'accumulation de tissu élastique anormal, épais et dystrophique et formant des mottes au niveau du derme constitue l'élastose actinique (appelée aussi élastose solaire). Le derme perd ses propriétés mécaniques de soutien élastique de la peau, les rides sont profondes (2,121).

2.1.4. Le « coup de soleil »

L'exposition solaire excessive et sans protection entraîne l'apparition d'un érythème actinique, ou « coup de soleil ». Il s'agit d'une brûlure d'intensité variable, allant de la brûlure superficielle de 1^{er} degré à la brûlure de 2^{ème} degré superficielle. Les UVB sont les principaux responsables de l'érythème actinique, mais les UVA y participent également à hauteur d'environ 20 %. Les manifestations de l'érythème actinique apparaissent environ 3 à 5 h après l'exposition solaire et disparaissent en 48 à 72 h. La durée et l'intensité de l'érythème dépendent de la dose d'UV reçue : plus la dose est importante, plus l'érythème apparaît rapidement et intensément.

L'érythème est dû à une inflammation et une vasodilatation des vaisseaux sanguins dermiques induite par la production de molécules inflammatoires (prostaglandines, cytokines) et vasoactives (monoxyde d'azote NO). Certains kératinocytes voient leur ADN endommagé sous l'irradiation des UV. Si l'ADN n'est pas réparé, ils subissent une apoptose par la sécrétion de cytokines inflammatoires pour recruter des lymphocytes T et des macrophages capables de les reconnaître et de les éliminer. Ces kératinocytes sont appelés « sunburns ». En revanche, si des kératinocytes dont l'ADN est endommagé ne sont pas pris en charge pour être réparés ou éliminés, ils peuvent proliférer avec un ADN muté et ces kératinocytes deviennent alors des cellules cancéreuses (2,122).

2.1.5. Effet du soleil sur l'ADN mitochondrial

L'ADN mitochondrial est très vulnérable aux mutations car il est pauvre en systèmes de réparation. Cet ADN mitochondrial étant proche de la chaîne respiratoire, lieu où sont produits les ROS, il est donc très susceptible d'être endommagé par ces derniers. Or, une mitochondrie endommagée produit des radicaux libres, eux-mêmes susceptibles d'endommager l'ADN mitochondrial, c'est un cercle vicieux... (2)

2.1.6. Elastoïdose nodulaire à kystes et comédons

Appelée aussi maladie de Favre et Racouchot, l'élastoïdose nodulaire à kystes et comédons est une manifestation clinique de la surexposition solaire survenant surtout sur le visage et la nuque chez l'homme de plus de 50 ans. La peau est jaunâtre, et la présence de comédons noirâtres et de nodules (kystes) donne un aspect acnéique. Histologiquement, une dégénérescence du collagène avec accumulation de tissu élastique anormal contenant un infiltrat inflammatoire est observée. Les lobules sébacés ont tendance à augmenter de volume, provoquant la survenue des comédons et des microkystes. Le traitement est à visée

esthétique, et il peut être de plusieurs types : application de rétinoïdes topiques, curetage, excision chirurgicale (123).

2.1.7. Erythrosis interfollicularis colli

Il s'agit d'une forme d'élastose présente plus volontiers sur les faces latérales du cou. Il se forme des petites papules jaunâtres sur fond érythrosique, pouvant faire penser grossièrement à une peau de poulet déplumé (voir figure 17) (124).



Figure 17 : Erythrosis interfollicularis colli (125)

2.1.8. Hypomélanose en goutte

L'hypomélanose en goutte est une manifestation cutanée banale représentée par de petites taches blanches surtout sur les jambes et les avant-bras chez les personnes d'âge moyen ou avancé, souvent associée à un contexte d'expositions solaires chroniques (voir figure 18) (126).



Figure 18 : Hypomélanose en goutte sur l'avant-bras (127)

2.1.9. Les effets du soleil sur la microcirculation cutanée

L'exposition solaire répétée a un effet délétère sur la microcirculation cutanée. Elle provoque une dilatation des capillaires sanguins qui deviennent tortueux, avec l'apparition avec le temps de télangiectasies. La paroi vasculaire tend à s'épaissir avec le temps (2).

2.1.10. UV et bronzage

2.1.10.1. *Le bronzage*

Les UVA sont responsables d'une coloration brune de la peau qui apparaît rapidement (en quelques minutes) mais qui ne dure pas longtemps et ne permet pas une photoprotection. Cette coloration serait due à l'oxydation de la mélanine déjà existante, à sa redistribution et son accumulation dans l'épiderme.

Les UVB, quant à eux, stimulent la production de mélanine et sont responsables d'un bronzage qui dure dans le temps mais qui nécessite environ 2 jours pour apparaître. La mélanine produite est, pour rappel, un mélange de deux types de mélanine : la phéomélanine et l'eumélanine (voir Partie I paragraphe 1.1.2. Les mélanocytes). La division des kératinocytes par l'irradiation solaire entraîne une augmentation du nombre de mélanocytes car il existe un rapport mélanocytes/kératinocytes qui doit être maintenu à 1/36. D'autre part, les UVB stimulent la tyrosinase présente dans les mélanosomes pour activer la synthèse de mélanine et ils augmentent également la capacité des mélanocytes à transférer la mélanine aux kératinocytes par les « dendrites mélanocytaires ». Ces dendrites mélanocytaires sont des expansions cytoplasmiques des mélanocytes s'accrochant aux kératinocytes. La peau prend alors une coloration brune et cette coloration permet d'absorber les rayons UV ayant traversé la couche cornée. L'eumélanine est environ 1000 fois plus protectrice que la phéomélanine ! Même si la pigmentation mélanique est une photoprotection efficace, une proportion non négligeable d'UVB et d'UVA atteint quand même respectivement la couche basale de l'épiderme et le derme (121,128,129).

2.1.10.2. *Les phototypes cutanés*

Dans la classification officielle, il existe 6 phototypes cutanés différents en fonction de la couleur de peau, des cheveux et des yeux, de la capacité à bronzer et à prendre des coups de soleil. Il est possible d'ajouter un phototype 0 pour les albinos (voir tableau V) (2,130).

Tableau V : Présentation des phototypes cutanés (130,131)

Phototype	Couleur peau/cheveux/yeux	Réaction au soleil
0	Peau albinos Cheveux blancs Yeux clairs/rouges	Ne peut pas bronzer Coups de soleil systématiques
I	Peau très claire, taches de rousseur fréquentes Cheveux blonds ou roux Yeux clairs	La peau ne bronze pas, coups de soleil systématiques
II	Peau très claire, des taches de rousseurs peuvent apparaître Cheveux blonds ou châains Yeux clairs à bruns	Bronze très peu, coups de soleil fréquents
III	Peau claire Cheveux châains à bruns Yeux bruns	Bronze progressivement, coups de soleil occasionnels
IV	Peau mate Cheveux bruns Yeux bruns	Bronze bien et rapidement Coups de soleil peu fréquents plutôt lors d'expositions intenses
V	Peau foncée Cheveux bruns/noirs Yeux foncés	Bronze bien et rapidement, coups de soleil rares
VI	Peau noire Cheveux noirs Yeux foncés	Ne prend pas de coups de soleil ou exceptionnellement

Les phototypes I et II sont dits mélando-compromis, les phototypes III et IV sont dits mélando-compétents et les phototypes V et VI sont mélando-protégés (131).

En France, les phototypes II et III sont les plus fréquents, c'est-à-dire qu'il y a une prédominance d'individus à peau claire ayant une relative fragilité au soleil (132).

2.1.10.3. La dose minimale érythémateuse (DME)

La DME est définie comme la plus petite dose d'UV capable d'induire un érythème se développant 24 h après l'exposition de la zone. La DME pour les UVA (10 à 100 J/cm²) est 1000 fois plus élevée que celle pour les UVB (30 à 70 mJ/cm²).

Chez l'homme, elle est mesurée à l'aide d'une irradiation artificielle et une valeur moyenne est attribuée pour chaque phototype cutané (Voir tableau VI). La mesure de la DME sur une peau non protégée par une crème solaire puis sur une peau protégée permettra de définir l'indice de protection (IP ou SPF ou encore FPS) d'une crème solaire. Le temps d'autoprotection de la peau aux rayons UV diffère selon le phototype, ceci est lié à la quantité de mélanine protectrice déjà présente dans la peau. Il apparaît donc logique que plus le phototype est bas, moins la peau possède une capacité d'autoprotection élevée. (2).

Tableau VI : DME et temps d'autoprotection de la peau en fonction du phototype cutané (2)

Phototype cutané	DME (J/cm²)	Temps d'autoprotection de la peau (minutes)
0	1,5	0
I	1,5	5 à 10
II	2,5	10 à 20
III	3,5	20 à 30
IV	4,5	30 à 45
V	5,5	45 à 60
VI	6,5	60 à 90

2.1.11. UV et cancers

2.1.11.1. *Mécanisme de développement de cancers cutanés induits par les UV*

L'exposition solaire sur le long terme peut être à l'origine du développement de cancers cutanés. Le carcinome basocellulaire, à évolution lente, est le plus fréquent. Sont aussi retrouvés le carcinome spinocellulaire, et le mélanome malin, ce dernier étant le cancer cutané le plus agressif. Le principal facteur de risque de développement d'un mélanome est la multiplication des expositions solaires intermittentes mais de grande intensité, et le risque est encore plus grand lorsque ces épisodes sont survenus avant l'âge de 20 ans.

Les UVB sont les principaux responsables car ils sont absorbés par l'ADN, mais les UVA potentialiseraient l'effet carcinogène des UVB en induisant des dommages indirects à l'ADN par un stress oxydant.

En plus de provoquer des mutations de l'ADN des kératinocytes, les UV sont capables de muter le gène p53, un important gène « suppresseur de tumeur ». Il permet de réguler le cycle cellulaire en induisant la mort de la cellule anormale. Si ce gène est muté, les cellules anormales peuvent proliférer et la tumeur se développe. Une mutation de ce gène est retrouvée dans près de 50 % des carcinomes cutanés.

De plus, les UV induisent une immunosuppression, ce qui participe également au développement de la tumeur, le recrutement de lymphocytes T et de macrophages étant important pour l'élimination des kératinocytes dont l'ADN a été muté (2,121,122).

2.1.11.2. *Kératose actinique*

La présence de kératoses actiniques est un marqueur de surexposition aux UV. Il s'agit de lésions précancéreuses présentes sur des zones photo-exposées constituées d'amas de kératinocytes dysplasiques. Elles sont plus fréquentes chez les phototypes I et II et 80 % des patients présentant des kératoses actiniques ont plus de 70 ans. Ces lésions nécessitent un suivi régulier par un dermatologue car elles peuvent évoluer en carcinome spinocellulaire dans 0,1 à 20 % des cas.

Les kératoses actiniques se présentent sous plusieurs formes : une papule ou une plaque érythémateuse rouge, rose ou brune squameuse, ou pouvant être recouverte d'une croûte sèche blanche à jaunâtre (Voir figures 19 et 20). L'utilisation de crèmes solaires lors des expositions solaires reste un moyen efficace pour prévenir la formation de kératoses actiniques (133).



Figure 19 : Kératose actinique en plaque érythémateuse légèrement squameuse (134)



Figure 20 : Kératose actinique avec une croûte (135)

Les kératoses actiniques doivent être traitées car leur évolution est imprévisible. La cryothérapie est le traitement de premier choix. Il utilise l'azote liquide qui permet l'élimination des kératoses par destructions des amas de kératinocytes. C'est un traitement efficace permettant des taux de guérisons avoisinant les 98 % avec peu d'effets secondaires.

Le curetage est parfois nécessaire pour enlever mécaniquement la kératose. L'efficacité du curetage est identique à la cryothérapie.

L'application d'une crème contenant de l'imiquimod (Aldara 5 %) permet de bloquer la prolifération anormale de cellules par immunomodulation. Une autre crème contenant du 5-fluorouracile (Efudix 5 %) permettant aussi de bloquer la prolifération cellulaire mais par action

cytotoxique peut également être utilisée, mais en raison des irritations fréquentes l'observance est moins bonne et les taux de guérisons sont ainsi plus bas (de 60 à 93 %). Le mébutate d'ingénol (Picato 150 µg/g pour le visage et le cuir chevelu ou 500 µg/g pour le tronc et les extrémités) est un agent cytotoxique en gel utilisé en cas d'échec ou de contre-indication aux traitements de première intention en raison des effets indésirables locaux et du faible niveau de preuve de son efficacité à long terme. Cependant, le 27/01/2020, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a suspendu l'AMM de Picato par mesure de précaution dans l'attente des conclusions de la réévaluation du rapport bénéfice/risque. Le gel de diclofénac peut être utilisé, il est mieux toléré que les topiques précédents, mais il nécessite une durée de traitement prolongée (3 mois) (133,136,137).

D'autres traitements moins fréquemment utilisés sont possibles. La photothérapie dynamique est réservée aux formes étendues. Il s'agit d'appliquer un analogue des porphyrines en crème : le méthyle aminolevulinate chlorhydrate (Metvixia 168 mg/g) combiné à la lumière rouge (570 à 670 nm) ou la lumière naturelle. Cela va provoquer des altérations cellulaires puis une apoptose cellulaire. En cas d'utilisation avec la lumière rouge, l'application se fait sur 1 mm d'épaisseur et la zone est recouverte d'un pansement occlusif pendant 3 heures. Puis le pansement est retiré et l'exposition sous une lampe à lumière rouge se fait pendant quelques minutes. En cas d'utilisation avec la lumière du jour, un écran solaire ne contenant pas de filtres minéraux doit être appliqué sur la peau exposée, même sur les zones traitées. Metvixia est appliqué 20 minutes après la crème solaire et l'exposition à la lumière naturelle doit se faire dans les 30 minutes suivant l'application de Metvixia et pendant 2 heures continues (138).

Une étude en 2016 a comparé l'utilisation de gel de diclofénac à 3 % à l'utilisation de gel de colchicine à 1 % sur les kératoses actiniques. Cette étude montre une réduction significative de la taille des kératoses actiniques sans toutefois de différence d'efficacité entre les 2 groupes, mais elle a montré une meilleure tolérance avec l'utilisation du gel de colchicine (139). Cependant, il n'existe pas pour le moment en France de spécialité contenant de la colchicine destinée à l'usage topique.

2.1.12. UV et immunosuppression

Les UV ont un effet immunosuppresseur cutané après une exposition prolongée. En effet, les UVB réduisent le nombre de cellules de Langerhans par apoptose, provoquent leur migration vers les ganglions lymphatiques, induisent une perte de leur propriété dendritique et donc leur capacité de présentation d'antigènes. De plus, sous l'action des UV, les cellules de Langerhans vont inhiber les lymphocytes Th1 effecteurs pour stimuler les lymphocytes Th2 suppresseurs (2,140).

De plus, l'exposition prolongée aux UV peut également affecter le système immunitaire général. Le *stratum corneum* contient de l'acide trans-uranique, capable d'absorber les UV. Les UVB induisent l'isomérisation de la forme trans- vers la forme cis-urocanique. Or, l'acide cis-urocanique exercerait une activité immunosuppressive en se liant au récepteur 5HT-2A de la sérotonine mais son mode d'action ne serait pas exactement connu. Les kératinocytes sécrètent, sous l'action prolongée des UV, des médiateurs ayant une activité immunosuppressive comme IL-10, TNF- α , PGE2...

Cependant, l'immunosuppression induite apparaît comme sélective, car si la défense antitumorale est affectée, les réactions vis-à-vis des pathologies infectieuses ou de l'hypersensibilité ne semblent pas toutes touchées dans leur totalité (122,140–142)

2.2. Différencier le vieillissement intrinsèque et actinique

Les différences cliniques principales entre le vieillissement cutané intrinsèque et actinique sont résumées dans le tableau ci-dessous (tableau VII).

Tableau VII : Comparaison clinique entre vieillissement intrinsèque et actinique (120)

Caractéristiques	Vieillessement intrinsèque	Vieillessement actinique
Épaisseur de la peau	Fine	Couche cornée épaissie
Couleur de la peau	Pâle	Ocre
Rides	Fines	Profondes
Sécheresse de la peau	Oui	Plus ou moins selon l'âge
Pigmentation de la peau	Peu d'anomalies	Lentigos séniles ou hypomélanose en goutte fréquents
Phanères	Canitie (blanchiment) et cheveux secs	Canitie accentuée par le soleil

2.3. L'environnement

2.3.1. Le tabac

Le tabac est un facteur important de vieillissement prématuré de la peau. La fumée de tabac provoque une déshydratation du *stratum corneum* et diminue ainsi son épaisseur. Le

tabagisme chronique provoque une ischémie chronique du derme par la libération de composés toxiques dans le sang tels que les thiocyanates, l'augmentation du taux de carboxyhémoglobine, et la sécrétion de vasopressine. Il a été démontré par tests *in vitro* sur des modèles cutanés que la synthèse de collagène est alors perturbée, la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire par les MMP est accrue par l'augmentation de l'expression des gènes de ces dernières, les fibres élastiques dystrophiques s'accumulent, entraînant la formation d'une élastose tabagique, semblable à l'élastose solaire. De plus, le tabac, source de stress oxydant important par la production de radicaux libres est responsable de l'induction des MMP (143).

D'autre part, le facteur TGF- β 1 permet la production de collagène par les fibroblastes et la régulation de sa dégradation. Or, le tabac diminuerait la forme active de TGF- β 1 ainsi que l'expression de ses récepteurs, favorisant le déséquilibre cellulaire cutané (143,144).

La vitesse du vieillissement cutané est croissante en fonction du nombre de paquets-année de cigarettes. Les mimiques du fumeur (lèvres pincées, yeux plissés) favorisent précocement les rides péribuccales et de la patte d'oie (143).

2.3.2. La pollution

La pollution atmosphérique est également un facteur important dans le vieillissement cutané. Une étude a évalué l'influence de la pollution atmosphérique chez 400 femmes âgées de 70 à 80 ans. L'étude a montré que l'exposition à la pollution atmosphérique par les particules de pollution liée à la circulation urbaine était significativement corrélée à l'apparition de taches pigmentaires (+ 20 %), et dans une moindre mesure, à l'apparition de rides (145).

Une autre étude récente sur 400 femmes chinoises a montré que la survenue de lentigos séniles était 1,5 fois plus élevée sur le dos des mains et 2,8 fois plus élevée sur les joues dans le groupe de femmes exposées aux particules fines que dans le groupe non exposé. Les particules liées à la circulation urbaine sont surtout dues au gaz d'échappement des moteurs diesel. Il s'agit d'un mélange de particules de carbone avec des hydrocarbures aromatiques polycycliques qui, en plus d'être de puissants inducteurs de radicaux libres, activent les récepteurs aryl hydrocarbure (AHR) cutanés. Les récepteurs AHR activés dans les kératinocytes et les mélanocytes sont capables de stimuler la prolifération et la synthèse de la mélanine dans les mélanocytes et de protéger les kératinocytes de l'apoptose, induisant la formation de lentigos (146).

Des études sur des tissus cutanés murins ont montré que l'ozone est un agent oxydant puissant capable d'épuiser les réserves en vitamine E antioxydante de la couche cornée et

d'induire une peroxydation lipidique compromettant l'intégrité de la couche cornée. L'ozone est également un inducteur de l'expression de MMP-9 (147,148).

2.3.3. Et la lumière bleue ?

La lumière bleue correspond à une partie du spectre de la lumière visible, avec une longueur d'onde proche de celle de UV, de 380 à 500 nm. Elle est naturellement émise par le soleil, mais également par de nombreuses sources lumineuses artificielles (LED, écrans de téléphone, d'ordinateur, de téléviseur, ...). De très récentes études s'intéressent à l'impact de la lumière bleue sur la peau.

Une étude de 2010 a analysé les effets cutanés d'une irradiation à la lumière bleue 5 jours de suite chez 8 personnes en bonne santé. Les résultats par biopsie cutanée après irradiation ont montré l'absence de coups de soleil, aucun changement dans l'expression de p53 ou de MMP-1, aucun signe d'élastose. Une légère hyperpigmentation a été confirmée histologiquement. Les conclusions de cette étude ont été que la lumière bleue n'a pas provoqué de dommages cellulaires, ni de photo-vieillesse précoce et que l'utilisation à court terme de lumière bleue en dermatologie est sans danger (149).

Cependant, une étude réalisée en 2017 tend à montrer que la lumière bleue aurait un impact négatif sur la peau, d'une manière assez similaire aux UV. Il a été montré que la lumière bleue induit un stress oxydant notamment dans les mitochondries chez des souris, mais aussi dans les mitochondries des kératinocytes humains en culture (150).

Une autre étude s'est intéressée à ces résultats contradictoires quant aux effets cutanés de la lumière bleue. Cette étude suggère que l'exposition à une lumière bleue à 462 nm à différentes doses dont une dose équivalente à une exposition LED de 4 h par jour pendant 1 mois est plutôt bénéfique sur les cellules *in vitro* et *ex vivo* en réduisant la production de ROS et en améliorant la migration des kératinocytes dans le processus de cicatrisation de la peau. Inversement, une irradiation à 447 nm à dose équivalente augmenterait le stress oxydant dans les kératinocytes principalement au niveau mitochondrial, influencerait le remodelage de la MEC (par l'augmentation de certaines protéines dont MMP-1), ainsi que la mélanogénèse par une induction de gènes participant à la mélanogénèse et qui pourraient induire une hyperpigmentation (151).

Enfin, une récente étude française de 2018 a étudié les effets de la lumière visible artificielle (composée de lumière bleue à 450 nm, lumière verte à 525 nm et lumière rouge à 625 nm) chronique semblable à celle des écrans sur les fibroblastes humains en culture. L'étude a également mesuré les longueurs d'ondes dominantes émises par certains appareils

électroniques (échantillon de téléphones, téléviseurs, ordinateurs), avec pour la lumière bleue une émission entre 446 et 450 nm. Les résultats de l'étude montrent une diminution de la synthèse de procollagène de type I de 56 %, une prolifération des fibroblastes jusqu'à 7 jours plus lente, une diminution de l'expression d'un ensemble de gènes codant pour certains complexes de chaînes respiratoires conduisant à une réduction de la production d'énergie, une fragmentation du réseau mitochondrial dans les fibroblastes irradiés. Cette étude suggère donc que l'exposition chronique à la lumière visible artificielle provoquerait un vieillissement cutané accéléré. Cependant, l'étude a soumis ces fibroblastes *in vitro* à une irradiation de 99 J/cm², l'équivalent de 1952 h, qui équivaldrait sans certitude, si on considère une population humaine exposée à la lumière artificielle des écrans 4 h par jour, à environ 16 mois d'exposition (152).

De plus, il existe encore trop peu d'études sur les effets de la lumière bleue sur la peau pour confirmer ces résultats. L'exposition à long terme n'a pas été étudiée, une éventuelle période de « repos » sans aucune exposition à la lumière bleue peut-elle permettre d'inverser les éventuels effets néfastes de la lumière bleue ?

Pourtant, certains laboratoires tels que Uriage revendiquent déjà le développement de cosmétiques anti-âge « anti-lumière bleue » qui, grâce à un procédé breveté, permettraient de protéger la peau de la lumière bleue (153).

2.4. Différences ethniques

Il existe des différences dans le vieillissement cutané selon l'origine ethnique. D'une manière générale, une peau naturellement foncée, c'est-à-dire génétiquement riche en mélanine, est mieux protégée du soleil qu'une peau claire et aura donc tendance à vieillir moins vite par les effets néfastes du soleil. Les populations asiatiques ont globalement moins de rides mais plus de taches pigmentaires que les caucasiennes (154).

Une étude a comparé l'influence de l'âge et du soleil sur la peau de 160 femmes européennes et de 160 femmes chinoises. Cette étude montre que chez les femmes chinoises, l'apparition des rides est globalement retardée de 10 ans. La progression de l'apparition des rides est plutôt linéaire chez les européennes, alors que le processus s'accélère entre 40 et 50 ans chez les femmes chinoises. Les femmes chinoises semblent avoir plus de problèmes pigmentaires liés à l'âge (155).

Le fait que les femmes asiatiques aient moins de rides que les populations européennes pourrait s'expliquer par plusieurs raisons. D'abord, une étude a comparé les taux sanguins d'antioxydants chez 39 femmes allemandes et 48 femmes japonaises pour les caroténoïdes

(α -carotène, β -carotène, β -cryptoxanthine, lycopène), vitamine A (rétinol), et vitamine E (α -tocophérol, γ -tocophérol). Les résultats montrent que tous les taux d'antioxydants sont significativement plus élevés chez les femmes japonaises, ce qui pourrait contribuer au retardement de l'apparition des rides (156).

Une autre étude a révélé que les femmes japonaises avaient une fréquence plus élevée pour l'allèle impliqué dans la synthèse de mélanine dans le gène SLC45A2. Cela pourrait expliquer les taches pigmentaires plus fréquentes et plus marquées dans cette population (154).

2.5. Alimentation

La consommation d'aliments trop transformés, frits ou « carbonisés », d'excès de graisses ou de sucres ont un effet néfaste par la production de produits de glycation et de radicaux libres.

La glycation est un phénomène dû à la présence de sucres rapides dans le sang qui se fixent sur les protéines tissulaires (collagène, élastine) et entraîne leur rigidification. La peau perd de sa souplesse. Les produits frits, dorés, ou brûlés apportent des produits de glycation préformés (AGE). Ces AGE sont absorbés et peuvent induire un stress oxydant intracellulaire, de l'inflammation...

Le glucose est une source importante de stress oxydant. En effet, en présence de fer il est facilement oxydable. La forme oxydée du glucose induit des réactions responsables de la production de radicaux libres et entraînant une peroxydation lipidique.

Les antioxydants (vitamine C, E, caroténoïdes, polyphénols, sélénium, zinc, cuivre, flavonoïdes) apportés par l'alimentation permettent de lutter contre le stress oxydant lié à l'alimentation, au soleil, au tabac, à la pollution, la consommation d'alcool... Il ne faut toutefois pas les consommer en excès, car à forte dose, ces antioxydants deviennent des pro-oxydants (157).

2.6. Activité sportive

Une étude a montré qu'un échantillon de population humaine active (au moins 4 heures d'exercice par semaine) possède un *stratum corneum* plus mince que l'échantillon de population sédentaire (moins d'1 heure d'exercice par semaine), mais un *stratum spinosum* plus épais que la population sédentaire. De plus, les gènes mitochondriaux dans les cellules buccales analysées n'ont été maintenus que dans la population active. Enfin, l'étude a soumis le groupe sédentaire à un programme d'exercices d'endurance durant 3 mois. Les résultats ont montré une diminution de l'épaisseur du *stratum corneum* et paradoxalement du *stratum*

spinosum (mais les auteurs émettent l'hypothèse que seule une activité physique sur du plus long terme permet de remodeler le *stratum spinosum*), une augmentation du collagène dans le derme réticulaire et une augmentation du nombre de copies d'ADN mitochondrial (158).

L'activité physique, surtout d'endurance, serait en fait capable de ralentir le vieillissement cutané par la sécrétion d'une cytokine particulière par les muscles après un effort physique, l'IL-15, par l'intermédiaire de la protéine kinase musculaire activée par l'AMP (AMPK). Cette cytokine permettrait de réguler la fonction mitochondriale dans les fibroblastes. L'injection d'IL-15 à des souris âgées réduit la dégénérescence cutanée liée au vieillissement, et les souris dépourvues d'AMPK musculaire voient leur taux sérique d'IL-15 diminué et un vieillissement accéléré de la peau (158).

L'exercice physique régulier et d'endurance permettrait donc de ralentir le vieillissement cutané, voire même de provoquer un remodelage chez les individus auparavant sédentaires...

2.7. Stress

Le stress a un impact négatif sur le vieillissement d'une manière générale. En effet, le stress accélérerait le raccourcissement des télomères au niveau des chromosomes. Une étude a comparé un groupe de mères ayant un enfant en bonne santé, à un groupe de mères ayant un enfant malade chronique. Les mères ayant un enfant malade chronique avaient un niveau de stress oxydant (mesuré au niveau sanguin par le rapport isoprostanes/vitamine E) plus élevé que l'autre groupe, et plus la période de soins de l'enfant était longue, plus le stress oxydant était élevé, et plus les télomères mesurés dans les leucocytes étaient courts. Dans cette étude la longueur des télomères a été mesurée dans les leucocytes, mais il n'est pas illogique de penser que la longueur des télomères plus globalement dans l'organisme entier est affectée, dont les cellules de la peau.

Cette étude suggère qu'un stress psychologique, surtout lorsqu'il est chronique, accentue le stress oxydant. Les mécanismes ne sont pas encore bien compris, mais les glucocorticoïdes sécrétés lors d'un stress seraient liés à une augmentation du stress oxydant et une augmentation des dommages causés par le stress oxydant (159).

3. Mesures instrumentales du vieillissement cutané

3.1. La profondeur des rides

La mesure de la profondeur des rides peut être réalisée par divers types d'appareils, basés sur la mesure des reliefs cutanés en numérisation 3D par projection de franges (franges déformées par les différences de relief cutané). Par exemple, le Dermatop© est un appareil utilisé *in vivo* qui permet de reconstituer une image en 3D de la surface de la peau par projection de franges. L'appareil est constitué d'une caméra et d'un module à projection de franges projeté sur l'échantillon à analyser (voir figures 21 à 24) (160).

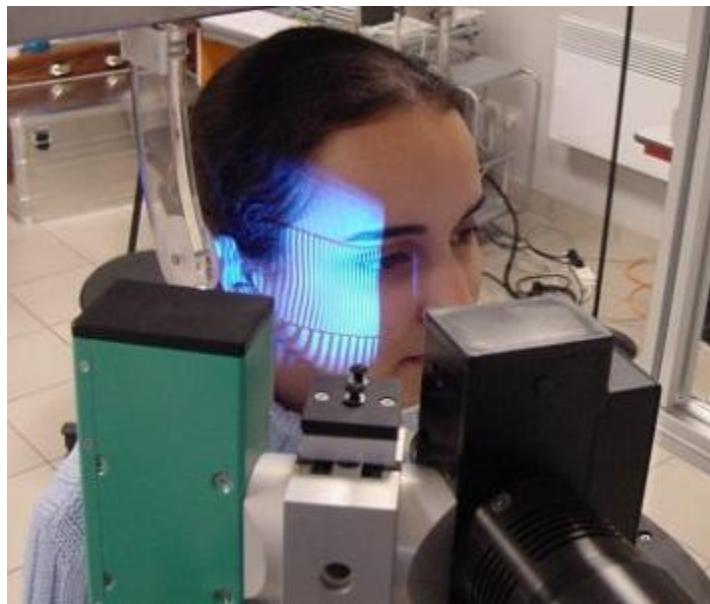


Figure 21 : Utilisation *in vivo* de la méthode par projection de franges avec le Dermatop© (160)

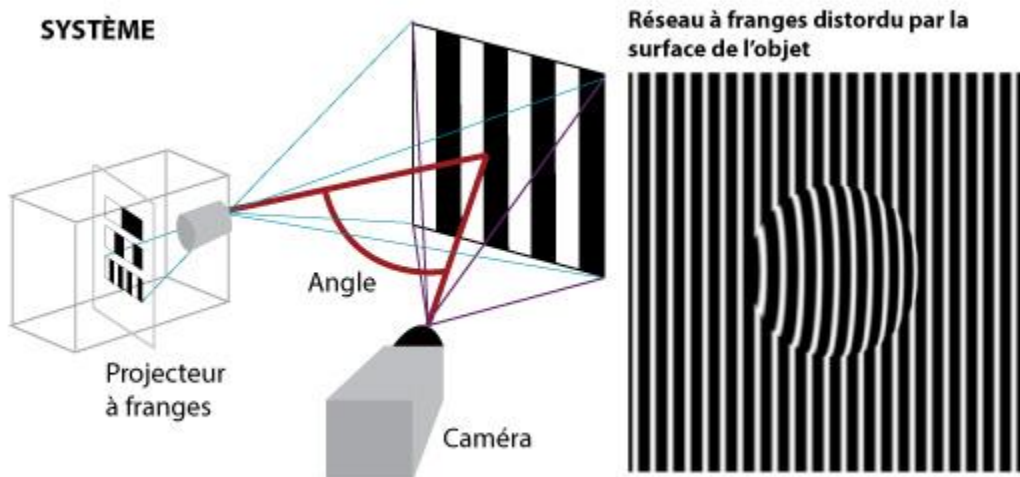


Figure 22 : Principe de fonctionnement du Dermatom (160)

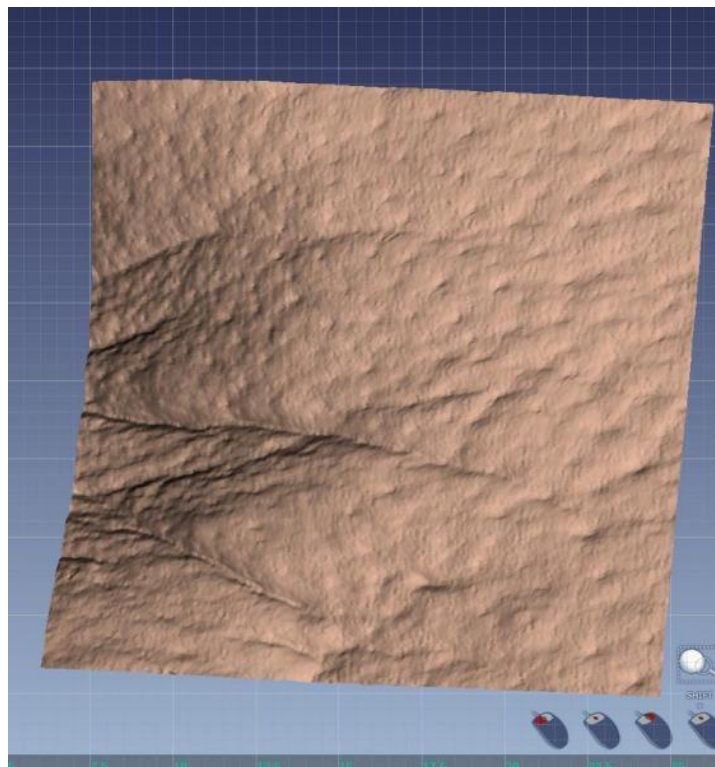


Figure 23 : Reconstitution 3D de l'échantillon analysé par Dermatom© (160)

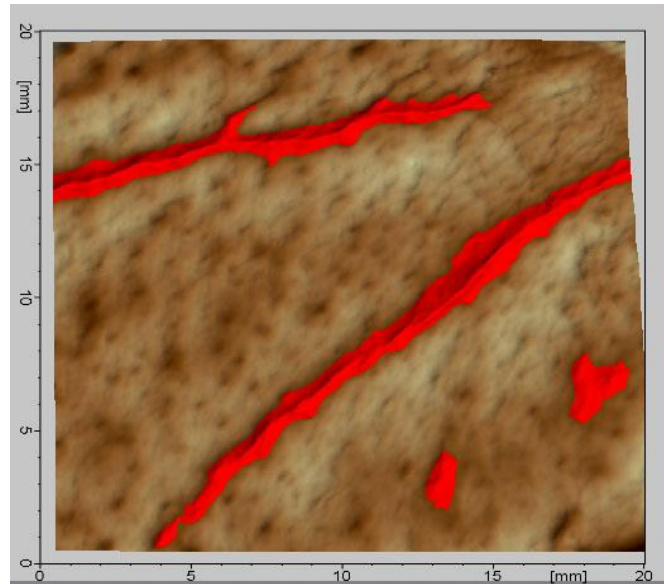


Figure 24 : La profondeur des rides peut être mesurée après reconstitution 3D (160)

La largeur et la profondeur des rides peuvent également être mesurées par empreinte avec une résine silicone par exemple à l'aide de logiciels tels que, entre autres, Quantirides©. La réplique négative des rides est éclairée par une lumière rasante à un angle de 35°. Des ombres derrière chaque ride sont ainsi générées. Une caméra numérique haute résolution permet de produire une image avec différents niveaux de gris selon les ombres présentes et le logiciel Quantirides© permet l'analyse de cette image en mesurant la longueur et la profondeur des rides (161).

Une autre méthode est celle par photographie haute définition à l'aide de l'appareil Visia-CR© permettant de zoomer à grande échelle et de modifier l'éclairage. Cela permet de mesurer visuellement divers paramètres dont la quantité et l'intensité des rides, de faire des comparaisons avant/après application de cosmétiques (162).

Ces mesures sont classiquement utilisées pour mesurer l'efficacité d'un cosmétique dit « anti-rides » (161–163).

3.2. Élasticité/fermeté de la peau

Les propriétés biomécaniques des couches supérieures de l'épiderme peuvent être mesurées à l'aide d'un Cutomètre© ou d'un Ballistomètre©. La fermeté de la peau est définie par sa capacité à résister à la déformation et l'élasticité est définie comme sa capacité à reprendre sa position initiale.

Avec un Cutomètre©, la peau est aspirée par l'appareil pendant un temps défini, puis relâchée. Un système de mesure optique permet de mesurer la profondeur de pénétration de la peau avec une source lumineuse et un récepteur de lumière. La profondeur de pénétration de la peau est mesurée en fonction de la variation de l'intensité de la lumière. Le résultat donne une profondeur de pénétration (mm) par unité de temps. Le cutomètre MPA850© permet d'analyser plusieurs paramètres :

- L'élongation immédiate (U_e) en mm
- L'élongation retardée (U_v) en mm
- La rétractation immédiate (U_r) en mm
- L'élongation finale (déformation totale) (U_f) en mm
- L'élongation résiduelle à la fin du cycle de contrainte (R) en mm

La fermeté de la peau est améliorée si U_f diminue, ou si le rapport U_r/U_e est proche de 1. L'élasticité de la peau est augmentée si U_r augmente ou si R est diminué. La peau est plus souple si U_e augmente (164).

Avec un Ballistomètre©, un « poids » (stylet fixé à une sonde) est laissé tomber sur la surface de la peau et les rebonds successifs sont enregistrés. L'énergie de rebond est dépendante des qualités élastiques de la peau, elle est donc inversement proportionnelle à l'âge de l'individu. Le logiciel fourni avec le Ballistomètre BLS 780© permet de calculer automatiquement plusieurs paramètres (voir figure 25) dont :

- L'indentation = la profondeur de pénétration de la pointe de la sonde sous le niveau de la peau.
- K = la hauteur de départ de la pointe de la sonde au-dessus de la peau
- α = le taux d'amortissement de l'énergie qui est proportionnel à l'absorption de l'énergie par l'échantillon
- CdR = le coefficient de restitution = le paramètre le plus important. C'est la racine carrée du rapport entre les 2 hauteurs maximales de la masse avant et après l'impact. Plus la valeur est grande, plus la peau est élastique (165,166).

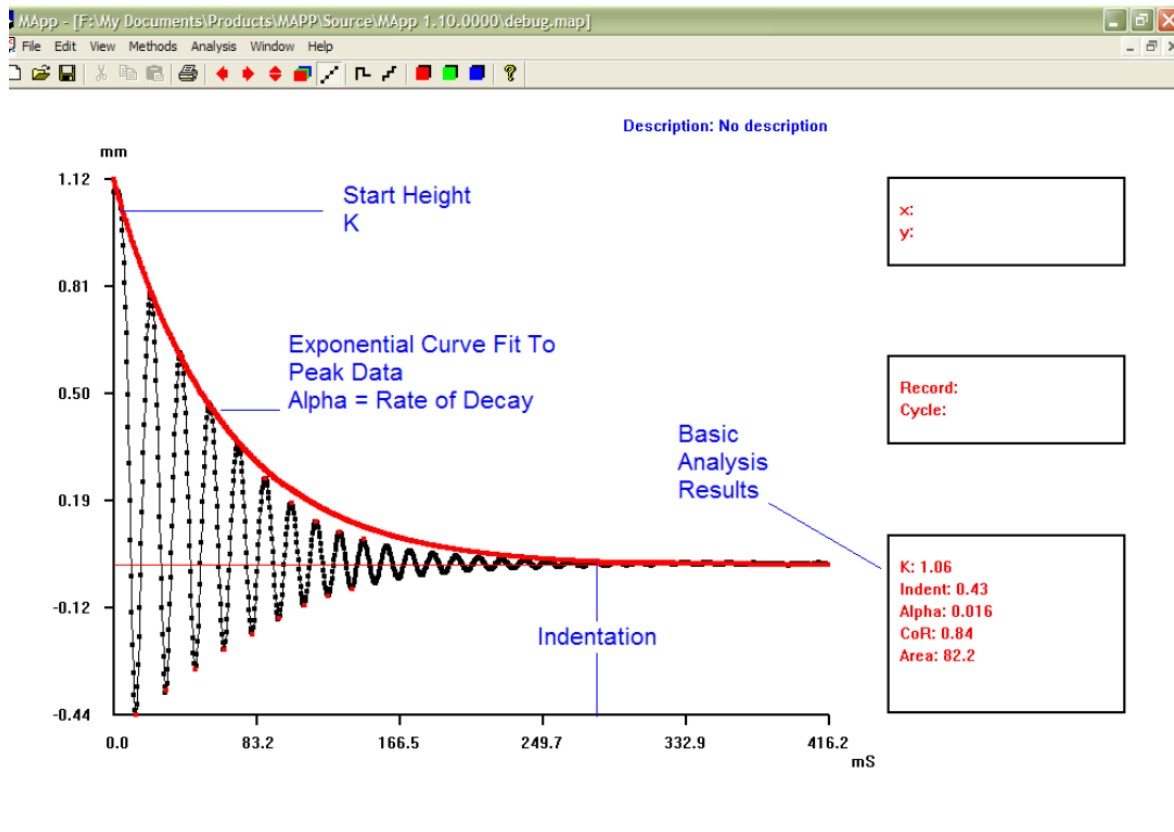


Figure 25 : Evolution de la hauteur de la masse du ballistomètre BLS 780© en fonction du temps lors d'une mesure sur la surface de la peau (166)

La mesure de l'élasticité et de la fermeté de la peau est utilisée notamment pour contrôler l'efficacité d'un produit cosmétique pour lui permettre l'allégation « anti-âge », ou « améliore la fermeté de la peau »... (167,168).

3.3. Epaisseur du derme et de l'épiderme

L'épaisseur du derme et de l'épiderme sont classiquement mesurées par échographie, avec un échographe souvent identique à celui utilisé en médecine classique. L'échographie est une méthode totalement indolore et non invasive, qui consiste à envoyer des ondes ultra-sonores et à mesurer leur réflexion (163).

3.4. Les taches pigmentaires

L'observation des taches pigmentaires peut se faire avec le type d'appareil Visia-CR© utilisé pour mesurer la profondeur des rides avec photographie HD. Il permet d'observer également les taches pigmentaires et leurs évolutions. Le SIAscope© permet d'analyser certaines taches

pigmentaires en mesurant le taux de mélanine présent par analyse intracutanée spectrophotométrique. C'est un appareil qui peut être utilisé pour la détection de mélanome par exemple, mais aussi pour analyser les effets de produits agissant sur la pigmentation cutanée (163).

PARTIE IV : PEAU SECHE : LES REPONSES COSMETIQUES

1. Généralités sur les cosmétiques

1.1. Définitions

Selon l'article 2 du règlement cosmétique et l'article L.5131-1 du code de la santé publique, un produit cosmétique est défini comme « toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

Le produit cosmétique n'est pas un médicament car il ne peut pas être présenté comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. De plus, les produits destinés à être ingérés, inhalés, injectés ou implantés dans l'organisme ne sont pas des produits cosmétiques même s'ils revendiquent une action notamment sur la peau, les dents, la muqueuse buccale et/ou les phanères (169).

1.2. Aspects réglementaires

Les produits cosmétiques sont réglementés d'une part par le règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques dénommé « règlement cosmétique », et d'autre part par le code de la santé publique (CSP) par les articles L.5131-1 à L.5131-8 et L.5431-1 à L.5431- 9 issus de la loi n° 2014-201 du 24 février 2014, les articles R.5131-1 à R.5131-15 issus du décret n°2015-1417 du 4 novembre 2015 relatif aux produits cosmétiques et aux produits de tatouage et les articles R.5431-1 à R.5431-3.

Les produits cosmétiques ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable à leur mise sur le marché, mais ils doivent être garantis sûrs par le responsable pour la santé humaine lors d'une utilisation normale. Cependant, un dossier d'information sur le produit (DIP) doit être établi pour chaque produit cosmétique mis sur le marché et tenu à la disposition de l'autorité compétente comprenant notamment des informations sur la formule détaillée qualitative et quantitative du produit, le rapport de sécurité détaillé, une description

de la méthode de fabrication et de conditionnement ainsi qu'une déclaration de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), et les preuves de l'effet revendiqué.

Après leur mise sur le marché, les produits cosmétiques qui ne répondent pas à l'obligation de sécurité de l'article 3 du règlement cosmétique et à l'article L.221-1 du code de la consommation doivent obligatoirement faire l'objet d'une déclaration d'effets indésirables graves ou d'un signalement des risques et des mesures prises (169).

Les fabricants ont l'obligation de mentionner les ingrédients composant le produit cosmétique sous leur dénomination INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredient) dans l'ordre décroissant de leur concentration, les matières premières dont la concentration est inférieure à 1 % pouvant cependant être mentionnées dans le désordre (170).

1.3. Contrôles

En France, la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (DGCCRF) et l'ANSM assurent conjointement la surveillance du marché des produits cosmétiques en vérifiant les obligations prévues par les textes, les conditions de fabrication et en réalisant des contrôles en laboratoires (169).

2. Stratégie cosmétique pour la peau sèche

Les cosmétiques destinés aux peaux sèches sont formulés avec une combinaison d'agents pour pallier au manque de lipides de la couche cornée et pour apporter l'eau déficiente à la peau.

2.1. Agents émollients

2.1.1. Les céramides

2.1.1.1. Structure

Ce sont des sphingolipides résultant de la combinaison d'un acide gras à longue chaîne avec la sphingosine *via* une liaison amide (voir figure 26).

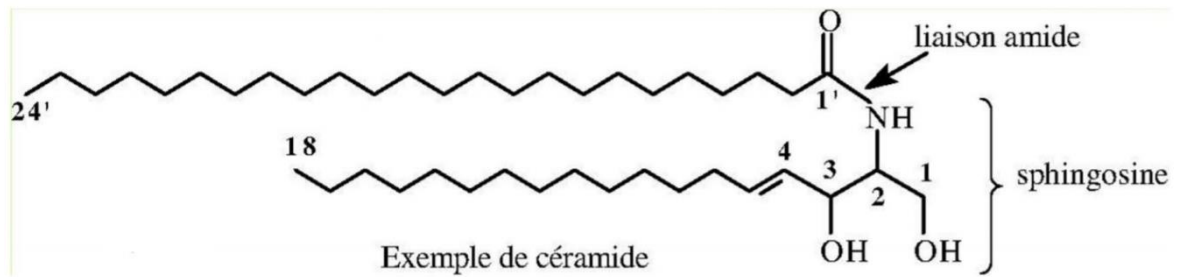


Figure 26 : Exemple de structure d'un céramide (171)

2.1.1.2. Fonction des céramides dans la couche cornée

Présents en grande proportion (environ 40 %) dans les lipides intercornéocytaires, les céramides participent au ciment intercellulaire de la couche cornée en s'associant au cholestérol et aux acides gras. Les céramides 1, grâce à leur grande chaîne linoléate polyinsaturée, permettent de stabiliser les bicouches lamellaires du *stratum corneum*. Les céramides 2 à 6 ont des chaînes plus courtes, n'ont pas de groupement méthyle ni de double-liaison cis et permettent ainsi un meilleur arrangement des chaînes aliphatiques, ce qui contribue également à la stabilité des bicouches lamellaires. Ce ciment intercellulaire lipidique permet donc la cohésion des cornéocytes et d'éviter l'évaporation de l'eau contenue dans la peau. Ils participent également à la phase lipidique du film hydrolipidique de surface (2).

2.1.1.3. Synthèse biologique

Les céramides proviennent de 3 voies :

La première voie est la synthèse *de novo* au niveau de la face cytoplasmique du réticulum endoplasmique. Lors de la première étape, la sérine palmitoyl-transférase (SPT) catalyse la condensation d'un palmitoyl-CoA avec la L-sérine pour former 3-cétosphinganine. Cette dernière sera transformée en céramides par une succession de réactions enzymatiques (voir figure 27). Les céramides sont classés selon le degré de saturation de la chaîne acylée et en fonction de la longueur de leur chaîne carbonée (de 14 à 32 carbones chez les mammifères).

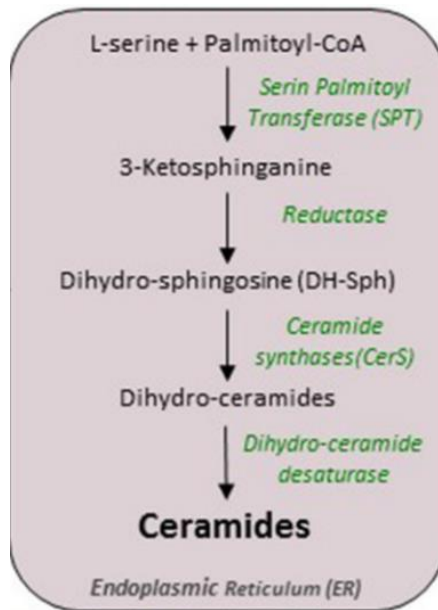


Figure 27 : Synthèse *de novo* des céramides dans le réticulum endoplasmique (172)

La deuxième voie est celle de l'hydrolyse des sphingomyélines présentes dans les membranes plasmiques cellulaires en céramides par la sphingomyélinase,

Enfin, la troisième voie est une voie de recyclage. Les céramides de la membrane plasmique peuvent être dégradés en sphingosine par une céramidase. Cette sphingosine peut alors être recyclée et utilisée pour la synthèse *de novo* de nouveaux céramides (172).

Neuf types de céramides ont été identifiés dans la peau humaine (CER1 à CER9). Les céramides 1, 4 et 9 contiennent de l'acide linoléique, avec une longueur de chaîne de 30 à 32 atomes de carbone (structure grisée sur la figure) (Voir figure 28) (173)

Free ceramides of human stratum corneum

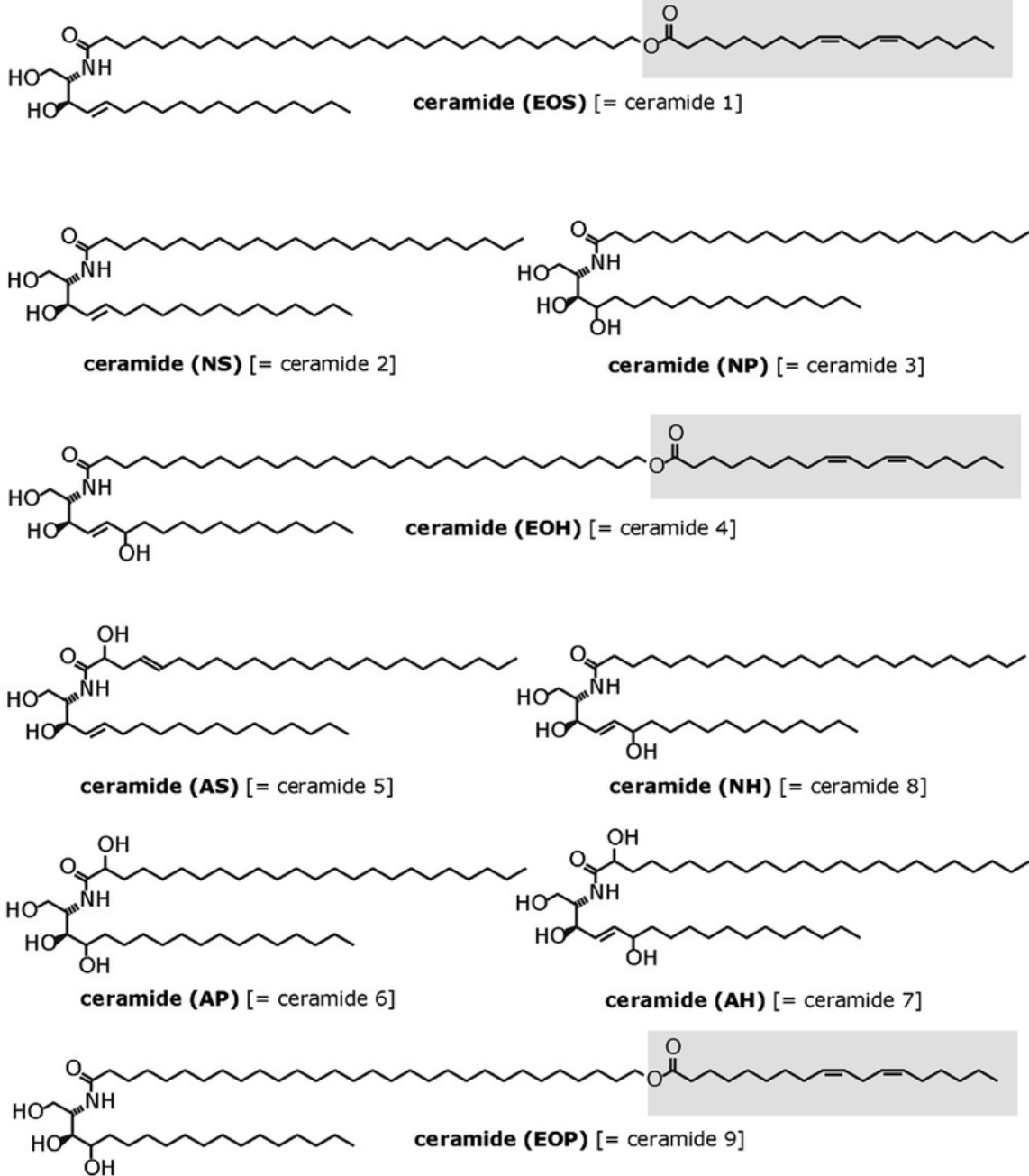


Figure 28 : Structure des 9 céramides présents dans le *stratum corneum* de la peau humaine (173)

2.1.1.4. *Utilisation de céramides de synthèse dans les cosmétiques*

L'incorporation de céramides dans les cosmétiques formulés pour peau sèche est courante. A l'origine, les céramides étaient extraits des lipides des neurones du cerveau et de la moelle épinière du bœuf. Malgré un rendement assez faible, cette méthode restait compétitive par rapport à la synthèse pure. Mais ces préparations ont été interdites à l'arrivée de la « vache folle ». L'extraction de céramides à partir de plantes est difficile car les plantes contiennent très peu de céramides et les produits obtenus sont trop coûteux. Un produit exerçant la même propriété que les céramides de combler les espaces intercornéocytaires délipidés a été créé par la société Sederma : le céramide HO3 dont la dénomination INCI est « trihydroxypalmitamidohydroxypropyl myristyl ether » et qui combine de l'acide aleurétique avec de l'alcool myristique. La société a ensuite créé des analogues synthétiques des céramides naturels comme le céramide A2[®] PH qui est un analogue du céramide 2 puis d'autres sociétés concurrentes ont également développé des céramides synthétiques de structure similaire aux céramides naturels. En cosmétique, ils sont souvent utilisés en association (5).

Selon une étude sur 15 femmes asiatiques âgées de 20 à 30 ans, les céramides 1 et 3 agiraient en synergie dans l'hydratation de la peau irritée par un tensio-actif agressif (lauryl sulfate de sodium). Après 4 semaines d'application biquotidienne d'une émulsion contenant le céramide 1, ou le céramide 3, ou les deux, ou d'une émulsion témoin, les résultats montrent que toutes les émulsions contenant un seul ou les deux céramides ont amélioré l'hydratation de la peau, mais que l'émulsion contenant les deux céramides à la fois a été la plus efficace. L'indice d'hydratation cutanée maximal mesuré par cornéométrie est de 21,9 dans le groupe utilisant l'émulsion contenant les céramides 1 et 3 à la fois contre 8,9 dans le groupe témoin, et une diminution maximale de la perte insensible en eau mesurée par un tewamètre de 36,7 g/m²/h dans le groupe utilisant l'émulsion de céramides 1 et 3 à la fois contre une diminution de 5,1 g/m²/h dans le groupe témoin (174).

2.1.2. Les acides gras

2.1.2.1. *Structure*

Un acide gras est constitué d'une chaîne de carbones à nombre pair et à longueur variable (de 2 à plus de 16 atomes de carbone) liés à des hydrogènes et terminée par un groupement carboxyle. Les acides gras comprennent les acides gras saturés, mono-insaturés, et poly-insaturés (175).

2.1.2.2. Les acides gras saturés

Les acides gras saturés sont caractérisés par une chaîne aliphatique où les carbones sont reliés entre eux par de simples liaisons C-C (voir figure 29) (175).

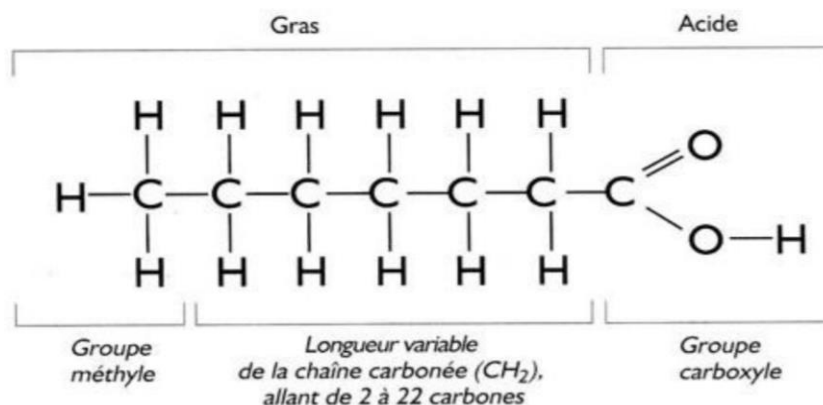


Figure 29 : Formule développée générale d'un acide gras saturé (175)

Les acides gras les plus communs ont un nombre de carbone entre 14 et 20 (voir tableau VIII), avec une prédominance entre 16 et 18 atomes de carbone. Par exemple, l'acide laurique est présent dans le laurier, l'acide myristique est présent dans la muscade, l'acide palmitique dans l'huile de palme et les graisses animales, l'acide stéarique dans les graisses animales, l'acide arachidique dans l'arachide (175).

Tableau VIII : Nomenclature des acides gras saturés (liste non exhaustive) (175)

Nombre de carbones	Nom usuel	Nom chimique international	Formule semi-développée
4	Acide butyrique	Acide butanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$
6	Acide caproïque	Acide hexanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$
8	Acide caprylique	Acide octanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$
10	Acide caprique	Acide décanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$
12	Acide laurique	Acide dodécanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$
14	Acide myristique	Acide tétradécanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COOH}$
16	Acide palmitique	Acide hexadécanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$
18	Acide stéarique	Acide octodécanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$
20	Acide arachidique	Acide eicosanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{COOH}$
22	Acide béhénique	Acide docosanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{COOH}$
24	Acide lignosérique	Acide tétracosanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{22}-\text{COOH}$

2.1.2.3. Les acides gras mono-insaturés

Les acides gras mono-insaturés sont des composés aliphatiques caractérisés par une seule double liaison C=C entre deux atomes de carbone dans la chaîne carbonée (voir figure 30). Parmi les acides gras mono-insaturés, les oméga-7 (ω -7) et les oméga-9 (ω -9) sont retrouvés (voir tableau IX) (175). L'acide palmitoléique et l'acide oléique sont les acides gras mono-insaturés les plus abondants. L'acide palmitoléique est retrouvé dans presque toutes les catégories de plantes et d'animaux. L'acide oléique est présent dans presque toutes les graisses végétales et animales, il est très abondant dans l'huile d'olive (65 à 85 %), l'huile d'arachide (45 %), l'huile de pécan (85 %). L'acide érucique est présent plutôt dans les graisses des graines de crucifères, par exemple dans l'huile de colza (176).

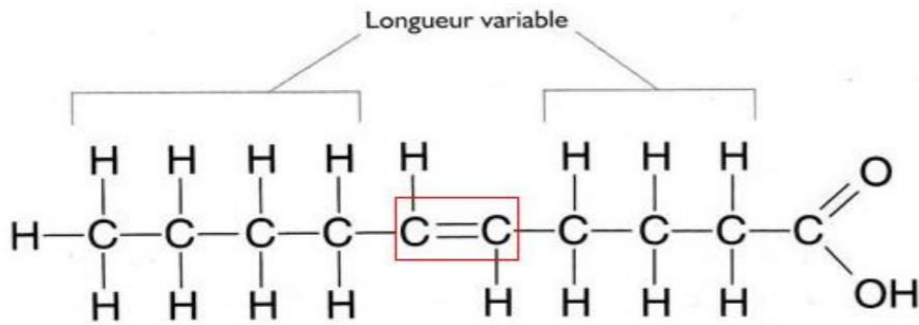


Figure 30 : Formule développée d'un acide gras mono-insaturé (175)

Tableau IX : Nomenclature des acides gras mono-insaturés (liste non exhaustive) (175)

Nombre de carbones	Nom usuel	Nom chimique international	Nomenclature physiologique
16	Acide palmitoléique	Acide 9Z-hexadécénoïque	C16:1 ω-7
18	Acide oléique	Acide 9Z-octadécénoïque	C18:1 ω-9
22	Acide érucique	Acide 13Z-docosaénoïque	C22:1 ω-9
24	Acide nervonique	Acide 15Z-tétracosaénoïque	C24:1 ω-9

2.1.2.4. Les acides gras poly-insaturés

Les acides gras poly-insaturés se distinguent des acides gras mono-insaturés par le fait que leur chaîne aliphatique contient plusieurs doubles liaisons C=C entre 2 atomes de carbone (voir figure 31). Parmi les acides gras poly-insaturés, les oméga-3 (ω-3) et les oméga-6 (ω-6) sont retrouvés (voir tableau X). Ce sont des acides gras dits essentiels : ils ne peuvent être synthétisés en quantité suffisante par le corps humain, leur apport est donc essentiellement exogène (175).

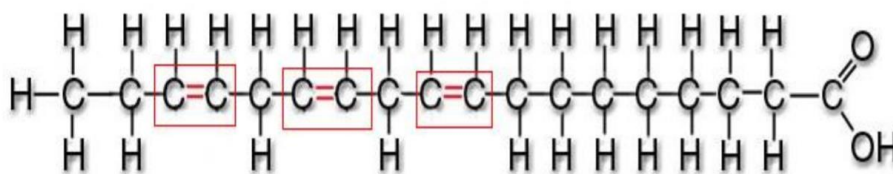


Figure 31 : Formule développée d'un acide gras poly-insaturé (175)

Les acides gras poly-insaturés contenant 2 ou 3 doubles liaisons et 18 atomes de carbone sont les plus abondants dans le monde terrestre végétal et animal. Ainsi, l'acide linoléique est le plus représenté et le plus abondant. Il est présent en grande quantité par exemple dans les huiles végétales (40 % dans l'huile de tournesol, 52 % dans l'huile de coton, 51 % dans l'huile de soja, 58 % dans l'huile de maïs, 41 % dans l'huile de sésame) (176).

Tableau X : Nomenclature des acides gras poly-insaturés (liste non exhaustive) (175)

Nombre de carbones	Nom usuel	Nom chimique international	Nomenclature physiologique
18	Acide linoléique (AL)	Acide 9Z,12Z-octadécadiénoïque	C18:2 ω-6
18	Acide α-linolénique (ALA)	Acide 9Z,12Z,15Z-octadécatriénoïque	C18:3 ω-3
18	Acide γ-linolénique (AGL)	Acide 6Z,9Z,12Z-octadécatriénoïque	C18:3 ω-6
20	Acide di-homo-γ-linolénique (DGLA)	Acide 8Z,11Z,14Z-eïcosatriénoïque	C20:3 ω-6
20	Acide arachidonique	Acide 5Z,8Z,11Z,14Z-éicosatétraénoïque	C20:4 ω-6
20	Acide éicosapentaénoïque (EPA)	Acide 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-éicosapentaénoïque	C20:5 ω-3
22	Acide docosahexaénoïque	Acide 4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-docosahexaénoïque	C22:6 ω-3

2.1.2.5. Les acides gras dans la couche cornée

La couche cornée contient environ une trentaine d'acides gras libres différents qui constituent 10 à 20 % des lipides intercornéocytaires. Il s'agit principalement d'acides gras avec de longues chaînes carbonées (souvent de 14 à 24 atomes de carbone). Les plus abondants sont l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide oléique, l'acide béhénique, et l'acide lignocérique. Ils proviennent surtout d'une production *de novo* par l'hydrolyse des glycérophospholipides par des phospholipases A2 dans les espaces intercornéocytaires (18). La production sébacée

permet également la sécrétion d'acides gras libres qui vont participer à la phase grasse du film hydrolipidique de surface (2).

2.1.2.6. Utilisation d'acides gras dans les cosmétiques

2.1.2.6.1. Les huiles végétales naturelles

L'incorporation d'huiles végétales dans les cosmétiques formulés pour peaux sèches est fréquente. Riches en triglycérides et donc en acides gras en proportions variables, il en existe beaucoup mais les plus fréquemment utilisées dans l'industrie sont regroupées dans le tableau XI (177).

Tableau XI : Composition en acides gras des principales huiles et graisses utilisées dans l'industrie (177)

Acides gras		Palmiste	Coprah	Palme	Olive	Arachide	Colza classique	Tournesol classique	Soja	Coton	Suif de bœuf
caprylique	C8:0	2-5%	6-10%	-	-	-	-	-	-	-	-
caprique	C10:0	3-5%	6-10%	-	-	-	-	-	-	-	-
laurique	C12:0	44-51%	39-54%	traces	-	-	-	-	-	-	0-1%
myristique	C14:0	15-17%	15-23%	1-2%	-	-	0-1%	-	traces	0,5-1,3%	2-6%
palmitique	C16:0	7-10%	6-11%	43-46%	8-14%	8-13%	1-5%	5-7%	8-13%	17-31%	20-33%
stéarique	C18:0	2-3%	1-4%	4-6%	3-6%	3-4%	0,5-2%	4-6%	2-5%	1-3%	14-29%
oléique	C18:1	11-18%	4-11%	37-41%	61-80%	43-66%	50-65%	15-25%	17-26%	13-21%	35-50%
linoléique	C18:2	1-4%	1-2%	9-12%	3-14%	14-28%	15-30%	62-70%	50-62%	34-60%	2-5%
linolénoïque	C18:3	traces	traces	traces	< 1%	< 0,5 %	6-13%	< 0,2%	4-10%	<1%	0.015
eicosénoïque	C20:1	-	-	-	< 0,4 %	1-2%	1-3%	< 0,5%	< 0,4%	-	-
béhénique	C22:0	-	-	-	< 0,9%	2-4%	0.50%	< 1%	< 0,5%	-	-
érucique	C22:1	-	-	-	-	-	0-5%	-	-	-	-

D'autres huiles sont également assez fréquemment utilisées dans l'industrie cosmétique :

- L'huile de carthame (*Carthamus tinctorius* seed oil) est riche en acide linoléique, acide oléique, acide palmitique, acide stéarique
- L'huile d'argan (*Argania spinosa* kernel oil) est riche en acide oléique et en acide linoléique.
- L'huile d'amande douce (*Prunus amygdalus dulcis* oil) est riche en acide oléique, acide linoléique, et acide palmitique.

- L'huile d'abyssinie (*Crambe abyssinica* seed oil) est riche en acide érucique, acide oléique, acide linoléique, acide linoléique.
- Le beurre de karité (*Butyrospermum parkii* butter/shea butter) est riche en acide oléique, acide stéarique, acide linoléique, acide palmitique.

L'incorporation d'acides gras libres est également possible dans les cosmétiques. Les triglycérides de l'huile végétale sont alors hydrolysés par la présence d'eau et de lipase en acides gras et en glycérol. Après le fractionnement de l'huile, les acides gras sont purifiés par distillation (177).

2.1.2.6.2. Les huiles végétales hydrogénées

Le recours aux huiles végétales hydrogénées est fréquent dans les cosmétiques. L'hydrogénation permet l'adjonction d'atomes d'hydrogène pour saturer les doubles liaisons C=C. L'huile est traitée à haute température (140 à 225°C) en présence d'un catalyseur (par exemple le cuivre ou le nickel). Ce procédé permet de rendre plus stables et plus solides les huiles utilisées, ce qui diminuera leur dégradation et leur oxydation (178).

Ce type d'huiles est rencontré dans les cosmétiques le plus souvent sous la dénomination « hydrogenated vegetable oil », ou avec les huiles végétales comme citées ci-dessus précédées du terme « hydrogenated ».

2.1.2.6.3. Les huiles végétales estérifiées

L'industrie cosmétique a également recours aux huiles végétales estérifiées, à partir d'huiles végétales naturelles dont les propriétés sont volontairement modifiées. L'industriel peut ainsi choisir d'associer un acide gras particulier avec un alcool particulier pour obtenir une huile possédant les propriétés recherchées. Généralement, le procédé utilisé est la transestérification de l'huile végétale initiale, le plus souvent à partir d'huile de palme, coprah, tournesol, maïs, ou colza. Cette réaction consiste à former des esters d'acides alkyliques gras et du glycérol à partir des triglycérides de l'huile végétale initiale en présence d'alcool (voir figure 32) (179).

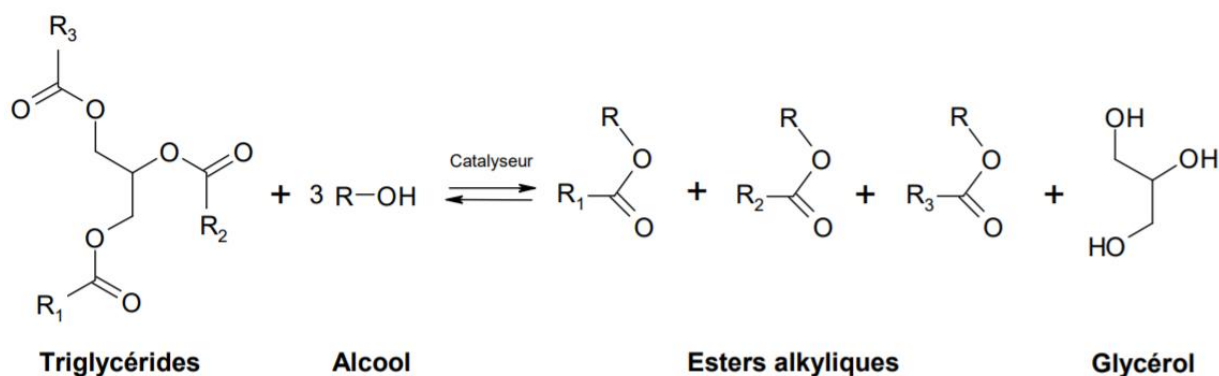


Figure 32 : Réaction générale de transestérification des triglycérides d'une huile végétale en présence d'alcool (179)

Trois étapes successives sont nécessaires. La première étape permet la conversion de triglycérides (TG) en diglycérides (DG) puis ceux-ci en monoglycérides (MG) finalement transformés en glycérol (GL). A chaque étape est formée une molécule d'ester d'acides gras (voir figure 33) (179).

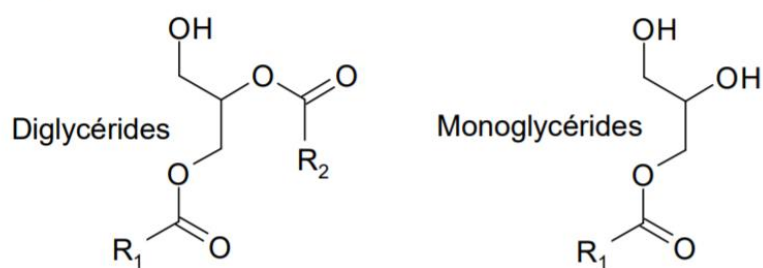
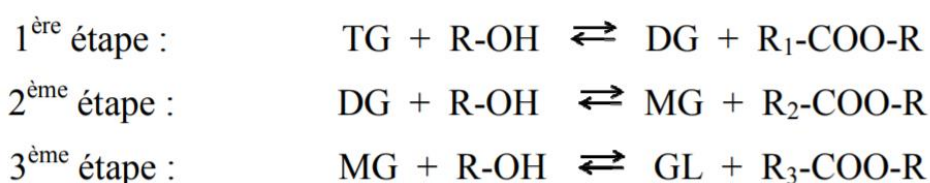


Figure 33 : Les 3 étapes successives de la transestérification (179)

Parmi les esters d'acides gras, les glycérides et les cérides se différencient selon la nature de l'alcool qui les compose.

Les glycérides sont des esters de glycérol et d'acide gras. Selon le nombre d'acides gras greffés sur le glycérol, les glycérides sont caractérisés par les termes mono/di/tri-glycérides. Les glycérides sont plutôt retrouvés dans les huiles et beurre végétaux (180).

Les cérides sont des esters d'acides gras et d'alcools gras, et possèdent tous une très longue chaîne carbonée. Ce sont les composants principaux des cires végétales, animales, minérales, ou synthétiques (180).

L'intérêt d'utiliser des huiles végétales modifiées par estérification est que ces huiles sont plus légères que les huiles végétales naturelles tout en conservant l'effet filmogène empêchant la perte d'eau de la peau, mais avec un toucher moins gras, proche de celui des silicones (181).

Les esters d'acides gras les plus retrouvés dans les cosmétiques sont (liste non exhaustive) : caprylic/capric triglyceride, isopropyl palmitate, isopropyl myristate, glyceryl stearate, ethylhexyl palmitate, ethylhexyl stéarate, ethylhexyl cocoate, cétéaryl isononanoate (182).

2.1.3. Les alcools gras

Un alcool est un composé organique caractérisé par une fonction hydroxyle -OH lié à un atome de carbone. L'alcool est gras lorsque la chaîne carbonée est longue (supérieure ou égale à 14 atomes de carbone). Cette chaîne possède généralement un nombre pair de carbone (183). Ils sont présents naturellement dans les huiles végétales ou peuvent être issus de la pétrochimie. Les alcools gras issus de matière grasse végétale sont obtenus lors de la transestérification des huiles végétales par le méthanol. Des esters méthyliques d'acides gras sont d'abord formés puis les alcools gras sont synthétisés par hydrogénation catalytique à haute pression des esters méthyliques. Les alcools gras synthétiques sont fabriqués à partir d'éthylène par les procédés Ziegler et SHOP (Shell's Higher Olefin Process) ou directement à partir d'oléfines (alcènes) extraites des paraffines par le procédé Oxo (177).

Les alcools gras à longue chaîne carbonée saturée sont plutôt utilisés en cosmétique comme facteurs de consistance mais sont également occlusifs et filmogènes, empêchant la perte insensible d'eau de la peau : l'alcool cétéarylique (Cetearyl alcohol), l'alcool cétylique (Cetyl alcohol), l'alcool béhénylique (Behenyl alcohol)... (184).

Les alcools gras à chaîne plus courte ou insaturée sont utilisés comme émoullissants : l'octyldodecanol, l'alcool oléique (Oleyl alcohol), C14-C16 alcohols... (184).

2.1.4. Le squalène et le squalane

Le squalène et le squalane sont parfois retrouvés dans les ingrédients de certains cosmétiques formulés pour les peaux sèches. Ils peuvent être d'origine animale ou végétale.

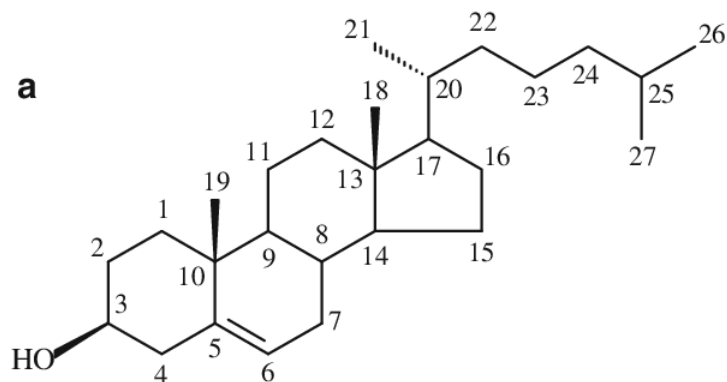
Le squalène est un hydrocarbure linéaire insaturé de formule $C_{30}H_{50}$. C'est un composant naturel du sébum qui participe au film hydrolipidique de la peau. Sa synthèse se fait dans le cytoplasme des cellules par la voie du mévalonate. Une molécule de pyrophosphate d'isopentyle (IPP) se couple à une molécule de pyrophosphate de diméthylallyle (DMAPP) pour former successivement le pyrophosphate de géranyle (GPP) puis le pyrophosphate de farnésyle (FPP). Deux molécules de FPP se condensent pour former le squalène sous l'action de la squalène synthase après réduction par le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH). Le squalène sera utilisé lors de la biosynthèse du cholestérol.

Le squalène est également retrouvé en grande quantité dans les poissons cartilagineux comme le requin où le squalène est stocké au niveau hépatique.

Le squalane est une forme saturée hydrogénée du squalène, plus stable et donc moins sensible à l'oxydation que le squalène. Il peut également être extrait d'huile végétale d'olive riche en squalane (185).

2.1.5. Le cholestérol et les stérols végétaux

Le cholestérol est un lipide qui fait partie du ciment intercellulaire et de la composante lipidique du film hydrolipidique produite par les glandes sébacées. De formule $C_{27}H_{46}O$, le cholestérol est une molécule amphiphile qui se compose d'une chaîne hydrocarbonée hydrophobe sur C17 d'un des cycles carbonés, et d'un groupe OH polaire hydrophile sur C3 (voir figure 34) (186).



A partir du squalène, l'action successive de squalène mono-oxygénase puis de squalène époxydase conduit à la formation d'intermédiaires : lanostérol, dermatostérol, 7-

2.1.6. La lanoline

La lanoline, appelée aussi « lanoléine », ou « graisse de laine » ou « cire de laine », est une cire animale ayant la consistance d'une pommade. Elle est translucide de couleur jaune et dégageant une odeur particulière. Elle est extraite du suint (sécrétions de la peau et des glandes sébacées) qui est obtenu à partir de la laine du mouton. Elle renferme un mélange très complexe d'environ 400 composés chimiques différents, avec essentiellement des esters, des acides gras, des alcools gras libres, du cholestérol. Sa composition proche de celle du sébum humain lui permet d'être un bon correcteur du ciment lipidique intercellulaire.

La lanoline est pratiquement insoluble dans l'eau, mais elle est très hygroscopique car elle est capable d'absorber jusqu'à 2 fois son poids en eau (191).

La lanoline est retrouvée dans les cosmétiques sous le nom « lanolin ». Mais elle est connue pour avoir des propriétés allergisantes à cause des alcools gras libres (alcools de lanoline) sur des peaux irritées (191) : elle est d'ailleurs considérée comme un excipient à effet notoire pour la voie cutanée. L'acétylation permet la perte du radical hydroxyle et rend ainsi la lanoline peu allergisante et le recours à des dérivés de la lanoline est ainsi préféré. De nombreux dérivés de la lanoline existent. La lanoline acétylée (acetylated lanolin) obtenue par l'action de l'anhydride acétique sur la lanoline, la lanoline isopropylée (lanolate isopropopyl) obtenue par alcoololyse par l'alcool isopropylique sur la lanoline, et les alcools de lanoline acétylée (acetylated lanolin alcohol) obtenus par estérification des alcools de lanoline par l'acide acétique sont des dérivés liposolubles ayant des propriétés émoullientes et formant un film hydrophobe empêchant l'évaporation de l'eau (191,192).

2.2. **Agents filmogènes hydrophobes**

2.2.1. Les huiles minérales

Les huiles minérales sont un mélange d'alcanes et sont constituées d'hydrocarbures linéaires de formule brute C_nH_{2n+2} où n varie généralement entre 15 et 50. Ce mélange d'hydrocarbures est obtenu à partir du pétrole. Le pétrole brut subit d'abord une distillation atmosphérique, c'est-à-dire que les différentes fractions d'hydrocarbures contenues dans le pétrole sont séparées, par différentes températures correspondant aux températures d'ébullition de chacun des composants purs. Il est alors possible d'obtenir des gaz, de l'essence, du goudron, ou encore des huiles minérales. L'huile minérale obtenue est ensuite traitée par l'acide sulfurique ou par hydrogénation pour enlever les traces d'hydrocarbures aromatiques polycycliques nocifs pour la santé.

Les huiles minérales n'ont aucune propriété nutritive pour la peau, elles ne pénètrent pas ou extrêmement peu dans la peau et ont seulement un pouvoir occlusif permettant d'empêcher la perte d'eau dans la peau par évaporation (193).

Les huiles minérales possèdent certains avantages par rapport aux huiles végétales par exemple vis-à-vis de la stabilité, du volume de production, du coût de production (voir tableau XII) (194).

Tableau XII : Comparaison des huiles végétales et des huiles minérales selon certains paramètres (194).

Paramètre	Huiles végétales	Huiles minérales
Origine	Plantes	Pétrole
Pouvoir occlusif	Faible à moyen en raison de la diversité chimique	Moyen à élevé à cause de l'alignement droit des chaînes carbonées
Pénétrabilité dans la peau	Variable, mais en principe faible à moyenne en raison de structures chimiques généralement plus petites que les huiles minérales	Faible à extrêmement faible en raison de la taille des chaînes carbonés
Pouvoir émollient	Variable	Elevé
Stabilité chimique	Souvent sensible à l'oxydation et parfois à la lumière	Inerte
Couleur	Jaunâtre à brun	Incolore ou blanche
Volume de production	Faible à moyen	Elevé
Coût de production	Moyen à élevé	Faible
Toxicité	Variable (ingrédient-dépendant)	Non toxique

2.2.1.1. L'huile de paraffine

L'huile de paraffine fait partie des huiles minérales issues du pétrole. C'est un mélange liquide et incolore d'hydrocarbures saturés. Toujours de formule brute C_nH_{2n+2} , n est inférieur ou égal à 15 pour la forme liquide de la paraffine. Elle est retrouvée dans les produits cosmétiques sous différentes appellations : paraffinum liquidum, mineral oil... (193). La forme isoparaffine possède une chaîne d'hydrocarbures ramifiée. Elle prend les noms suivants par exemple « C13-14 isoparaffin » pour une chaîne aliphatique de 13 à 14 atomes de carbone, « isohexadecane » pour une chaîne aliphatique de 16 atomes de carbone, « isododecane » pour 12 atomes de carbone... (195).

Une étude a utilisé des membranes de polytétrafluoroéthylène pour imiter la peau et a montré que l'huile de paraffine possède un pouvoir occlusif permettant de diminuer la perte d'eau transépidermique et d'augmenter ainsi l'hydratation de la couche cornée par un effet purement physique (194).

2.2.1.2. La vaseline

La vaseline est un mélange semi-solide purifié d'hydrocarbures, incolore à blanchâtre. Elle peut être retrouvée dans les cosmétiques sous l'appellation petrolatum.

La même étude que celle citée ci-dessus pour l'huile de paraffine a comparé la perte insensible en eau (PIE) avant et 30 minutes après application de différentes huiles végétales, l'huile de paraffine et la vaseline (voir tableau XIII) (194).

Tableau XIII : Valeur moyenne de PIE mesurée avant et 30 min après application de différentes huiles (194)

Substance appliquée	Valeurs de PIE		Diminution de PIE
	Avant application	30 min après application	
Huile de jojoba	11,8 ± 2,2	11,8 ± 2,7	0,0 %
Huile de soja	10,8 ± 2,0	9,9 ± 2,0	8,3 %
Huile d'avocat	11,7 ± 1,6	9,9 ± 2,2	15,4 %
Huile de paraffine	12,0 ± 1,5	10,7 ± 1,8	10,8 %
Huile d'amande douce	11,8 ± 1,4	10,7 ± 1,5	9,3 %
Vaseline	11,0 ± 2,1	5,1 ± 1,8	53,6 %

La vaseline est l'huile qui a permis la plus grande diminution de PIE 30 minutes après application.

Il a été également montré par spectroscopie Raman une augmentation de l'épaisseur de la couche cornée, par augmentation de la quantité d'eau retenue dans la couche cornée, plus importante avec la vaseline (40 à 60 %) qu'avec d'autres huiles (10 à 20 %, huile d'amande douce, de jojoba ou de paraffine) (196).

2.2.2. Les cires végétales

Les cires végétales appartiennent à la catégorie des cérides, qui sont l'association d'esters d'acide gras et d'alcool gras. Les parties aériennes des végétaux (feuilles, fruits, tiges) sont recouvertes d'une quantité plus ou moins importante de cire suivant les plantes (197).

2.2.2.1. *La cire de jojoba*

Parmi les cires végétales, la cire de de jojoba est très utilisée en cosmétique. Elle provient de l'arbuste *Simmondsia chinensis*. La cire de jojoba est de consistance huileuse de couleur jaunâtre et inodore, elle est d'ailleurs parfois appelée « huile de jojoba » et est obtenue par pression des graines.

Cette cire est formée de 97 % d'esters céridiques insaturés comprenant pour les acides gras mono-insaturés : environ 70 % d'acide gadoléique, 15 % d'acide érucique et 10 % d'acide oléique (197).

2.2.2.2. *La cire de carnauba*

Cette cire végétale provient des feuilles du palmier *Copernicia cerifera* et elle est aussi appelée cire du Brésil. Chaque feuille peut produire environ 5 à 10 grammes de cire et un palmier peut produire jusqu'à environ 7 kg de cire. Elle est de consistance solide et de couleur brun clair à jaunâtre. Elle est composée d'un mélange complexe d'esters dont : des esters gras, des diols estérifiés à longue chaîne, des acides gras hydroxylés, et de l'acide cinnamique qui est un antioxydant (197).

2.2.3. Les cires animales

La cire d'abeille est une cire d'origine animale très utilisée en cosmétique. La cire d'abeille est produite par les glandes cirières de la face ventrale des abeilles ouvrières (pas les mâles ni la reine) à partir du miel et des sucres. Cette cire peut être extraite des cardes de la ruche, ou, lors de l'extraction du miel, des opercules des alvéoles de ce dernier. La cire d'abeille est

solide et initialement blanche, mais elle se colore progressivement en brun sous l'action des pigments du pollen notamment. Elle est composée d'environ 70 % d'esters d'acides gras et d'alcools gras, 15 % d'hydrocarbures à longue chaîne linéaire, 13 % d'acides libres, et 1 % d'alcools libres (197).

2.2.4. Les cires minérales

La paraffine est issue du pétrole, comme l'huile de paraffine, mais elle présente une consistance solide, puisqu'il s'agit d'une cire. Ici n est supérieur à 15 dans la formule brute C_nH_{2n+2} (198).

L'ozokérite est une roche cireuse et pétrolifère contenant de la paraffine, avec des alcanes à longue chaîne (n allant de 20 à 50). La cérésine est une cire obtenue après raffinage de l'ozokérite (199).

La cire microcristalline est également issue du pétrole comme la paraffine, mais elle diffère de cette dernière par la présence d'une certaine fraction de cycloalcanes. La présence de microcristaux rend cette cire plus souple que la paraffine (198).

Ces cires sont retrouvées dans les cosmétiques sous les noms suivants : paraffin, cera microcristallina, microcristallina wax, ozokerite, ceresin...

2.2.5. Les silicones

2.2.5.1. *Structure*

Les silicones, appelés aussi polysiloxanes sont des polymères possédant un squelette silicium-oxygène sur lequel des groupes organiques (par exemple des groupes méthyles ou phényles) sont attachés aux atomes de silicium (voir figure 36). Les plus utilisés en cosmétiques sont les polydiméthylsiloxanes (PDMS ou appelés aussi diméthicones) caractérisés par la présence de groupes méthyles (200).

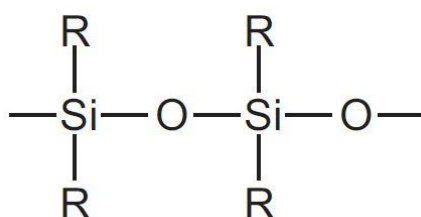


Figure 36 : Formule développée générale des polysiloxanes (201)

2.2.5.2. Synthèse des silicones

Le silicium en poudre est mis en réaction à 300°C avec du chlorure de méthyle et en présence de cuivre pour former les méthylchlorosilanes servant à la synthèse de méthylsilicones dont fait partie le PDMS. La distillation permet ensuite de séparer les différents chlorosilanes obtenus (diméthylchlorosilanes, méthyltrichlorosilanes, méthylchlorosilanes, triméthylchlorosilanes...). Pour obtenir le PDMS, le diméthylchlorosilane est hydrolysé puis une polycondensation permet la formation de polymères de silicones (202).

2.2.5.3. Propriétés des silicones

Les silicones peuvent être produits sous différentes formes : les fluides et les gommes sont des polymères linéaires se différenciant par leur masse molaire ou leur viscosité, les gels de silicone sont des fluides légèrement réticulés, les élastomères de silicone sont des fluides réticulés dont la structure tridimensionnelle est plus complexe que les gels, et les résines de silicone sont des réseaux encore plus réticulés (voir tableau XIV) (202).

Tableau XIV : Les différents types de silicones utilisés en cosmétique et leur dénomination INCI (200)

Types de silicones	Description	Dénomination INCI
Volatiles	Siloxanes cycliques ou linéaires de faible poids moléculaire	Cyclomethicone Cyclopentasiloxane Cyclohexasiloxane Trisiloxane Dimethicone
Fluides	Siloxanes linéaires (avec ou sans fonctionnalités)	Dimethicone Dimethicone copolyol Aminodimethicone
Gommes	Siloxanes de haut poids moléculaire	Dimethicone Dimethiconol
Élastomères	Réseau siloxane légèrement réticulé	Dimethicone crosspolymer Vinyl dimethicone crosspolymer
Résines	Réseau siloxane tridimensionnel	Trimethylsiloxysilicate Polymethylsilsequioxane Polypropylsilsequioxane

Les groupements méthyles des PDMS s'orientent de façon à former un nuage apolaire autour du squelette, ce qui donne aux silicones des propriétés hydrophobes et un fort pouvoir d'étalement avec une tension de surface très basse. Les silicones forment un film hydrophobe à la surface de la peau, au toucher non gras, mais ils présentent étonnamment une certaine perméabilité à la vapeur d'eau et à l'oxygène, contrairement à la vaseline qui possède un plus

fort pouvoir occlusif, comme le montre une étude comparant la PIE avant et après application de silicones (diméthicone et diméthiconol) et de vaseline. Cette étude a conclu que l'application de silicones ne permettait pas d'hydrater la peau mais avaient seulement des propriétés émollientes, adoucissantes (200,203). L'ajout de groupement alkyle à la chaîne PDMS permet d'obtenir des silicones sous forme de cires (exemples : Stearyl dimethicone, C30-45 Alkyl methicone...) utilisés comme agents de consistance, ayant également des propriétés de substantivité et de résistance accrue à l'eau, et un pouvoir occlusif augmenté permettant d'augmenter l'hydratation de la peau (200).

2.3. Les agents filmogènes hydrophiles

2.3.1. Les macromolécules biologiques

2.3.1.1. Le collagène

Le collagène est une protéine fibreuse de la matrice extracellulaire synthétisée par les fibroblastes, très abondante dans le corps humain (peau, cartilage...) et ayant des propriétés mécaniques de résistance à l'étirement et d'élasticité permettant d'amortir les chocs. Chaque fibre est formée de plusieurs brins, eux-mêmes formés de 3 protéines enroulées l'une autour des deux autres pour former une structure en triple hélice stabilisée par des liaisons hydrogène. Le collagène contient des acides aminés spécifiques : glycine, proline, hydroxyproline, lysine et arginine (184,204).

Plusieurs types de collagène existent (plus de 25), mais le collagène natif soluble de type I est celui largement utilisé en cosmétique. Il est d'origine marine, extrait de la peau de sole. Le collagène américain peut encore être d'origine bovine. Le collagène natif de type I a un haut poids moléculaire, il traverse donc difficilement la peau. Son action réside surtout sur la formation superficielle d'un film hydrophile à la surface de la peau par le pouvoir d'adsorption de la structure protéique à la surface de la peau. Ce type de collagène est souvent retrouvé sous la dénomination « soluble collagen » dans les cosmétiques (184).

L'hydrolysate de collagène est également beaucoup utilisé en cosmétique. Il s'agit d'un mélange d'acides aminés ou d'acides aminés et de peptides en fonction du degré d'hydrolyse du collagène. Contrairement au collagène natif, les acides aminés issus de l'hydrolysate sont capables de traverser la barrière cutanée et d'atteindre le derme pour servir de nutriment cellulaire. Ils ont également un pouvoir humectant car ce sont des constituants du NMF et sont capables de traverser la membrane des kératinocytes. La présence de l'ingrédient « hydrolyzed collagen » indique l'incorporation d'hydrolysate de collagène dans le cosmétique (184).

2.3.1.2. *L'élastine*

L'élastine est une protéine fibreuse, composant majoritaire des fibres élastiques où elle est associée aux glycoprotéines. Elle assure l'élasticité des tissus des vertébrés en permettant le retour de la peau à sa position initiale après étirement ou pincement. Comme le collagène, elle est synthétisée par les fibroblastes. Elle contient des acides aminés aromatiques lui conférant ses propriétés élastiques tels que la desmosine (association de 3 chaînes latérales de lysine et 1 chaîne latérale d'allysine) et l'isodesmosine (dérivé de la lysine) (184,205–207).

En cosmétique, seule l'élastine hydrolysée (hydrolyzed elastin) est utilisée. L'élastine utilisée provient principalement d'aortes ou de ligaments de bovins après dégraissage. Elle peut aussi éventuellement être d'origine marine (poissons). L'hydrolyse se fait par plusieurs manières : l'hydrolyse en milieu alcalin ou acide permet une hydrolyse intense, l'hydrolyse enzymatique par trypsine et collagénase permet également une hydrolyse intense, et les autoclavages répétés en présence d'eau permettent seulement une hydrolyse partielle.

L'élastine peu hydrolysée possèdera des propriétés filmogènes et hydratantes de la même manière que le collagène natif, tandis que l'élastine très hydrolysée aura plutôt des propriétés anti-rides par ses acides aminés (184).

2.3.1.3. *L'acide hyaluronique*

L'acide hyaluronique est un biopolymère naturel de poids moléculaire variable de la famille des glycosaminoglycanes. Il est constitué de dimères d'acide glucuronique et de N-acétylglucosamine liées par des liaisons glycosidiques. L'acide hyaluronique existe également sous forme de sel, le hyaluronate de sodium. L'acide hyaluronique est un des constituants principaux de la matrice extracellulaire. Il est synthétisé à la surface des fibroblastes *via* des enzymes « acide hyaluronique synthétases » par la liaison de l'UDP-N-acétyl-D-glucosamine et d'UDP-acide-glucuronique. L'association libère la fonction UDP. Puis l'acide hyaluronique synthétisé est soit retenu dans la cellule, soit exporté vers la matrice extracellulaire (208).

L'acide hyaluronique est en relation avec les faisceaux de collagène pour définir la forme et l'organisation architecturale des tissus. Il leur confère des propriétés mécaniques (amortisseur, élasticité...) et contribue au maintien de l'hydratation de la peau grâce à son pouvoir hygroscopique (il attire jusqu'à 1000 fois son poids en eau). L'acide hyaluronique est soluble dans l'eau, mais possède une certaine viscosité en fonction notamment de la longueur des chaînes et de l'enchevêtrement des molécules (208).

L'acide hyaluronique a été pendant un moment extrait de crêtes de coq. 5 kg de crêtes de coq étaient nécessaires pour obtenir 5 à 8 g d'acide hyaluronique, ce qui en faisait un produit très

coûteux. Maintenant, la production microbienne par biotechnologie notamment par *Streptococcus zooepidemicus* à partir de mélasse est privilégiée (184).

L'acide hyaluronique de haut poids moléculaire (1000 à 1400 kDa) forme un film hydrophile qui retient l'eau à la surface de la peau. A l'inverse, l'acide hyaluronique de bas poids moléculaire (20 à 300 kDa), ou acide hyaluronique fragmenté ou hydrolysé (hydrolyzed hyaluronic acid ou hydrolyzed sodium hyaluronate), pénètre la barrière cutanée pour atteindre le derme et a un effet « repulpant » par sa propriété à retenir l'eau. Il permet également le remodelage de la matrice extracellulaire et organise le dépôt de collagène. De plus, l'acide hyaluronique stimule la production de fibroblastes *in vitro* et améliore la prolifération des kératinocytes *in vitro* comme *in vivo*. L'acide hyaluronique a donc aussi des propriétés cicatrisantes et de régénération épithéliale (208,209).

2.3.1.4. Le chitosane

Le chitosane est un biopolymère polysaccharidique dérivé de la chitine, de structure proche de la cellulose, mais dans la chitine certains groupements -OH sont substitués par un groupement aminé acétylé -NH-CO-CH₃. Autrement dit, le D-glucose de la cellulose est remplacé par le N-acétyl-D-glucosamine dans la chitine (voir figure 37) (184).

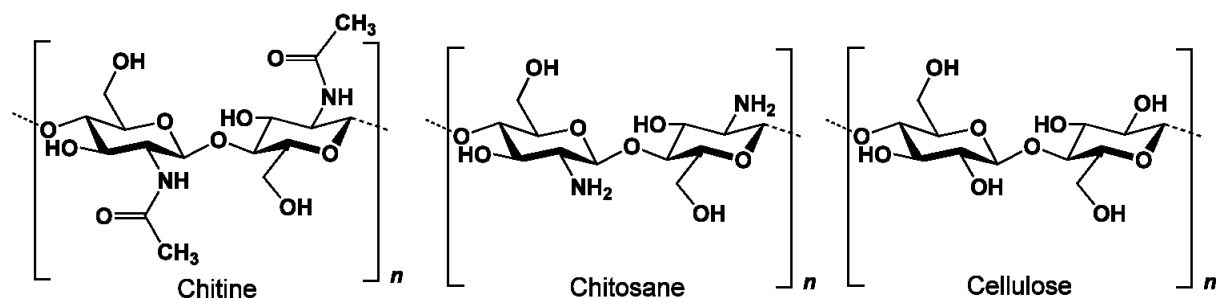


Figure 37 : Structures chimiques de la chitine, du chitosane, et de la cellulose (210)

La chitine est un polymère doté d'une grande résistance puisqu'elle est retrouvée dans l'exosquelette des arthropodes (crustacés et insectes) et l'endosquelette des céphalopodes (seiches, calamars...), ou encore dans la paroi des champignons. La chitine est insoluble à l'inverse du chitosane qui est soluble en milieu acide. Il est obtenu par désacétylation à 65 % de la chitine.

La carapace des crustacés constitue la source industrielle principale de chitine. La carapace est broyée et déprotéinée par une solution de soude à 100°C pendant 1 heure, puis s'ensuit une déminéralisation avec de l'acide chlorhydrique à 25°C pour se débarrasser des carbonates et des phosphates. La chitine est ensuite désacétylée par une solution de soude

concentrée à 50 % à 150°C pendant 15 minutes pour obtenir du chitosane sous forme de poudre après lavage et séchage (184,211).

La texture du chitosane solubilisé est assez visqueuse, se rapprochant de l'acide hyaluronique mais avec un coût moindre. Il forme ainsi un film hydrophile sur la peau (184).

2.3.2. Les gélifiants hydrophiles

2.3.2.1. *Les dérivés de cellulose*

2.3.2.1.1. L'hydroxyéthylcellulose

La cellulose est un des principaux polysaccharides présents dans la paroi végétale. C'est un glucane linéaire, formé d'une chaîne de D-glucose (voir figure précédente 37) et est totalement hydrophobe.

L'hydroxyéthylcellulose est un dérivé hydrophile non ionique de la cellulose (voir figure 38) ayant des propriétés épaississantes et filmogènes. Ce dérivé est obtenu par l'action d'oxyde d'éthylène sur la cellulose en milieu alcalin (212).

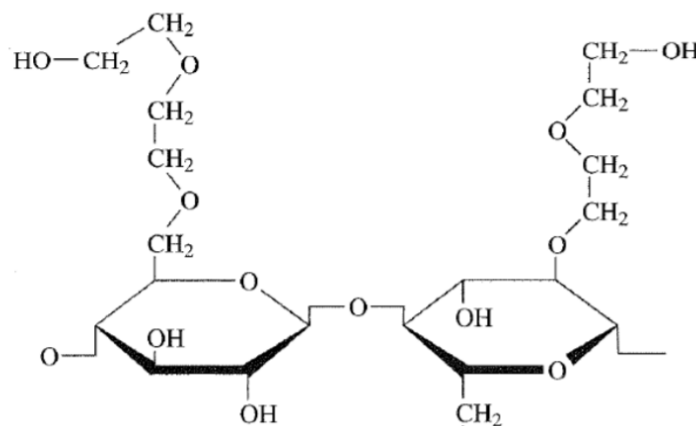


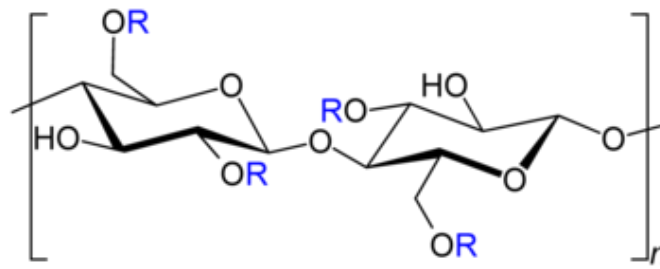
Figure 38 : Structure de l'hydroxyéthylcellulose (212)

L'hydroxyéthylcellulose est un polymère facilement dispersible dans l'eau et qui gonfle à son contact pour former un hydrogel (184,212).

2.3.2.1.2. La carboxyméthylcellulose

La carboxyméthylcellulose (appelée aussi CMC ou carmellose) est un dérivé gélifiant non ionique de la cellulose (voir figure 39) obtenu par action d'acide chloroacétique sur la cellulose. La CMC est soluble et produit des solutions très visqueuses. Son sel sodique, retrouvé souvent

sous la dénomination « cellulose gum » est également utilisé. Ce sont des épaississants et agents filmogènes hydrophiles (184,213).



Avec R = CH₂COOH

Figure 39 : Structure de la carboxyméthylcellulose (214)

2.3.2.2. Les carbomères

Les carbomères sont des homopolymères d'acide acrylique (voir figure 40).

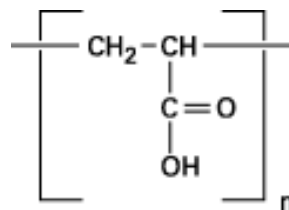


Figure 40 : Structure générale des carbomères (215)

Les carbomères sont des agents gélifiants très hydrophiles qui gonflent rapidement dans l'eau et sont très visqueux même à faible concentration (0,1 à 1 % usuellement dans les cosmétiques). Il faut neutraliser par une base les fonctions acides greffées sur la chaîne polymérique pour que sa gélification soit possible (212,215).

2.4. Les humectants

2.4.1. Les polyols

2.4.1.1. Le glycérol

Le glycérol (CH₃H₈O₃), appelé aussi glycérine, est un des composés hydratants les plus utilisés en cosmétique. Il s'agit d'un trialcool (ou triol) (voir figure 41) soluble dans l'eau et ayant un fort pouvoir hygroscopique. Le glycérol constitue l'articulation centrale des glycérides. Il se présente comme un liquide visqueux, incolore, inodore et au goût sucré (216).

La peau possède des aquaporines « classiques » perméables uniquement à l'eau, et des aquaporines spécifiques, en particulier les aquaporines 3 (ou aquaglycéroporines) localisées dans les kératinocytes qui sont perméables à l'eau, au glycérol et à d'autres petites molécules. Les aquaporines de la peau permettent de réguler l'hydratation de cette dernière par des fonctions d'absorption et d'excrétion d'eau et/ou de glycérol en fonction du type d'aquaporines. Le glycérol permet donc de participer efficacement à l'hydratation de la peau (217). Certains cosmétiques contiennent du gluco-glycérol (glyceryl glucoside) qui est du glycérol associé à du glucose capable de stimuler la synthèse d'aquaporines 3 de la peau (218,219).

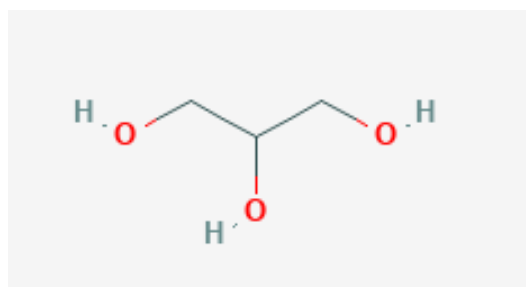


Figure 41 : Structure du glycérol (220)

Le glycérol peut être obtenu de différentes manières. Il peut provenir de l'hydrolyse des triglycérides en acides gras libres en présence d'eau et de lipase qui libère du glycérol, ou de la transestérification des huiles végétales (voir figure 32). Il peut également être un sous-produit de la saponification des corps gras où les corps gras sont hydrolysés en milieu alcalin par de la soude ou de la potasse pour donner du glycérol et des ions carboxylates (voir figure 42). Enfin, il peut aussi être obtenu par la synthèse de dérivés pétrochimiques à partir de propylène ou par hydrolyse de l'épichlorhydrine en milieu basique (216,221).

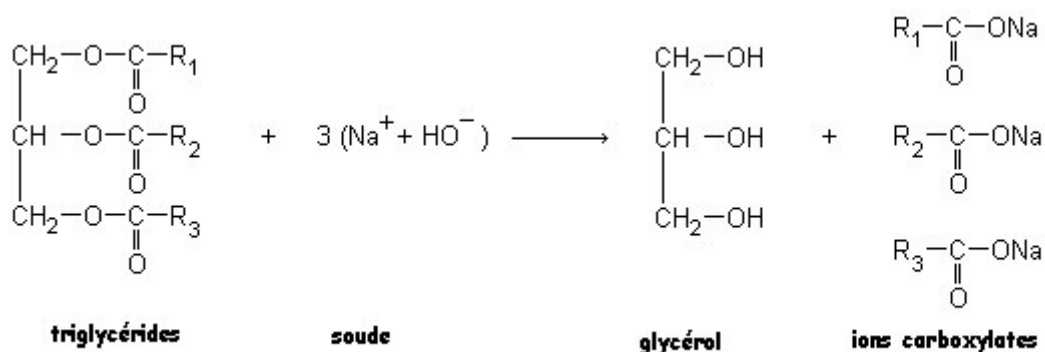


Figure 42 : Réaction de saponification des triglycérides avec de la soude

2.4.1.2. Le xylitol

Le xylitol ($C_5H_{12}O_5$) est un pentitol, c'est-à-dire un sucre à 5 fonctions alcool (voir figure 43). Il possède comme tous les polyols un pouvoir hygroscopique et contribue ainsi à l'hydratation de la peau (222,223). Le xylitol est produit à partir du xylane présent principalement dans certains arbres comme l'écorce de bouleau, ou dans les épis de maïs. Le xylane subit une hydrolyse par de l'acide sulfurique conduisant au xylose, puis une hydrogénation en présence de nickel de Raney pour produire du xylitol (224).

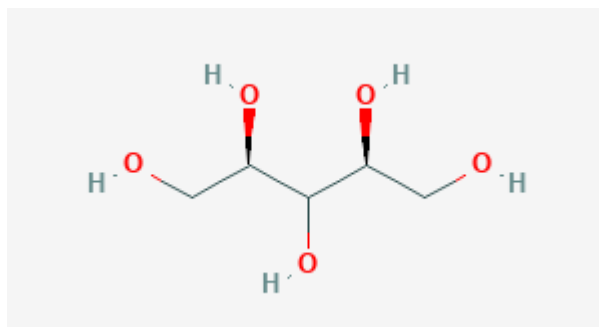


Figure 43 : Structure du xylitol (223)

Il peut être utilisé en cosmétique seul ou en association au glycérol. Une étude a observé les effets d'une application sur la peau pendant 14 jours d'un mélange à 5 % de glycérol et 5 % de xylitol sur 12 volontaires à peau sèche. Le résultat montre une diminution de la perte d'eau transépidermique et une augmentation de la quantité de protéines filaggrine (225).

2.4.1.3. Le sorbitol

Le sorbitol ($C_6H_{14}O_6$) est un hexitol (6 fonctions alcool, voir figure 44) ayant des propriétés hydratantes par son pouvoir hygroscopique. Il existe naturellement dans les algues rouges, les poires, les pommes, les cerises, les prunes... Il est généralement obtenu par hydrogénation d'une solution de glucose en présence d'un catalyseur au nickel ou au ruthénium (224,226).

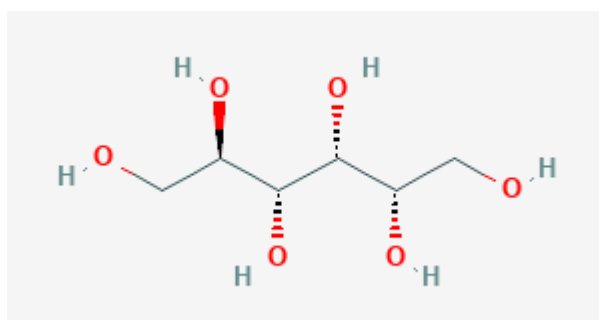


Figure 44 : Structure du sorbitol (227)

Le sorbitol serait d'une légère meilleure qualité cosmétique que le glycérol de par sa texture moins collante et son évaporation moins rapide, mais il n'a cependant pas une efficacité aussi grande que le glycérol (184).

2.4.1.4. Le mannitol

Le mannitol ($C_6H_{14}O_6$) est un hexitol (voir figure 45) isomère du sorbitol et ayant également des propriétés hygroscopiques. Il est légèrement plus acide en solution que les autres polyols. Le mannitol est obtenu par hydrogénation catalytique du mannose (obtenu par hydrolyse du mannane présent dans certains arbres et arbustes) en présence de nickel ou de ruthénium (224).

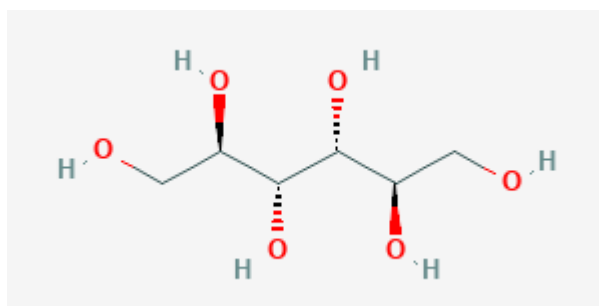


Figure 45 : Structure du mannitol (228)

2.4.1.5. Le propylène glycol

Le propylène glycol ($C_3H_8O_2$) est un diol (voir figure 46) qui peut être obtenu à partir de l'hydrogénation de la glycérine en présence d'un catalyseur cuivre ($175^{\circ}C - 195^{\circ}C$ et 75 – 200 bars). Le produit brut est ensuite purifié par distillation (229). Il peut également être produit par pétrochimie en utilisant l'oxyde de propylène auquel est ajouté de l'eau en milieu acide et à haute température ($200^{\circ}C$). Un mélange de propylène glycol, dipropylène glycol, tripropylène glycol est obtenu. Ce mélange est ensuite déshydraté puis purifié par distillation (230).

Le propylène glycol se présente sous la forme d'un liquide incolore, quasiment inodore, légèrement visqueux, et surtout très hygroscopique (231).

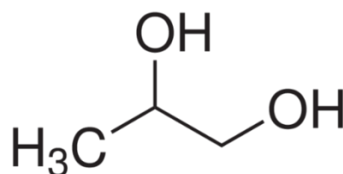


Figure 46 : Structure chimique du propylène glycol (231)

Le propylène glycol est un bon humectant pour la peau, mais il a la capacité de dissocier les cornéocytes entre eux en dissolvant en partie le ciment lipidique intercellulaire, en augmentant ainsi la perméabilité cutanée. Utilisé à trop forte concentration, le propylène glycol s'avère donc desséchant. Il constitue néanmoins un bon agent de pénétration des ingrédients actifs utilisés. La concentration de propylène glycol dans un cosmétique ne devrait pas dépasser 5 % pour ne pas être desséchant (184,232).

2.4.2. Les composants du NMF et leurs dérivés

2.4.2.1. *Acide pyrrolidone carboxylique*

L'acide pyrrolidone carboxylique (ou PCA) est un lactame avec un groupement carboxyle (voir figure 47) (233). C'est un composant naturel du NMF présent à hauteur de 12 % presque exclusivement sous forme de sel dans le *stratum corneum*, notamment sous forme de sel de sodium (Na-PCA). Il possède des propriétés humectantes et hygroscopiques (234).

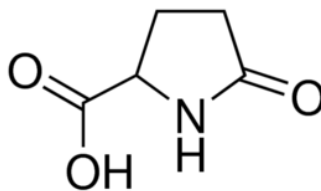


Figure 47 : Structure de l'acide pyrrolidone carboxylique (235)

Dans le *stratum corneum*, le PCA provient de la protéolyse de la filaggrine lors de la phase de différenciation des kératinocytes en cornéocytes, qui libère aussi des acides aminés et de l'acide urocanique (11,233).

Dans l'industrie, le PCA est obtenu par déshydratation thermique de l'acide glutamique issu de la mélasse de betterave à sucre. La déshydratation induit une cyclisation de l'acide glutamique et un solide inodore est obtenu. C'est son sel de sodium qui est utilisé en cosmétique à une concentration de 2 à 3 % car il présente une efficacité hydratante supérieure au PCA (233,234).

2.4.2.2. *Urée*

L'urée est un composant hygroscopique naturel du NMF produit majoritairement par la digestion de protéines alimentaires dans le foie notamment à partir d'ammoniac provenant de

la dégradation d'arginine, de citrulline et d'ornithine (236,237). Sa synthèse industrielle se fait selon le procédé Bosch-Meiser qui consiste à faire réagir de l'ammoniac avec du dioxyde de carbone sous forte pression (140 à 160 bars) et à haute température (environ 200°C). Il en résulte du carbamate d'ammonium ionisé qui est ensuite déshydraté pour former l'urée (238).

L'urée est utilisée dans les produits cosmétiques à concentration inférieure à 10 % pour ses propriétés hydratantes, et à une concentration supérieure ou égale à 10 % pour ses propriétés principalement kératolytiques, mais aussi antifongiques. L'urée permet l'élimination des cellules mortes et améliore ainsi la pénétration d'autres principes actifs tels que l'acide salicylique, les corticoïdes, les antifongiques... et permettrait également d'augmenter l'expression des aquaporines 3 (239,240).

2.4.2.3. *Mélange urée-acide lactique*

L'acide lactique est souvent utilisé en mélange à l'urée à des concentrations comprises entre 4 et 7 % en général. L'acide lactique est un acide carboxylique hydroxylé, il fait partie de la famille des alpha-hydroxy acides (AHA) et possède des pouvoirs humectant et kératolytique. Il est présent naturellement dans les composants du NMF de la couche cornée à hauteur de 12 % environ. Il permet également de modifier le pH du cosmétique en le rendant légèrement acide (184,241).

Enfin, selon une étude, l'acide lactique, en particulier son isomère L, serait capable de stimuler la biosynthèse de céramides de la couche cornée jusqu'à + 48 % et permet donc de renforcer la fonction barrière de la couche cornée (242).

2.4.2.4. *Les lactates de sodium et d'ammonium*

Les lactates de sodium et d'ammonium sont des molécules d'acide lactique combinées soit à une molécule de sodium, soit à une molécule d'ammonium. Ces composants sont utilisés dans les produits cosmétiques comme humectants et conservateurs en régulant le pH, à des concentrations variant généralement de 3 à 17 % (184).

2.4.2.5. *Les acides aminés*

Les acides aminés libres représentent 40 % des composants du NMF. Des mélanges d'acides aminés peuvent être utilisés dans les produits cosmétiques pour leur capacité à fixer l'eau, par exemple sous forme d'hydrolysats de collagène ou d'élastine de poids moléculaire moyen faible (aux alentours de 1000 Da). La bétaïne, ou triméthylglycine, est également un acide aminé pouvant être utilisé dans les produits cosmétiques car en plus de maintenir l'eau au sein de la couche cornée, il s'agit d'un osmolyte cellulaire capable de réguler un environnement hyperosmotique. Les acides aminés sont cependant souvent associés à des sucres dans les cosmétiques (184).

2.4.2.6. Les sucres

Les sucres font partie du NMF en plus faible proportion (environ 2 %) et permettent de maintenir l'eau dans le stratum *corneum*. Il s'agit des hexoses (glucose, lactose, fructose, mannose...) et des pentoses (xylose, désoxyribose, ribose...). Ces derniers seraient actifs même à des taux d'humidité relative bas avoisinant 30 %.

Le tréhalose est un sucre composé de 2 molécules de glucose. Le tréhalose permet en plus de stabiliser les membranes cellulaires lors de stress tels que le froid et la déshydratation. Lors de l'exposition au froid, il empêche l'augmentation de la viscosité des membranes en interagissant avec les têtes phospholipidiques, maintenant ainsi la fluidité et l'intégrité de la bicouche lipidique. Le tréhalose permet de lier les molécules d'eau par formation d'une liaison hydrogène avec l'oxygène de l'eau (184,243).

3. Les cosmétiques pour sécheresse sévère avec démangeaisons, dermatite atopique

3.1. Choix des formes galéniques

De nombreux laboratoires de cosmétiques ont développé des formules très nourrissantes intégrant des actifs anti-démangeaisons adaptés aux peaux prurigineuses avec une sécheresse sévère et pour les peaux atteintes de dermatite atopique. Pour ces dernières, particulièrement sensibles, il convient de choisir des produits hypoallergéniques et ne contenant pas de parfums, d'huiles essentielles, ni de conservateurs car ils pourraient se révéler irritants.

Pour le nettoyage, les formes galéniques types syndet, crème lavante ou huile lavante sont à privilégier en cas de peau sèche et de dermatite atopique car elles sont formulées avec des bases lavantes douces, sont peu agressives et respectent le pH physiologique de la peau. Ces formes galéniques moussent peu et s'éliminent donc moins facilement, il faudra veiller à les rincer soigneusement. Les huiles lavantes sont la meilleure forme galénique en cas de sécheresse sévère ou de dermatite atopique car elles ont des propriétés encore plus nourrissantes et elles laissent un film protecteur hydrophobe à la surface de la peau. A l'inverse, les savons sont à proscrire car trop détergents et leur pH alcalin déséquilibre le film hydrolipidique de la peau (244).

3.2. Actifs anti-démangeaisons

Certains laboratoires utilisent des procédés brevetés rendant difficile voire impossible d'identifier exactement tous les actifs utilisés. Cependant, certains actifs bien indentifiables ont démontré leur efficacité dans l'apaisement des démangeaisons.

3.2.1. I-modulia®

Certains cosmétiques élaborés notamment par la marque Avène possèdent un actif nommé « I-modulia® » extrait de la culture d'*aquaphilus dolomiae*, reconnu pour ses effets sur le prurit notamment en cas de dermatite atopique. Cet actif est capable de moduler l'immunité innée via les Toll Like receptor (TLR2, TLR4 et TLR5), d'induire la production de peptides antimicrobiens, d'inhiber l'expression ces cytokines caractéristiques des réponses des lymphocytes T auxiliaires (Th1, Th2 et Th17). I-modulia® permet également d'inhiber le Protease Activated Receptor (récepteur PAR2) ainsi que la cytokine Thymic-Stromal-Lymphopoeitin (TSLP), ces deux derniers étant surexprimés dans le prurit. Enfin, I-modulia® est capable d'induire l'interleukine IL-10 et d'activer les lymphocytes T régulateurs lorsque des cellules dendritiques humaines sont stimulées *in vitro* par les sécrétions de *Staphylococcus aureus* issu de lésions de dermatite atopique (245).

3.2.2. Acide béta-glycyrrhétinique

L'acide béta-glycyrrhétinique est issu de la racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) et possède des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et antimicrobiennes. Il inhibe la sécrétion de médiateurs inflammatoires tels que le monoxyde d'azote (NO), PGE2, TNF- α , IL6, IL1 β , et de leucotriène B4 qui interviendrait dans les phénomènes prurigineux. Il peut également activer les récepteurs des glucocorticoïdes (246).

3.2.3. Niacinamide

La niacinamide (ou vitamine B3) est utilisée dans les cosmétiques dits « anti-grattage » car elle possède des propriétés anti-inflammatoires et apaisantes. Elle permet également de réduire la perte en eau transépidermique par l'augmentation de la production de céramides (247).

3.2.4. La calamine

Le laboratoire Codexial utilise la calamine dans une crème hydratante pour calmer les démangeaisons. La calamine est composée d'un mélange d'oxyde de zinc et d'oxyde ferrique. Son action anti-irritante a déjà été démontrée par une étude chez des enfants présentant des démangeaisons dues à un plâtre (248).

PARTIE V : LES REPONSES COSMETIQUES SUR LE VIEILLISSEMENT CUTANE

1. Les produits cosmétiques de protection solaire

1.1. Le facteur de protection solaire

La protection solaire est indispensable dans la prévention du vieillissement actinique. Les produits solaires cosmétiques sont tous dotés d'un facteur de protection solaire.

Le facteur de protection solaire (FPS) (ou Sun Protection Factor (SPF)), appelé aussi indice de protection solaire (IP ou IPS), est un critère d'efficacité contre les coups de soleil induits par les UVB pour un produit de protection solaire et possède la même signification dans tous les pays. Il est déterminé par des tests standardisés *in vivo* proposés par la COLIPA (the european Cosmetics and Perfumery Association) dont le nom a changé depuis 2012 pour Cosmetics Europe, et correspond au rapport entre la DME avec et sans produit de protection solaire dont la concentration sur la peau est normalisée à 2 mg/cm². Il traduit l'augmentation du temps d'exposition qu'il faut pour induire un érythème sur une peau protégée. Un FPS élevé indique une protection solaire élevée. Par exemple, un FPS de 2 indique qu'il faut 2 fois plus de temps à la peau protégée pour développer un érythème que lorsque la peau n'est pas protégée. Cependant, la quantité de produit appliquée dans les tests est d'une manière générale supérieure à la quantité appliquée en réalité par la population (0,5 à 1,5 mg/cm²) (2,249).

Selon le FPS, plusieurs niveaux de protections sont attribués aux produits de protection solaire : la très haute protection (FPS 50+), la haute protection (FPS de 30 ou 50), la protection moyenne (de 15, 20 ou 25), et la faible protection (FPS de 6 ou 10) (249). Il convient de choisir une protection adéquate en fonction de son phototype cutané et du niveau d'ensoleillement (voir tableau XV).

Une méthode standardisée *in vitro* a également été développée par la COLIPA pour mesurer la protection solaire UVA. Elle repose sur une mesure par spectrophotométrie de l'absorption des UVA par le produit corrélée à une mesure *in vivo* (250). Selon les recommandations de l'Union Européenne, le ratio FPS/FP-UVA doit être inférieur ou égal à 3 dans les crèmes solaires (249).

Tableau XV : FPS et FP-UVA recommandés selon le phototype et le niveau d'ensoleillement
(249,251)

Phototype cutané	FPS suggéré		FP-UVA minimal recommandé
	Activités extérieures, plage	Tropiques, haute montagne	
I	50+	50+	1/3 du FPS indiqué sur l'étiquette
II	30 ; 50	50+	
III	30 ; 50	30 ; 50	
IV	15 ; 20 ; 25	30 ; 50	
V	6 ; 10	15 ; 20 ; 25	
VI	6 ; 10	15 ; 20 ; 25	

1.2. Les filtres solaires utilisés en cosmétique

Les filtres solaires utilisés dans les cosmétiques peuvent être chimiques ou minéraux. Dans tous les cas, les filtres utilisés doivent appartenir à la liste des filtres UV autorisés dans l'annexe VI du règlement européen relatif aux cosmétiques.

1.2.1. Les filtres chimiques

Les filtres chimiques contiennent des agents organiques qui agissent en absorbant les UV, certains uniquement les UVB, d'autres les UVA, et d'autres les deux. Il est donc nécessaire d'associer plusieurs filtres entre eux pour une protection la plus large possible, d'autant plus que la concentration maximale de chaque filtre est réglementée par la législation européenne (voir tableau XVI).

Pour un cosmétique de protection solaire efficace, les filtres utilisés doivent être photostables, solubles avec une bonne dispersion dans l'excipient, résistants à la transpiration et à la baignade et ne doivent pas être irritants ni allergisants.

Lorsque les UV atteignent les agents organiques, l'énergie captée par ces derniers excite leurs électrons, qui lorsqu'ils reviennent à leur état initial, restituent l'énergie absorbée en chaleur ou en rayonnement fluorescent (2).

Tableau XVI : Les principaux filtres organiques (liste non exhaustive) et leur spectre de protection (252–254)

Filtres organiques	Concentration maximale autorisée dans les préparations prêtes à emploi	Spectre de protection (nm)	Gamme UV
Benzophénones :			
- Oxybenzone	6 %	270 – 350	UVA et UVB
- Sulisobenzone (Eusolex 4360)	5 %	260 – 375	UVA et UVB
Camphre :			
- Benzoate-4 méthylbenzylidène camphre	4 %	290 – 300	UVB
- Acide térephthalylidene dicamphor sulfonique (Mexoryl SX)	10 %	290 – 400	UVA et UVB
Cinnamates :			
- Octocrylène	10 %	250 – 360	UVA et UVB
- Octyl methoxycinnamate (Parsol MCX)	10 %	290 – 320	UVB
Dibenzoylméthanes :			
- Avobenzone (Parsol 1789)	5 %	320 – 400	UVA
Salicylates :			
- Homosalate	10 %	295 – 315	UVB
- Octyl salicylate	5 %	280 – 320	UVB
Autres :			
- Méthylène bisbenzotriazol tétraméthylbutylphénol (Tinosorb-M)	23 %	Pics à 303 et 358	UVA et UVB
- Bis-éthylhexyloxyphénol méthoxyphénol triazine (Tinosorb-S)	10 %	Pics à 310 et 348	UVA et UVB
- Drométrizol trisiloxane (Mexoryl XL)	15 %	Pics à 303 et 343	UVA et UVB

Les filtres chimiques peuvent être utilisés en combinaison aux filtres minéraux pour accroître l'efficacité de la protection solaire.

1.2.2. Les filtres minéraux

Les filtres minéraux sont représentés par le dioxyde de titane (efficace surtout pour les UVB) ou par l'oxyde de zinc (plutôt pour les UVA). Ils forment une très fine pellicule métallique et opaque à la surface de la peau permettant de réfléchir les UV et le visible. La finesse des particules est gage d'efficacité car sous forme de nanoparticules, les filtres minéraux sont aussi capables d'absorber les UV en plus de leur pouvoir de réflexion. Les filtres minéraux ont l'avantage d'être photostables, non irritants et non allergisants. La forme nanoparticulaire réduit l'aspect blanc lors de l'application du dioxyde de titane (2).

Cependant, l'ANSM a émis des recommandations en 2016 sur l'utilisation de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc sous forme de nanoparticules dans les produits cosmétiques : les données de toxicité chronique et de cancérogénèse étant limitées, elle recommande de ne pas utiliser de produits cosmétiques contenant ces nanoparticules sur une peau lésée à la suite d'un érythème solaire. De plus, concernant les sprays/aérosols, il ne faut pas les utiliser dans des applications pouvant conduire à l'exposition des poumons de l'utilisateur final par inhalation. Enfin, leur concentration dans les cosmétiques ne doit pas dépasser 25 % (formes nanoparticulaire et non nanoparticulaire additionnées) (255–257).

2. Les agents antiradicalaires

2.1. La vitamine E

La vitamine E est souvent ajoutée aux cosmétiques pour ses propriétés antioxydantes. La vitamine E est liposoluble et l' α -tocophérol (voir figure 48) est sa forme la plus présente naturellement et la plus active. Elle est trouvée notamment dans les huiles végétales de colza, de germe de blé, de tournesol, d'argan, de soja... En cosmétique, la forme estérifiée (acétate de tocophérol) est plus souvent utilisée (258,259).

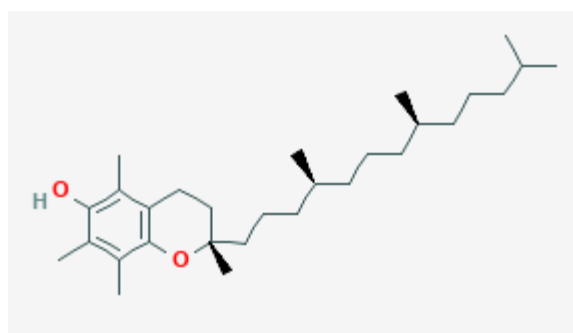


Figure 48 : Structure chimique de l' α -tocophérol (260)

L'α-tocophérol protège les membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique en cédant un hydrogène phénolique conduisant à son oxydation en radical tocophéryle stable. La vitamine C et le glutathion sont des réducteurs hydrosolubles permettant la régénération de la vitamine E, il est donc intéressant qu'un produit cosmétique associe la vitamine E et la vitamine C. Il a été montré que l'application cutanée de vitamine E diminue le processus de photo-vieillesse, réduit la photo-carcinogénèse, et réduit également les niveaux de transcription de MMP-1 responsable de la dégradation du collagène (261).

2.2. La vitamine C

La vitamine C (ou acide ascorbique) est un antioxydant hydrosoluble permettant de lutter contre les radicaux libres induits notamment par les UV alors qu'une exposition excessive aux UV diminue la quantité de vitamine C naturellement présente dans la peau. La vitamine C s'oxyde au contact des radicaux libres en radical ascorbyle plutôt inerte vis-à-vis des matériaux biologiques. Elle est régénérée ensuite en ascorbate en présence de glutathion et la vitamine C permet elle-même de régénérer la vitamine E. La vitamine C est également un cofacteur d'enzymes telles que les prolyl et lysyl hydroxylases qui permettent la production d'hydroxyproline et d'hydroxylysine pour la synthèse de collagène (261,262).

La vitamine C inhibe la mélanogénèse en inhibant la tyrosinase qui est l'enzyme responsable des premières étapes de la pigmentation de la peau. La vitamine C peut donc être utilisée dans les soins dépigmentants pour réduire les taches brunes liées au soleil (lentigos séniles) par exemple (262,263).

L'acide ascorbique est instable donc des esters hydrosolubles (par exemple l'ascorbyle phosphate de magnésium) ou liposolubles (par exemple le palmitate d'ascorbyle) plus stables sont plus souvent utilisés dans les cosmétiques (261,263).

2.3. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des précurseurs de vitamine A. Les caroténoïdes principaux utilisés sont le β-carotène, le lycopène, la zeaxanthine et la lutéine et ce sont des antioxydants lipophiles. Ils sont capables de stopper la peroxydation lipidique en captant les espèces réactives de l'oxygène. Leurs pigments sont majoritairement dans les tons jaunes ou orangés, et ils sont retrouvés principalement dans les fruits et légumes colorés. Lors d'une exposition aux UV, la concentration cutanée naturellement présente de β-carotène et de lycopène

diminue. Leur incorporation dans les produits cosmétiques permet de prévenir le photo-vieillessement induit par les UV (261,262).

2.4. Les polyphénols

Les polyphénols sont souvent utilisés dans les cosmétiques car ce sont de puissants antioxydants. Les extraits de thé vert et de thé noir contiennent des polyphénols notamment sous la forme d'épicatéchine, d'épicatéchine-3-gallate, d'épigallocatechine, et d'épigallocatechine-3-gallate. De plus, l'épigallocatechin-3-gallate a des propriétés anti-inflammatoires et anti-carcinogénèse et peut de plus inhiber l'activité de la collagénase (261).

Les isoflavones de soja en application cutanée, surtout la génistéine contenue dans les graines, permettent de réduire l'oxydation induite par les UV et ainsi de prévenir le photo-vieillessement cutané. Les extraits de soja permettent également de stimuler la production de fibroblastes augmentant ainsi la production de collagène et d'élastine, et d'acide hyaluronique (261,262).

Les extraits de pépins de raisins sont riches en resvératrol, un polyphénol ayant un grand pouvoir antioxydant et des propriétés anti-inflammatoires et antiprolifératives. Il a été montré que le resvératrol diminuait l'induction de peroxyde d'hydrogène par les UVB et l'application topique de resvératrol chez des souris avant exposition aux UVB entraînait une diminution de la prolifération cellulaire induite par les UVB (264).

2.5. Le sélénium

Le sélénium est doté d'importantes propriétés antioxydantes et est apporté dans le corps humain exclusivement par l'alimentation. Il a été démontré que l'apport de sélénium sous forme de sélénite de sodium par voie orale permet notamment de protéger les kératinocytes contre la sénescence et améliore l'adhésion des kératinocytes à la membrane basale. Mais l'absorption cutanée du sélénium en cosmétique est peu étudiée. Il semble qu'il doit être sous forme de L-séléno-méthionine pour être absorbé. Son utilisation en cosmétique anti-âge est donc surtout appréciée pour son action antioxydante (262,265).

2.6. La coenzyme Q10

La coenzyme Q10, ou ubiquinone, est une coenzyme importante présente dans toutes les cellules du corps humain. C'est un composant nécessaire au fonctionnement de la chaîne

respiratoire mitochondriale, par le transport d'électrons, et donc à la production d'énergie. Lors du processus de production d'énergie, l'ubiquinone est réduite en ubiquinol liposoluble qui remplit des fonctions antioxydantes en piégeant les radicaux libres, et protège les mitochondries, les membranes lipidiques et l'ADN des dommages oxydants. Les concentrations de coenzyme Q10 diminuent en vieillissant comme le montre une étude : l'épiderme de l'avant-bras d'un groupe de sujets jeunes (20 à 25 ans) présente 9,45 ng d'ubiquinone/ μg de cholestérol contre 8,05 ng/ μg de cholestérol dans le groupe de sujets âgés de 60 à 66 ans. L'application d'un sérum à 870 μM d'ubiquinone pendant 14 jours sur la peau a permis d'augmenter les niveaux d'ubiquinone à la surface de la peau (+ 0,68 ng d'ubiquinone/ mm^2) et au sein de l'épiderme (+ 0,46 ng d'ubiquinone/ mm^2) sur la zone traitée par rapport à la zone témoin non traitée (266).

De plus, selon une étude la coenzyme Q10 pourrait avoir des effets positifs sur les vieillissements intrinsèque et actinique en favorisant la prolifération des fibroblastes, l'augmentation de l'expression du collagène IV, et en réduisant le niveau de MMP-1. La coenzyme Q10 serait également capable d'inhiber l'activité de la tyrosinase et pourrait donc avoir des effets de dépigmentation (267).

2.7. La niacinamide

La niacinamide, ou nicotinamide est la vitamine B3 (ou vitamine PP). C'est une vitamine antioxydante hydrosoluble mais elle possède de nombreuses autres propriétés. Elle permet de lutter contre l'apparition de taches brunes liées au soleil en inhibant le transfert des mélanosomes des mélanocytes vers les kératinocytes. Une étude clinique a permis de montrer que l'utilisation d'une crème hydratante contenant 5 % de niacinamide pendant 4 semaines chez des femmes japonaises atteintes de lentigos séniles a permis de réduire l'hyperpigmentation (268,269).

Il a été également montré *in vitro* que l'apport de niacinamide sur des fibroblastes âgés (provenant d'un donneur âgé de 72 ans) permet d'augmenter la production de collagène et de protéines mais surtout une augmentation du ratio collagène/protéines de 35 % ce qui montre une spécificité pour le collagène. *In vivo*, l'utilisation d'une crème à 2 % de niacinamide pendant 8 semaines sur des jambes de sujets ayant la peau sèche, a permis d'augmenter la synthèse de céramides et d'acides gras libres dans le *stratum corneum* avec une perte d'eau trans-épidermique réduite (-27 %) (269,270).

3. Les actifs anti-glycation

3.1. La carnosine

La carnosine est un dipeptide composé des acides aminés béta-alanine et histidine et se trouve exclusivement dans les tissus animaux. Elle possède des propriétés antioxydantes grâce à son effet chélatant contre les ions métalliques, son activité de type superoxyde dismutase (SOD) et sa capacité à piéger les radicaux libres (271).

Une étude sur des explants cutanés de peau humaine provenant d'une femme caucasienne âgée de 41 ans a montré que l'application topique de crème contenant de la carnosine à 0,2 % sur ces explants cutanés a permis de réduire la formation de produits de glycation avancée (AGE) par du méthylglyoxal dans l'épiderme et le derme. Cette étude suggère que l'application topique de carnosine permet de lutter contre la formation d'AGE dans la peau. (269,272). *In vivo*, la carnosine glyquée, sans toxicité pour l'organisme, se forme en réagissant avec les sucres après être entrée en compétition avec d'autres sources d'acides aminés. Cela empêche donc la glycation des protéines de la peau (273).

3.2. La L-arginine et la L-lysine

La L-arginine et la L-lysine sont capables d'inhiber la formation d'AGE. Ces acides aminés réagissent avec les sucres pour aboutir à des produits de glycation, empêchant ainsi la glycation des protéines dermiques par compétition (269,273).

3.3. Le silicium

Les silanols sont des molécules contenant du silicium au sein de leur structure. Ces molécules empêchent la liaison entre le glucose et les protéines en se liant à certains sites protéiques et à certains sucres. Elles empêchent ainsi la glycation des protéines dermiques et la formation d'AGE (269,273).

3.4. Les polyphénols

Les polyphénols sont de puissants antioxydants agissant principalement sur les radicaux libres. Or, la glycation des protéines s'accompagne de réactions d'oxydation. Les polyphénols ont également un effet anti-inflammatoire et antiscérosant pouvant lutter contre la glycation des protéines (262,273).

3.5. L'oléamide de Glycylglycine

L'oléamide de glycylglycine est un lipopeptide amphiphile, breveté par le groupe Pierre Fabre, composé d'acide oléique et de glycylglycine, capable d'inhiber les réactions de glycation des principales protéines dermiques et qui possède une activité anti-élastase sur la MMP-12 (274).

4. Stimulants cellulaires

4.1. Le Pro-Xylane®

Le Pro-Xylane® (Hydroxypropyltetrahydropyrantriol) est une molécule brevetée par L'Oréal. Elle est synthétisée à partir du xylose et stimule la synthèse des glycosaminoglycanes par les fibroblastes. Il a été montré que l'utilisation d'une crème hydratante associée à un soin contenant du Pro-Xylane® à 3 % matin et soir pendant 60 jours chez des femmes ménopausées avait une efficacité supérieure à l'application d'une crème hydratante seule sur la ptose du visage, la fermeté de la peau, les plis nasogéniens et le profil lipidique cutané avec une augmentation notamment des acides gras libres, des stéroïdes, des cérides (275,276).

4.2. La vitamine A

La forme biologiquement active de la vitamine A (rétinol) est la vitamine A acide (acide rétinoïque). L'application d'acide rétinoïque sur la peau présente de nombreux inconvénients tels que des effets très asséchants et irritants. La peau humaine a la capacité de transformer le rétinol d'abord en rétinaldéhyde, un métabolite intermédiaire, puis en acide rétinoïque.

Le rétinol topique possède de remarquables propriétés anti-âge. A une concentration de 0,4 %, il permet d'augmenter l'épaisseur épidermique en stimulant l'expression de la protéine c-jun spécifique à l'épiderme permettant la prolifération des kératinocytes, et augmente aussi la vascularisation cutanée par la multiplication des cellules endothéliales dermiques permettant une meilleure oxygénation, nutrition et élimination des déchets au niveau de la peau. Il permet également d'augmenter l'expression du collagène de type I, de la fibronectine et de la tropoélastine dans la peau âgée. Le rétinol permet enfin d'augmenter le dépôt de collagène mature dans la peau âgée avec des faisceaux très denses et organisés de fibrilles de collagène donnant au derme un aspect plus lisse et aplati (277).

Cependant, le rétinol est assez peu utilisé tel quel en cosmétique du fait de sa grande instabilité à l'oxydation et à la lumière. Il nécessite une formulation lui permettant d'être protégé

de ces inconvénients. Il est aussi moyennement toléré lors de l'application : irritations, picotements, rougeurs...

De plus, pour les kératinocytes de la peau âgée, le passage du rétinol en rétinaldéhyde peut être une étape limitante. L'utilisation directe dans les cosmétiques du rétinaldéhyde, qui possède une très bonne tolérance cutanée, est donc intéressante pour les peaux vieilles qui restent capable de transformer le rétinaldéhyde en vitamine A acide (273,277).

4.3. Les alpha-hydroxy acides

Les alpha-hydroxy acides (AHA) sont représentés majoritairement par l'acide glycolique, l'acide malique, l'acide citrique, l'acide tartrique et l'acide lactique. Ce sont des agents de desquamation, mais ils sont aussi dotés d'un pouvoir stimulant cellulaire.

Il a été démontré que les AHA permettent d'augmenter l'épaisseur de l'épiderme et la quantité de glycosaminoglycanes dans la peau endommagée par le soleil. Ils augmentent la synthèse de collagène par les fibroblastes. Les acides lactique et glycolique stimulent l'activité des fibroblastes en générant de l'adénosine triphosphate (ATP) nécessaire à la synthèse du collagène. Il a été démontré également que l'acide citrique augmente l'apoptose des kératinocytes par activation des récepteurs de mort cellulaire et permettrait ainsi d'accroître le renouvellement cellulaire. L'acide malique et l'acide lactique permettent aussi l'induction de l'apoptose des kératinocytes notamment par un stress du réticulum endoplasmique et par des voies de signalisation dépendantes des mitochondries pour l'acide malique et par d'autres voies pour l'acide lactique (273,278).

Cependant, des études ont suggéré que l'utilisation d'AHA peut augmenter la sensibilité de la peau aux rayons UV. En effet, une concentration d'1 % en AHA peut modifier le pH de trois couches externes de la peau, alors qu'une concentration de 10 % peut en affecter dix à vingt. La pratique de peelings avec notamment l'utilisation d'acide glycolique à des concentrations supérieures à 20 % peut provoquer des dommages cutanés par les UV avec une augmentation du niveau de ROS dans la peau. L'acide glycolique peut être un « ami » pour la peau à de faibles de concentration, mais il peut devenir un « ennemi » à de fortes concentrations en perturbant la cohésion des cornéocytes de la barrière cutanée et en se révélant irritant (278).

Les AHA possèdent d'autres effets comme un effet dépigmentant avec une répartition plus homogène de la mélanine, un effet antioxydant, et ils augmenteraient le taux de céramides épidermiques (273).

La concentration des AHA utilisée dans les cosmétiques détermine l'effet obtenu : ils seront plutôt hydratants à faible concentration (< 2 %), ils auront une action exfoliante douce entre 2 et 5 %, et à forte concentration (> 5 %) les actions seront plutôt kératolytiques et dépigmentantes (273).

4.4. Les peptides

L'utilisation de peptides dans les produits cosmétiques part de la recherche sur la cicatrisation des plaies. En effet, pour permettre la cicatrisation d'une lésion et le remplacement par de nouveaux tissus, des enzymes protéolytiques et glycolytiques doivent fragmenter les macromolécules du tissu lésé (collagène, fibronectine, élastine, glycosaminoglycanes...) en petits peptides pour les éliminer. Ces peptides libérés servent de « messagers » en stimulant les fibroblastes pour permettre la régénération de la matrice extracellulaire (279).

Ces peptides peuvent être obtenus par l'hydrolyse de protéines de riz, de lupin, de soja... Mais le greffage de palmitoyl sur le peptide permet d'accroître sa pénétration trans-épidermique et son efficacité sur la production de collagène. Le Biopeptide CL[®] (ou palmitoyl tripeptide-1, ou encore palmitoyl oligopeptide) par le laboratoire Sederma peut notamment être cité. Il s'agit d'un peptide synthétique de séquence palmitoyl-Gly-His-Lys ayant une activité « retinoid acid like », sans effet irritant ni desséchant. Le Collagen Potentiating peptide (ou CPP) est un peptide synthétique qui stimule la synthèse de collagène I et III par les fibroblastes. Enfin, le Biopeptide EL[®] par Sederma est un palmitoyl valine-glycine-valine-alanine-proline-glycine synthétique stimulant spécifiquement la synthèse d'élastine (184,280).

Le Matrixyl[®] ou palmitoyl pentapeptide-3 par Sederma est un peptide de type matrikine qui reproduit l'enchaînement d'acides aminés de la partie terminale du collagène de type I : palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser. Il stimule les fibroblastes, augmentant ainsi la production de collagène, d'élastine, des fibronectines et des glycosaminoglycanes pour reconstruire la matrice extracellulaire (273,279).

4.5. Le bakuchiol

Le bakuchiol est un méroterpène, c'est-à-dire un composé chimique à structure terpénoïde partielle, présent abondamment dans les graines et les feuilles de *Psoralea corylifolia*.

Les graines sont également riches en psoralène, photosensibilisant, il convient donc d'utiliser le bakuchiol isolé. Le bakuchiol a une activité similaire au rétinol sur la peau, alors que les

structures de ces deux molécules sont différentes (voir figure 49). Le bakuchiol peut être trouvé dans les cosmétiques également sous l'appellation syténol®.

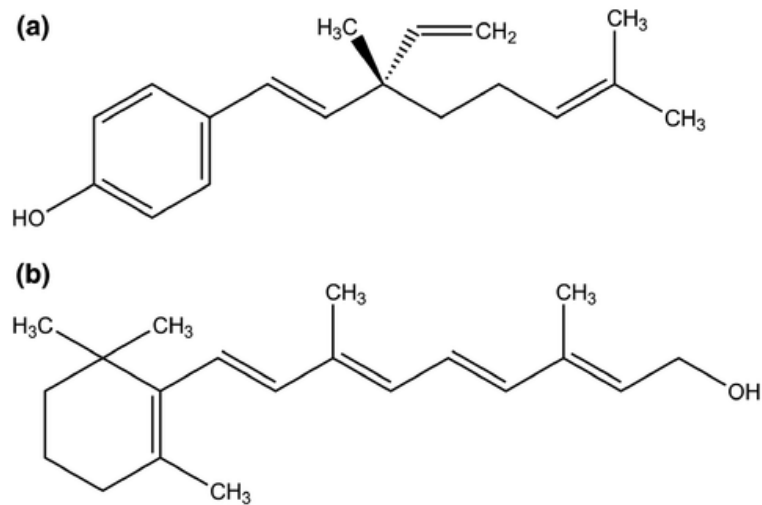


Figure 49 : Structure chimique du bakuchiol (a) et du rétinol (b) (281)

Une étude a comparé l'efficacité d'une crème au rétinol à 0,5 % une fois par jour le soir sur 23 personnes et d'une crème au bakuchiol à 0,5 % à raison de deux applications par jour sur 21 personnes pendant 12 semaines. Cette différence de fréquence d'application s'explique par le respect des précautions d'usage habituelles des cosmétiques contenant du rétinol qui est photosensibilisant et irritant. Avec une application biquotidienne de bakuchiol, l'étude permet de rendre encore plus évidente la différence de tolérance cutanée entre le rétinol et le bakuchiol. Les rides et l'hyperpigmentation ont été étudiées par photographie faciale. Les rides ont été significativement réduites dans les deux groupes d'environ 20 %, sans différence significative entre les deux. L'intensité de l'hyperpigmentation a également été réduite pour 59 % des personnes du groupe traité au bakuchiol contre 44 % dans le groupe traité au rétinol sans différence significative dans l'analyse du visage entre les deux groupes. Le bakuchiol a été mieux toléré que le rétinol, il n'induit pas de brûlures ni de picotements contrairement au rétinol, simplement quelques rougeurs ont été observées (281).

Le bakuchiol semble être un analogue fonctionnel du rétinol car ces deux molécules induisent une expression génique similaire dans la peau humaine et le bakuchiol permettrait comme le rétinol de stimuler la production des protéines de la matrice extracellulaire. Mais le bakuchiol induirait également ses propres processus anti-âges notamment par des processus antioxydants. Il active un facteur de transcription nucléaire impliqué dans la résistance cellulaire au stress oxydant. Il permettrait également de piéger les radicaux libres et jouerait un rôle non négligeable dans la prévention de la peroxydation lipidique mitochondriale. Enfin,

le bakuchiol permet de réduire l'intensité des taches d'hyperpigmentation en bloquant l'activation de l'hormone stimulant les mélanocytes et en inhibant la tyrosinase. Les auteurs précisent néanmoins que ces résultats sont à démontrer sur un plus grand nombre de personnes et sur de plus longues périodes, et la production de collagène par le bakuchiol reste à évaluer par d'autres études (281).

4.6. Le miel

Le miel est composé d'un mélange complexe de sucres, d'eau, et de petites quantités d'autres composés tels que des protéines et des acides aminés, des polyphénols, des vitamines (282).

Une récente étude de 2019 a étudié les effets potentiels du miel d'abeilles sans dard *in vitro* sur l'expression des gènes de la matrice extracellulaire de fibroblastes humains. Une augmentation significative de la viabilité des fibroblastes humains après incubation pendant 72 h avec du miel à 0,02 % a été observée, et cette étude suggère que le miel permet de réguler l'expression génique des MMP-1. Cette étude suggère aussi qu'il augmente l'expression des gènes du collagène de type I dans les fibroblastes sénescents et possède en plus des propriétés antioxydantes contribuant à sa lutte contre le vieillissement cutané dues à la présence de polyphénols dont la composition dépend des ressources botaniques. Le miel produit par l'espèce *Heterotrigona itama* possède une activité antioxydante plus puissante que le miel produit par les abeilles occidentales *Apis mellifera*. Les auteurs suggèrent que le miel composé d'acide phénolique tel que l'acide protocatéchique produit par les abeilles sans dard permet d'améliorer la prolifération cellulaire et le sucre contenu permet également la bonne croissance et prolifération des cellules. L'acide ascorbique présent dans le miel permettrait d'expliquer en partie la stimulation de la synthèse de collagène de type I dans les fibroblastes et les hauts niveaux d'antioxydants seraient capables de réguler l'expression des MMP-1 (282).

5. Tenseurs et raffermissants

Les macromolécules biologiques utilisées comme filmogènes hydrophiles vus précédemment (Partie IV. 2.3. Les agents filmogènes hydrophiles) ont d'excellentes propriétés hydratantes, mais ont aussi des effets raffermissants et tenseurs sur la peau par leurs propriétés filmogènes et de rétention d'eau.

Il s'agit essentiellement de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire (1000 à 1400 kDa) qui peut retenir jusqu'à 1000 fois son poids en eau, et l'acide hyaluronique de faible poids

moléculaire permet de repulper la peau de l'intérieur et stimule aussi la production d'acide hyaluronique naturelle, le collagène natif de type I et l'élastine peu hydrolysée qui ont un pouvoir tenseur du fait de leur haut poids moléculaire et leur capacité d'adsorption de la surface protéique sur la surface de la peau. Le chitosane qui a une structure non protéique mais a une capacité filmogène proche de celle de l'acide hyaluronique est aussi utilisé.

6. Formulations galéniques et conditionnement : comment allier les nouvelles attentes des consommateurs avec les contraintes liées aux principes actifs ?

Dans cette partie, les attentes des consommateurs envers les cosmétiques contre la peau sèche ou les signes du vieillissement cutané seront présentées, ainsi que les réponses proposées par les laboratoires en termes de formes galéniques et de conditionnement.

6.1. Galénique et attentes des consommateurs

6.1.1. « Je veux un soin qui ne colle pas à la peau et qui me permette de me rhabiller rapidement »

Une émulsion est constituée de 2 phases liquides non miscibles entre elles (une phase hydrophile et une phase lipophile) dont l'une est la phase dispersante et l'autre, dispersée dans la phase dispersante sous forme de gouttelettes est appelée phase dispersée. Les émulsions nécessitent la présence d'émulsifiant dont le caractère amphiphile permet le mélange plus ou moins stable des 2 phases. Deux types d'émulsions sont distinguées : les émulsions H/E ou « huile dans eau » lorsque la phase dispersante est la phase hydrophile, et les émulsions E/H ou « eau dans huile » lorsque la phase dispersante est la phase lipophile (283).

Les émulsions « eau dans silicone » dont la phase lipophile est constituée exclusivement de silicones, permettent de s'affranchir du caractère gras et collant des autres composés lipophiles car les huiles siliconées ont la propriété d'être à la fois douce et au toucher non gras. Cependant, certains silicones sont occlusifs et peuvent être comédogènes. De plus, les silicones ont plutôt mauvaise cote auprès des consommateurs qui recherchent de plus en plus des formules « sans silicone » (51).

Un tout nouveau procédé a été mis au point pour éviter l'utilisation de silicones avec de très faibles quantités d'émulsifiant (jusqu'à 2 % du poids total) voire même sans émulsifiant : l'hydrodispersion de cire.

Les hydrodispersions sont des dispersions d'une phase lipidique interne liquide, semi-solide ou solide dans une phase aqueuse externe qui contrairement aux émulsions, sont stables avec une très faible quantité d'émulsionnants synthétiques ou sans émulsionnant synthétiques. Dans le cas des hydrodispersions dont la phase lipidique est liquide, la stabilité est assurée par une phase aqueuse sous forme de gel à l'aide d'épaississants comme les homopolymères ou copolymères d'acide acrylique et gélifiants, dans laquelle les gouttelettes lipidiques sont en suspension de manière stable. Mais les formulations gel présentent l'inconvénient d'être sensibles au sel, notamment lorsqu'elles sont appliquées au contact de la peau et les phases ont tendance à se séparer lorsque la teneur en lipides dépasse 4 % du poids total.

Des hydrodispersions formulées avec des cires ayant un profil sensoriel agréable et léger et qui restent stables même au contact de la peau ont alors été mises au point et brevetées. Il a été trouvé que la formulation doit avoir au moins un composant de cire de point de fusion < 30°C et la formulation entière a au moins une plage de fusion entre 5 et 30°C. Des triglycérides, des cires naturelles ou synthétiques, des acides gras, ou des esters d'alcools gras et d'acides gras par exemple peuvent être utilisés comme composants cireux. Les hydrodispersions de cire peuvent contenir des huiles en plus des cires, dans une proportion allant jusqu'à 10 % du poids total de la préparation (284).

6.1.2. « Je préfère la crème solaire en spray »

Les émulsions en spray sont souvent plébiscitées par les consommateurs pour leur praticité, notamment pour les produits solaires. Cependant, ce type d'émulsion n'est pas simple à formuler, l'émulsion doit être très fluide et très stable pour résister aux cisaillements à la sortie de la buse du spray. Pour un spray de protection solaire, il est important que le jet ne soit pas unidirectionnel, mais plutôt à diffusion large, et la formule ne doit pas couler sur la peau après application pour assurer une protection homogène. Cependant, la fluidité d'une telle formule peut amener le consommateur à ne pas bien respecter les recommandations d'usage en termes de quantité de produit appliqué. Il est par exemple recommandé d'appliquer 6 pulvérisations pour un avant-bras pour une protection optimale. Le profil sensoriel doit également être agréable, avec un toucher non gras et non collant (51,285).

Par exemple, le polymère Novethix™ L-10 (nom INCI : Acrylates/Beheneth-25 Methacrylate crosspolymer) permet une fluidification de la formule sous la contrainte, une diffusion large mais une reprise rapide en viscosité. L'ajout d'un polymère co-stabilisant comme le Carbopol® aqua SF-1 OS (nom INCI : Acrylates copolymer) permet de maintenir une faible viscosité en présence d'électrolytes. Les filtres UV doivent être parfaitement solubilisés sans toucher gras :

ceci peut être facilité par certains excipients comme par exemple le cetyl ethylhexanoate, qui a aussi un rôle émoullissant (285).

6.1.3. Les microémulsions

Les microémulsions, contrairement aux émulsions, sont composées de gouttelettes très petites (10 à 200 nm) leur conférant un aspect transparent et sont généralement moins visqueuses. Il peut s'agir de systèmes très complexes triphasiques où la microémulsion est en équilibre dans une phase aqueuse ou huileuse. Les textures fluides et transparentes sont souvent associées à la pureté pour le consommateur ce qui rend leur emploi de plus en plus fréquent en cosmétique. Cependant, la formulation de microémulsions nécessite l'utilisation d'une grande quantité de tensio-actifs du fait de plus grandes surfaces de contact, leur coût est ainsi plus élevé et la présence d'une grande quantité de tensio-actifs peut s'avérer irritant pour la peau (51).

6.1.4. Les émulsions sans tensio-actifs

Des émulsions sans tensio-actifs ont été mises au point par une technologie brevetée pour augmenter considérablement la tolérance cutanée de ces émulsions comme les bi-gels. Le procédé de formulation des bi-gels consiste à gélifier la phase aqueuse dans laquelle se trouvent emprisonnées des microgouttelettes de phase lipophile également gélifiée. L'ajout d'un système « Emulfree® CBG » (nom INCI : Isostearyl alcohol, butylène glycol cocoate, ethylcellulose) de nature lipidique constitué d'un polymère de cellulose dispersé dans des émoullissants permet de stabiliser le bi-gel sans tensio-actif. L'éthylcellulose présente à l'interface H/E stabilise les gouttelettes dispersées par répulsion stérique (286).

Les émulsions de Pickering quant à elles utilisent des particules solides ancrées à l'interface H/E pour stabiliser les deux liquides non miscibles par un phénomène d'adsorption. Ces émulsions peuvent être stabilisées par des particules bio-sourcées comme par exemple des grains d'amidon, des nanocristaux de chitine, ou la cellulose (51,287).

6.1.5. La microencapsulation des principes actifs

La microencapsulation consiste à préparer des microparticules généralement sphériques ou ovoïdales individualisées, de 1 µm à 1 mm, et dont la matière active est enrobée d'un matériau polymère. Deux types de microparticules se distinguent par leur microstructure (voir figure 50) : la microcapsule, particule sphérique de type cœur-membrane où le cœur contient la

substance active et est recouvert d'une membrane polymère ; et la microsphère, de structure de type matriciel, constituée d'une matrice polymère dans laquelle est dispersée la matière active à l'état moléculaire ou particulaire. Plusieurs procédés différents (mécanique, chimique ou physico-chimique) permettent de préparer des microcapsules ou microsphères. Ils sont choisis en fonction de leur coût de production, de la nature de l'actif et des propriétés recherchées pour les microparticules et du taux de rendement de l'encapsulation (288).

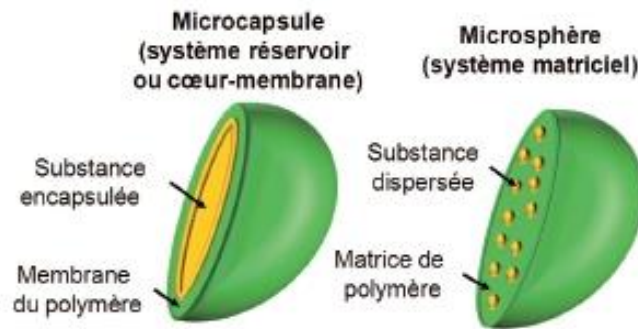


Figure 50 : Schéma d'une microcapsule et d'une microsphère (288)

La microencapsulation en cosmétique présente plusieurs intérêts. Elle permet de protéger les actifs sensibles à des agressions du milieu extérieur notamment de l'oxydation et de l'humidité comme par exemple la vitamine C. Elle permet aussi d'associer dans une même formule des actifs de solubilité différente : la vitamine C qui est hydrophile et la vitamine E lipophile peuvent ainsi être associées dans un même soin. Il est également possible grâce à la microencapsulation de développer des soins dont la libération des actifs est contrôlée et prolongée, soit par diffusion passive de l'actif à travers la paroi, soit par dégradation ou dissolution lente et progressive de la couche polymère qui devient poreuse permettant la diffusion des actifs à travers la paroi. Par exemple, le laboratoire SVR a développé un soin « ampoule lift A » dans lequel du rétinol pur concentré à 0,1 % est associé à du rétinol pur encapsulé à 0,2 % par des liposomes à la membrane phospholipidique semblable à celle de la peau pour assurer une libération en continu du rétinol dans les cellules de l'épiderme (288,289).

6.2. Conditionnements et attentes des consommateurs

6.2.1. Ecologie

Pour de plus en plus de consommateurs, l'impact écologique est un facteur qui oriente leur choix en matière de cosmétique.

Certains laboratoires essaient de minimiser au maximum leur empreinte carbone. Les conditionnements en verre semblent être aux premiers abords plus écologiques que les conditionnements plastiques car recyclables entièrement et à l'infini, mais le verre est très énergivore pour sa production, son recyclage et son transport avec un dégagement CO₂ important.

Avène a développé un programme éco-responsable pour la production de ses cosmétiques qui comprend notamment la réduction du grammage des flacons plastiques de leur gamme « Soins Essentiels », la réduction de la consommation d'énergie lors de la fabrication des produits permettant de diminuer la production de CO₂, la provenance de toute la consommation électrique à partir de sources d'énergies renouvelables sans émission de CO₂ directe, et l'incitation au recyclage des conditionnements des produits de la marque (290).

La proposition de recharges dont le conditionnement plastique est moins conséquent que le conditionnement du produit cosmétique primaire permet de réduire les déchets plastiques. Le groupe L'Oréal s'est également engagé dans un programme de réduction des déchets plastiques, d'autant plus que le plastique représente près de 60 % des matériaux utilisés pour la production de ses emballages et qu'environ 50 % de l'empreinte environnementale de leurs produits est due à l'emballage. D'ici 2025, le groupe L'Oréal prévoit, en amont, que 50 % de leur plastique acheté soit d'origine renouvelable ou bio-sourcée, et en aval, que 100 % de leurs emballages plastiques soient rechargeables, réutilisables ou recyclables. Par ailleurs, le groupe travaille sur la production du premier tube cosmétique à base de carton (291).

La cosmétique solide est en plein essor, dont le but est de se tourner vers un mode de consommation « zéro déchet » en s'affranchissant totalement du conditionnement. Le produit cosmétique se présente sous la forme d'une émulsion sèche contenant uniquement la phase lipophile et les émulsionnants, qu'il suffit de mettre en contact avec de l'eau au moment de l'utilisation. Cette forme de cosmétiques se développe pour le moment principalement pour les shampoings, dentifrices, déodorants, nettoyants visage mais encore peu pour les produits de soins pour la peau. Cela peut être une voie en développement pour le futur... (292).

6.2.2. Praticité et réduction des conservateurs

6.2.2.1. *Système « Airless »*

Les flacons pompe sont généralement plus appréciés car plus pratiques, surtout pour l'application de produit sur le corps et les consommateurs sont toujours plus en recherche de formules « sans conservateur ». Dans un flacon pompe classique, chaque action sur la pompe fait entrer de l'air extérieur dans le flacon et se retrouve en contact avec la formule. Ce système

ne peut garantir la stabilité de la formule sans l'ajout souvent d'un grand nombre de conservateurs. La technologie « Airless » consiste à ne pas faire entrer d'air dans le produit lorsque la pompe est actionnée et permet ainsi de limiter l'emploi de conservateurs. Il existe plusieurs types de systèmes « Airless » : le système avec piston permet de faire remonter le piston présent dans le flacon avec la dépression créée à chaque relâchement de la pompe ; le système de poches ou de flacons qui se rétractent sur eux-mêmes à chaque relâchement de la pompe. Toutefois, un volume mort de produit peut exister dans le tête du doseur « Airless » et l'emploi d'un minimum de conservateurs est tout de même requise (293,294).

6.2.2.2. *La cosmétique stérile*

Avène a développé une gamme de cosmétiques stériles totalement exempte de conservateur, avec peu d'ingrédients, formulée pour les peaux les plus sensibles. La formule est d'abord stérilisée, et le conditionnement est fabriqué avec un système particulier « D.E.F.I. » (Dispositif Exclusif Formule Intacte) qui garantit la stérilité du produit pendant toute sa durée d'utilisation. Ce système est constitué de deux parties : la capsule à la fermeture, et la partie souple du tube spécialement fabriquée pour s'imbriquer à la capsule et assurer une étanchéité parfaite : la jupe. La capsule est constituée d'une membrane souple qui se soulève à chaque pression pour faire sortir le produit, et revient en place lorsque la pression est relâchée. Le capot qui se referme sur la capsule est ajusté de manière à ne pas laisser d'espace libre entre les deux (294).

6.3. Conditionnements et contraintes des principes actifs

6.3.1. Les contraintes de la vitamine C

La vitamine C n'est pas stable dans le temps, car elle est sensible à l'oxydation, à la lumière et à la chaleur. Vichy a ainsi développé des « ampoules anti-âge Liftactiv Peptide-c » qui sont des ampoules unidoses teintées contenant 10 % de vitamine C pure. Les doses unitaires ouvertes uniquement juste avant l'application permettent d'éviter l'oxydation de la vitamine C, et l'utilisation d'ampoules teintées limite la dégradation de la vitamine C à la lumière (295).

SVR a contourné l'obstacle de l'instabilité de la vitamine C pure en introduisant dans son ampoule Anti-ox [C] un dérivé stabilisé de la vitamine C : l'acide ascorbique éthylé (AAE) (nom INCI : 3-O-Ethyl ascorbic acid). L'AAE est plus stable thermiquement que l'acide ascorbique, il est également plus stable en solution aqueuse et son activité antioxydante plus prolongée que l'acide ascorbique. L'ampoule est également teintée pour augmenter la stabilité à la lumière. Ainsi, SVR revendique une durée de conservation de son ampoule de 9 mois après son ouverture (296,297).

6.3.2. Interactions contenant-contenu

Les interactions contenant-contenu sont des échanges physico-chimiques pouvant survenir lorsque la formule est en contact avec le conditionnement. Elles peuvent être de plusieurs types : l'adsorption (lorsque des molécules de la formule se déposent en surface du conditionnement), l'absorption (lorsque des molécules de la formule sont absorbées dans le matériau du conditionnement), la perméation (lorsque les matériaux du conditionnement permettent des échanges entre la formule et l'intérieur du fait de leur porosité), et le relargage (lorsque des molécules présentes dans le conditionnement sont retrouvées dans la formule). Ces interactions peuvent se produire à tout moment de la fabrication, surtout si des températures élevées sont utilisées, pendant le stockage du produit, ou lors de l'utilisation par le consommateur. Différents facteurs entrent en jeu comme la composition chimique des matériaux du conditionnement et leurs propriétés physiques (étanchéité...), la composition chimique de la formule, les conditions de remplissage et de stockage, les conditions d'usage, etc. Ces interactions peuvent altérer la qualité, l'efficacité, l'innocuité du produit cosmétique, mais aussi l'intégrité de l'emballage et ainsi modifier la couleur, l'odeur, la texture, la conservation de la formule.

Le règlement cosmétique prévoit dans son Article 3 que « le produit cosmétique doit être sûr pour la santé humaine quand il est utilisé en conditions normales ou raisonnablement prévisibles ». L'Article 17 ajoute que « la présence non intentionnelle d'une petite quantité d'une substance interdite, provenant d'impuretés issues d'ingrédients naturels ou synthétiques, du processus de fabrication, du stockage, de la migration de l'emballage, qui est techniquement inévitable dans de bonnes pratiques de fabrication, est permise à condition qu'elle soit conforme à l'article 3 ». Dans l'Annexe I, Partie A, le point 4 (Impuretés, traces, informations concernant le matériau d'emballage) impose que le rapport de sécurité du produit cosmétique doit contenir des informations sur la pureté des substances et des mélanges. Il est exigé qu'en cas de présence de substances interdites sous forme de traces, des éléments prouvant qu'elles sont techniquement inévitables doivent être fournis. Il est également obligatoire de fournir les caractéristiques pertinentes du matériau d'emballage, notamment sa pureté et sa stabilité (254,298).

CONCLUSION

Le vieillissement cutané est un phénomène inévitable. Le vieillissement cutané intrinsèque est « génétiquement programmé » puisqu'il est le résultat du vieillissement normal de nos cellules et de leurs systèmes de réparation. Cependant, ce travail met en avant les principaux facteurs externes accélérant le vieillissement cutané, que l'on appelle vieillissement cutané extrinsèque : en premier lieu les UV, mais aussi la pollution, le tabac, le stress, la sédentarité, l'alimentation... et depuis peu des soupçons sont portés sur la lumière bleue. Le pharmacien a une place importante dans le conseil permettant d'éviter au maximum ces facteurs notamment dans la protection solaire, la réduction du sucre et des AGE dans l'alimentation, l'incitation à la pratique d'une activité sportive, l'arrêt du tabac...

De nombreux cosmétiques existent pour lutter contre les signes de l'âge et il est certain que l'association de cosmétiques et d'une hygiène de vie correcte est requise pour obtenir des résultats satisfaisants. Les fonctions des cosmétiques anti-âge sont principalement de lutter contre les facteurs externes accélérant le vieillissement cutané (anti-radicalaires, anti-glycation...), de stimuler la synthèse cellulaire des composants responsables du volume et de l'élasticité de la peau comme le collagène, l'élastine, le glycosaminoglycane..., et d'apporter une hydratation quotidienne permettant de conserver la souplesse de la peau, de la repulper en profondeur grâce à l'acide hyaluronique de bas poids moléculaire par exemple.

L'hydratation de la peau est une notion essentielle et ce, à tout âge. Les peaux sèches ont tendance à vieillir plus vite car leur film hydrolipidique est altéré, ne permettant plus de protéger pleinement la peau des agressions extérieures. Que l'origine de la xérose soit physiologique ou pathologique, les cosmétiques hydratants ont toute leur place. La formulation d'un cosmétique hydratant repose sur plusieurs stratégies pouvant s'associer entre elles : adoucir et amollir la peau grâce aux émoullissants, absorber l'eau extérieure pour l'apporter à la peau grâce aux humectants, former un film hydratant sur la peau grâce aux agents filmogènes hydrophiles, empêcher l'évaporation de l'eau de la peau vers l'extérieur avec les agents filmogènes hydrophobes.

Les enjeux écologiques sont de plus en plus au cœur des préoccupations des laboratoires pour la fabrication des cosmétiques. Fabriquer des conditionnements plus respectueux de la planète, donc biodégradables et peu coûteux en énergie est un véritable défi auxquels tentent de répondre les laboratoires. Les consommateurs sont également très sensibles à cette notion d'écologie, de « zéro déchet » avec l'essor de la cosmétique solide qui ne cesse de s'accroître...

BIBLIOGRAPHIE

1. DERMATO-INFO C de rédaction S. Site grand public de la Société Française de Dermatologie [Internet]. 2018 [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: http://dermato-info.fr/article/Un_organe_multifonction
2. MELISSOPOULOS A, LEVACHER C. La peau - structure et physiologie. 2^e éd. Tec & Doc Lavoisier; 2012.
3. THEMES UFO. Anatomie – Physiologie | Medicine Key [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/18-anatomie-physiologie/>
4. DEMARCHEZ M. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
5. EUCERIN : À propos de la peau | Structure et fonction de la peau : une introduction. [Internet]. [cité 30 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.eucerin.fr/a-propos-de-la-peau/principes-de-base/structure-et-fonction-de-la-peau>
6. BOUSQUET O, COULOMBE PA. Les kératines : un autre regard sur la biologie de la peau. *Med Sci (Paris)*. 1 janv 2002;18(1):45-54.
7. DRENO B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. 2009 [cité 30 juill 2017]. p. 247-51. (S6; vol. 136). Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/232246>
8. DOUTRE M-S. Le système immunitaire cutané. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. 2009 [cité 17 sept 2017]. p. 257-62. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/232248>
9. FMPMC-PS (Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie) -. Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
10. MOREL P. La dermatologie du généraliste. Springer Science & Business Media; 2001. 258 p.
11. DEMARCHEZ M. Couche cornée / stratum corneum [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot113>
12. ROSS C, ALSTON M, R. BICKENBACH J, AYKIN-BURNS N. Oxygen tension changes the rate of migration of human skin keratinocytes in an age-related manner. *Exp Dermatol*. janv 2011;58-63.
13. COSMETICOFFICINE. L'épiderme : structure, physiologie et fonctions [Internet]. Cosmeticofficine. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/>
14. DUPIN N. Mon amie la peau. JC Lattès; 2018. 389 p.

15. DEMARCHEZ M. Le mélanocyte et la pigmentation [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>
16. KOHLER C. Téguments externes ou appareil tégumentaire [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie11/site/html/1_3.html
17. BARBAUD A, WATON J. Actualités en Dermato-Allergologie, Nancy 2016 : 37e cours d'actualisation. John Libbey Eurotext; 2016. 353 p.
18. SIMON M, REYNIER M. L'épiderme, une barrière sur tous les fronts [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2016 [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84>
19. CFA Pharmacie Toulouse. Flore cutanée et film hydrolipidique [Internet]. CQP cosmétique et dermatologie. 2012 [cité 30 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.cfapharmatoulouse.fr/CQPDERMO/COURS/21Florecutaneeetfilmhydrolipidique.pdf>
20. VICHY. Le derme [Internet]. <http://www.vichy.fr>. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.vichy.fr/site/pages/CMPPPage.aspx?CMPMode=1&CMPWordId=379>
21. VICHY. Derme profond ou réticulaire [Internet]. <http://www.vichy.fr>. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.vichy.fr/site/pages/CMPPPage.aspx?CMPMode=1&CMPWordId=377>
22. DEMARCHEZ M. Le derme [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2011 [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>
23. NICOLAS J-F, MICHALAKI H, PEYRON E, MACHADO P. Pathologie acquise de la jonction dermo-épidermique. médecine/sciences. avr 1993;9(4):376-86.
24. DEMARCHEZ M. La jonction dermo-épidermique [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>
25. VICHY. Jonction dermo-épidermique ou lame basale [Internet]. <http://www.vichy.fr>. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.vichy.fr/site/pages/CMPPPage.aspx?CMPMode=1&CMPWordId=389>
26. DEMARCHEZ M. Le tissu adipeux [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2013 [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article28>
27. DEMARCHEZ M. La microcirculation cutanée [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2011 [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article29>
28. ENCYCLOPAEDIA UNIVERSALIS. La micro-circulation cutanée [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/peau/>

29. DEMARCHEZ M. Le système nerveux cutané [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article30>
30. ENCYCLOPAEDIA UNIVERSALIS. L'innervation cutanée [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/peau/6-l-innervation-cutanee/>
31. CEDEF (Collège des enseignants en dermatologie de France). Structure des annexes cutanées. In: Annales de dermatologie et de vénéréologie [Internet]. 2005 [cité 3 août 2017]. p. 33-46. Disponible sur: <http://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/4-structureannexes.pdf>
32. VICHY. Glande sudoripare apocrine [Internet]. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.vichy.fr/site/pages/CMPPage.aspx?CMPMode=1&CMPWordId=387>
33. VICHY. Glande sudoripare eccrine [Internet]. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.vichy.fr/site/pages/CMPPage.aspx?CMPMode=1&CMPWordId=386>
34. VICHY. Follicule pilo-sébacé [Internet]. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.vichy.fr/site/pages/CMPPage.aspx?CMPMode=1&CMPWordId=383>
35. DEMARCHEZ M. Les annexes épidermiques [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article48>
36. DUCRAY. Qu'est ce qu'un cheveu ? [Internet]. 2015 [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ducray.com/fr-fr/cheveux-normaux-et-delicats/quest-ce-quun-cheveu>
37. PROST-SQUARCIONI C. Histologie de la peau et des follicules pileux. médecine/sciences. févr 2006;22(2):131-7.
38. CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique). Morphologie de l'ongle [Internet]. Dossier SagaScience - Chimie et Beauté. [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/cheveux/ongles.html>
39. Troubles des phanères. /data/revues/01519638/v142sS2/S0151963815001659/ [Internet]. 23 mai 2015 [cité 24 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/978593>
40. MOKNI M, ABDELHAK S. Flore cutanée, microbiote et microbiome. In: Dermatologie infectieuse [Internet]. Elsevier Masson; 2014. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/media/pdf/feuillestage/9/7/8/2/2/9/4/7/9782294732843.pdf>
41. CEDEF (Collège des enseignants en dermatologie de France). Flore cutanée. In: Annales de dermatologie et de vénéréologie [Internet]. 2005 [cité 29 oct 2018]. p. 53. Disponible sur: <http://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/8-flore.pdf>
42. EUCERIN : À propos de la peau | Types et états de santé de peaux [Internet]. [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.eucerin.fr/a-propos-de-la-peau/principes-de-base/types-de-peaux>
43. BIODERMA. Peau sensible à intolérante [Internet]. BIODERMA France. [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/fr/votre-peau/peau-sensible-intolerante>

44. LEDRENEY-GROSJEAN L. La peau sèche. In: Le conseil dermocosmétique à l'officine. Le Moniteur des pharmacies. 2018. (PRO-OFFICINA).
45. KONE A. Cinétique de l'hydratation cutanée après l'application de produits naturels [Internet] [Thèse de docteur en pharmacie]. Mohammed V-Rabat; 2010 [cité 4 oct 2019]. Disponible sur:
<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/5240/P0572010.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
46. ADDIACTIVE. Mesurer l'hydratation [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur:
<https://www.addiactive.com/peau/mesurer-lhydratation>
47. HOMBURG R, GUDI A, SHAH A, LAYTON A. A novel method to demonstrate that pregnant women with polycystic ovary syndrome hyper-expose their fetus to androgens as a possible stepping stone for the developmental theory of PCOS. A pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 1 déc 2017;15.
48. COSDERMA LABORATOIRE. Patch Sebutape® [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://cosderma.com/lequipement-de-cosderma/patch-sebutape.html>
49. YOUN SW, KIM S, HWANG I, PARK K. Evaluation of facial skin type by sebum secretion: Discrepancies between subjective descriptions and sebum secretion. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*. 1 sept 2002;8:168-72.
50. PIERRE FABRE LABORATOIRES. Mesure de l'indice lipidique [Internet]. [cité 12 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.recherche-pierre-fabre.com/include/pdf/46.pdf>
51. LEFRANCOIS M. Le développement d'un produit dermo-cosmétique chez le jeune enfant : enjeux industriels et officinaux [Internet] [Thèse de docteur en pharmacie]. [Rouen]: Faculté de pharmacie; 2015 [cité 31 janv 2020]. Disponible sur:
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01171784/document>
52. MONADERM. MoistureMap MM100 [Internet]. [cité 5 oct 2019]. Disponible sur:
<http://monaderm.com/produit/moisturemap-mm100/>
53. LEVEQUE JI, XHAUFLAIRE-UHODA E, PIERARD GE. Skin capacitance imaging, a new technique for investigating the skin surface. *European journal of dermatology : EJD*. 2006;16(5):500-6.
54. FLACH CR, MOORE DJ. Infrared and Raman imaging spectroscopy of ex vivo skin. *International Journal of Cosmetic Science*. 2013;35(2):125-35.
55. LEROY M. La microspectroscopie vibrationnelle comme outil de caractérisation de la peau normale humaine et reconstruite. Application à la peau psoriasique [Thèse de Doctorat d'Université]. [Québec]: Laval; 2015.
56. PAUL C, MAUMUS-ROBERT S, MAZEREEUW-HAUTIER J, GUYEN CN, SAUDEZ X, SCHMITT AM. Prevalence and risk factors for xerosis in the elderly: a cross-sectional epidemiological study in primary care. *Dermatology (Basel)*. 2011;223(3):260-5.

57. EUCERIN. Peau sèche - Sécheresse cutanée liée à l'âge [Internet]. [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.eucerin.fr/votre-peau/peaux-seches/secheresse-cutanee-liee-a-lage>
58. DEMARCHEZ M. Le vieillissement cutané [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article65>
59. METEO FRANCE. Humidité [Internet]. [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.meteofrance.fr/prevoir-le-temps/observer-le-temps/parametres-observees/humidite>
60. BIODERMA. Hydraté pour l'hiver [Internet]. BIODERMA France. [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/fr/club-bioderma/les-rdv-thematiques/atoderm-hiver-peau-seche-irritee-deshydratee/conseils-astuces-hydratation>
61. ENGBRETSSEN KA, KEZIC S, RIETHMULLER C, FRANZ J, JAKASA I, Hedengran A, et al. Changes in filaggrin degradation products and corneocyte surface texture by season. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(5):1143-50.
62. SFD (Société Française de Dermatologie). Le soleil et la peau [Internet]. 2019 [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: http://dermato-info.fr/article/Le_soleil_et_la_peau
63. LEFEBVRE M-A, PHAM D-M, BOUSSOUIRA B, BERNARD D, CAMUS C, NGUYEN Q-L. Evaluation of the impact of urban pollution on the quality of skin: a multicentre study in Mexico. *Int J Cosmet Sci*. juin 2015;37(3):329-38.
64. LEFEBVRE M-A, PHAM D-M, BOUSSOUIRA B, QIU H, YE C, Long X, et al. Consequences of urban pollution upon skin status. A controlled study in Shanghai area. *Int J Cosmet Sci*. juin 2016;38(3):217-23.
65. UAE (Union françaises des professionnels du traitement de l'eau). Les effets de l'eau calcaire sur la peau [Internet]. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <https://uae.fr/le-traitement-de-leau-de-a-a-z/tout-sur-le-calcaire/effets-de-leau-calcaire-peau/>
66. BIVER DALLE C, HUMBERT P. Tabac et peau. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. 2010 [cité 27 janv 2019]. p. 568-72. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/264356>
67. EUCERIN. Peau sèche peau du corps rugueuse et craquelée : comment la traiter [Internet]. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.eucerin.fr/votre-peau/peaux-seches/peau-du-corps-rugueuse-et-craquelee>
68. LEVEN C. Rétinoïdes [Internet]. Pharmacomedicale.org. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/retinoides>
69. VIDAL. Isotrétinoïne [Internet]. Vidal.fr. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/1919/isotretinoine/>
70. VIDAL. Acitrétine [Internet]. Vidal.fr. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/4160/acitretine/>

71. VIDAL. Alitrétinoïne [Internet]. Vidal.fr. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/21904/alitretinoine/>
72. VIDAL. Bexarotène [Internet]. Vidal.fr. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/21873/bexarotene/>
73. VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. DOROSZ - Guide pratique des médicaments (36ème édition). Maloine. 2017.
74. BISWAL SG, MEHTA RD. Cutaneous Adverse Reactions of Chemotherapy in Cancer Patients: A Clinicoepidemiological Study. *Indian J Dermatol.* 2018;63(1):41-6.
75. GUILLOT B. Effets secondaires cutanés des thérapies ciblées (Département de dermatologie - CHU Montpellier) [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: http://www.oncolr.org/upload/3C/Effets_secondaires_3C_NL.pdf
76. AUFFRET N. Complications cutanées des chimiothérapies. *La Lettre du Cancérologue.* nov 2007;XVI(9):401-4.
77. MEKIC S, JACOBS LC, GUNN DA, MAYES AE, IKRAM MA, PARDO LM, et al. Prevalence and determinants for xerosis cutis in the middle-aged and elderly population: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 23 déc 2018;
78. SPARSA A. Eczéma craquelé. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. 2011 [cité 10 févr 2019]. p. 622-7. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/557127>
79. BACHELOT A, CHABBERT-BUFFET N, SALENAVE S, KERLAN V, GALAND-PORTIER M-B. Les traitements anti-androgènes. In: *Annales d'Endocrinologie* [Internet]. 2010 [cité 10 févr 2019]. p. e20-6. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/244217>
80. VAN ZUUREN E, FEDOROWICZ Z, CARTER B, PANDIS N. Traitements contre la pilosité indésirable de type masculin chez les femmes. *Cochrane* [Internet]. 28 avr 2015 [cité 10 févr 2019]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010334.pub2>
81. BENSALAH H, BELGNAOUI FZ, DOUIRA L, BERBICHE L, SENOUCI K, HASSAM B. Peau et ménopause. In: *Annales d'Endocrinologie* [Internet]. 2008 [cité 18 janv 2019]. p. 575-80. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/77228>
82. PICCARDI N, MANISSIER P. Nutrition and nutritional supplementation. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(5):271-4.
83. RYBOJAD M. Dermatologie et maladies de la nutrition [Internet]. Elsevier Masson, le blog. 2016 [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.blog-elsevier-masson.fr>
84. BOLOGNIA JL, DUNCAN KO, KO CJ, SCHAFFER JV. Dermatologie : l'essentiel. Elsevier Health Sciences; 2018. 1021 p.
85. J BROWN S, MCLEAN I. Eczema Genetics: Current State of knowledge and Future Goals. *Journal of Investigation Dermatology.* avr 2009;543-52.

86. NICOLAS JF, NOSBAUM A, BERARD F. Comprendre la dermatite atopique. févr 2012 [cité 18 janv 2019];(213). Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches_patientes/Comprendre_Dermatite_Atopique-Long.pdf
87. LANG C, KYPRIOTOU M, CHRISTEN-ZAECH S. Pathogenèse de la dermatite atopique. Revue Médicale Suisse. 2010;6:860-5.
88. SFD (Société Française de Dermatologie). La dermatite atopique [Internet]. 2019 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/article/la_dermatite_atopique
89. LEBRUN-VIGNES B, CHOSIDOW O. Dermocorticoïdes [Internet]. Elsevier Masson; 2011 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatologie/19.2_Corticoides_locaux.pdf
90. NICOLAS JF, NOSBAUM A. Traitement de la dermatite atopique - Service d'allergologie et immunologie clinique CH Lyon Sud [Internet]. 2018. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches_patientes/Fiche9.pdf
91. SFD (Société Française de Dermatologie). Les traitements par la lumière [Internet]. 2019 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/article/Les_traitements_par_la_lumiere
92. VIDAL. Dupixent (dupilumab) : premier traitement biologique systémique dans la dermatite atopique [Internet]. VIDAL. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23156/dupixent_dupilumab_premier_traitement_biologique_systemique_dans_la_dermatite_atopique/
93. BESSIS D, FRANCES C, GUILLOT B, GUILHOU J-J. Manifestations dermatologiques des maladies d'organes : Dermatologie et médecine. [Internet]. Vol. 4. Paris: Springer; 2012 [cité 22 févr 2019]. Disponible sur: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=566658>
94. J. LE COZ C. Signes cutanés des pathologies endocriniennes. Médecine clinique endocrinologie et diabète [Internet]. janv 2010 [cité 22 févr 2019];(44). Disponible sur: <https://www.mced.fr/assets/files/article/44/JNDES-LeCoz.pdf>
95. CHIAVERINI C. Ichtyoses génétiques. In: Annales de Dermatologie et de Vénérologie [Internet]. 2009 [cité 18 janv 2019]. p. 923-34. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/236617>
96. LORETTE G, VAILLANT L, ARBEILLE B, GRANGEPONTE M-C. Ichtyoses [Internet]. 101apr. J.-C. [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/905/ichtyoses>
97. DINULOS JGH. Ichtyose - Troubles dermatologiques. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. juill 2018 [cité 10 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/troubles-de-la-k%C3%A9ratinisation/ichtyose>

98. SPARSA A, BOULINGUEZ S, BRUN VL, ROUX C, BONNETBLANC JM, BEDANE C. Acquired ichthyosis with pravastatin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(4):549-50.
99. OUALHA M, DUPIC L, BASTIAN C, BERGOUNIOUX J, BODEMER C, LESAGE F. Application cutanée localisée d'acide salicylique : un risque méconnu d'intoxication : à propos d'un cas. In: *Archives de pédiatrie* [Internet]. 2012 [cité 13 sept 2019]. p. 1089-92. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/755580>
100. SORBONNE UNIVERSITE. La régulation du cycle cellulaire : introduction générale [Internet]. RN^oBio (Ressources Numériques en Biologie). [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: https://rnbio.upmc.fr/bio-cell_cycle-cellulaire_introduction
101. DEMARCHEZ M. Le vieillissement cutané [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article65#outil_sommaire_6
102. PHELOUZAT M-A, A. QUADRI R, J. PROUST J. Apoptose et sénescence. *m/s*. 1995;894-900.
103. DEMARCHEZ M. Le stress oxydant cutané [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article64>
104. MIGDAL C, SERRES M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Med Sci (Paris)*. 1 avr 2011;27(4):405-12.
105. POMMIER M. Protéines du choc thermique (HSP70, HSP27) et tumeurs. 31 janv 2000;133.
106. SFD (Société Française de Dermatologie). Le vieillissement de la peau [Internet]. 2019 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/article/le_vieillissement_de_la_peau
107. RUDMAN D, FELLER AG, NAGRAJ HS, GERGANS GA, LALITHA PY, Goldberg AF, et al. Effects of Human Growth Hormone in Men over 60 Years Old. *The New England Journal of Medicine*. 1990;1-6.
108. ESTOUR B, BOSSU C, NICOLAU A, ROSSI D. Y-a-t-il une place pour la DHEA, la GH et la mélatonine dans la prise en charge du déficit androgénique lié à l'âge ? *Progrès en Urologie*. 2004;14:851-8.
109. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Rapport sur la DHEA [Internet]. 2001 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e759a0c84fa8c3c3e0aa044743244ebb.pdf
110. BAULIEU E-E, THOMAS G, LEGRAIN S, LAHLOU N, ROGER M, Debuire B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 avr 2000;97(8):4279-84.

111. BEYLOT C. Vieillessement cutané : aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. In: Annales de Dermatologie et de Vénérologie [Internet]. 2009 [cité 28 mars 2019]. p. 263-9. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/232249>
112. PAULY G. Cours 5ème année faculté de pharmacie Nancy « La peau stressée, la peau âgée, la peau sensible ». 2016.
113. COLLEGE NATIONAL DES ENSEIGNANTS EN DERMATOLOGIE. Support de court : Angiomes cutanés [Internet]. 2011 [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_32/site/html/cours.pdf
114. SFD (Société Française de Dermatologie). Angiomes [Internet]. 2011 [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/article/Autres_malformations_vasculaires
115. TALLEY NJ, O'CONNOR S. Examen Clinique Et Sémiologie: l'Essentiel. Elsevier Health Sciences; 2017. 399 p.
116. FONTAINE J. Vieillessement cutané et pathologies dermatologiques fréquentes du sujet âgé [Internet]. [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/anne2fondamentale/vieillessementCutane.pdf>
117. M. AARON D. Kératose séborrhéique - Troubles dermatologiques. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. janv 2018 [cité 27 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/tumeurs,-excroissances-et-1%C3%A9sions-vasculaires-cutan%C3%A9es,-b%C3%A9nignes/k%C3%A9ratose-s%C3%A9borrh%C3%A9ique>
118. GOVERNMENT OF CANADA. Qu'est-ce que le rayonnement ultraviolet ? [Internet]. 2017 [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-soleil/qu-est-que-rayonnement-ultraviolet.html>
119. LA ROCHE-POSAY. UVA et UVB [Internet]. La Roche-Posay. [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/ArticlePage.aspx?ArticleId=869>
120. LEDRENEY-GROSJEAN L. La peau et le vieillissement. In: Le conseil dermocosmétique à l'officine. Le Moniteur des pharmacies. 2018. (PRO-OFFICINA).
121. WARRICK E. Effets tissulaires des UV [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2014 [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article74>
122. AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Produits cosmétiques de protection solaire - Rapport de synthèse élaboré par le groupe de réflexion de l'Afssaps sur les produits de protection solaire. 2006.
123. BOURRA H, HASSAM B. Elastoïdose à kystes et comédons de Favre et Racouchot. Pan Afr Med J [Internet]. 6 mai 2013 [cité 1 oct 2019];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708327/>
124. COLLEGE NATIONAL DES ENSEIGNANTS EN DERMATOLOGIE. Risques sanitaires liés aux irradiations. Radioprotection [Internet]. 2011 [cité 1 oct 2019].

- Disponible sur:
http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_4/site/html/1.html
125. MEKKES JR. Erythrois interfollicularis colli [Internet]. 2010 [cité 24 janv 2020].
 Disponible sur:
<https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/etxt/ErythroisInterfollicularisColli.htm>
 126. PETIT A, AUBIN F, BATTISTELLA M, VIGNON-PENNAMEN M-D. Hypomélanose en gouttes : variante papuleuse acanthosique. In: Annales de Dermatologie et de Vénérologie [Internet]. 2014 [cité 1 oct 2019]. p. 428-9. Disponible sur:
<https://www.em-consulte.com/en/article/940270>
 127. LE GENERALISTE. L'hypomélanose. Le Généraliste (Actualité et formation médicale continue pour les médecins généralistes) [Internet]. 9 janv 2015 [cité 24 janv 2020];
 Disponible sur:
https://www.legeneraliste.fr/fmc/article/2015/01/09/lhypomelanose_258556
 128. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Les effets connus des UV sur la santé [Internet]. WHO. [cité 16 sept 2019]. Disponible sur:
<http://www.who.int/uv/faq/uvhealthfac/fr/>
 129. COLLEGE DES ENSEIGNANTS EN DERMATOLOGIE DE FRANCE. La pigmentation cutanée - Cours de sémiologie [Internet]. 2011 [cité 18 sept 2019].
 Disponible sur: https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichier?ID_FICHER=1320397714651
 130. DEMARCHEZ M. Phototypes [Internet]. Biologie de la peau. [cité 26 sept 2019].
 Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot166>
 131. CESARINI J-P. La sensibilité aux rayonnements solaires - Société Française de Radioprotection [Internet]. 2008 [cité 27 sept 2019]. Disponible sur:
https://www.sfrp.asso.fr/medias/sfrp/documents/1_-_JPCesarini.pdf
 132. SFD (Société Française de Dermatologie). Le soleil et la peau [Internet]. 2019 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/article/le_soleil_et_la_peau
 133. ANTILLE C, SAURAT J-H. Kératoses actiniques en 2001. Un carcinome intra-épithélial accessible à la prévention. Revue Médicale Suisse [Internet]. 2001 [cité 25 sept 2019];3. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2345/21315>
 134. LE QUOTIDIEN DU PHARMACIEN. Surveiller la kératose actinique - Pour éviter son évolution vers un cancer cutané. Le quotidien du pharmacien [Internet]. 14 oct 2013 [cité 25 sept 2019]; Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/pharmacie-et-medecine/article/2013/10/14/pour-eviter-son-evolution-vers-un-cancer-cutane_156826
 135. H. PAGE E. Effets chroniques du soleil - Troubles dermatologiques. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. févr 2018 [cité 25 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-dermatologiques/r%C3%A9actions-%C3%A0-la-lumi%C3%A8re-solaire/effets-chroniques-du->

soleil?query=Pr%C3%A9sensation%20des%20l%C3%A9sions%20cutan%C3%A9es%20dues%20au%20soleil

136. VIDAL. Picato gel (mébutate d'ingénol) [Internet]. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13576/picato_gel_mebutate_d_ingenol_nouveau_medicalment_topique_dans_le_traitement_des_keratoses_actiniques/
137. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Picato 150 microgrammes/gramme, gel et 500 microgrammes/gramme, gel - Laboratoires LEO - Retrait de produits [Internet]. 2020 [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/PICATO-150-microgrammes-gramme-gel-et-500-microgrammes-gramme-gel-Laboratoires-LEO-Retrait-de-produits>
138. VIDAL. Metvixia [Internet]. EurekaSanté. [cité 29 nov 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6556-METVIXIA.html>
139. FAGHIHI G, ELAHIPOOR A, IRAJI F, BEHFAR S, ABTAHI-NAEINI B. Topical Colchicine Gel versus Diclofenac Sodium Gel for the Treatment of Actinic Keratoses: A Randomized, Double-Blind Study. *Adv Med.* 2016;5918393.
140. DEMARCHEZ M. Immunosuppression induite par les UVs [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2013 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article76>
141. ULLRICH SE, BYRNE SN. The Immunologic Revolution : Photoimmunology. *J Invest Dermatol.* mars 2012;132(3 0 2):896-905.
142. MOODYCLIFFE AM, KIMBER I, NORVAL M. Role of tumour necrosis factor-alpha in ultraviolet B light-induced dendritic cell migration and suppression of contact hypersensitivity. *Immunology.* janv 1994;81(1):79-84.
143. BIVER-DALLE C, HUMBERT P. Tabac et peau. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. 2010 [cité 27 janv 2019]. p. 568-72. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/264356>
144. FERU J. Etude de la diminution du collagène IV au cours du vieillissement cutané et des mécanismes impliqués [Thèse de Doctorat d'Université]. [Reims]: Ecole Doctorale Science Technologie Santé; 2013.
145. VIERKOTTER A, SCHIKOWSKI T, RANFT U, SUGIRI D, MATSUI M, KRAMER U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol.* déc 2010;130(12):2719-26.
146. PENG F, XUE C-H, HWANG SK, LI W-H, CHEN Z, ZHANG J-Z. Exposure to fine particulate matter associated with senile lentigo in Chinese women: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* févr 2017;31(2):355-60.
147. THIELE JJ, TRABER MG, POLEFKA TG, CROSS CE, PACKER L. Ozone-exposure depletes vitamin E and induces lipid peroxidation in murine stratum corneum. *J Invest Dermatol.* mai 1997;108(5):753-7.

148. VALACCHI G, PAGNIN E, OKAMOTO T, CORBACHO AM, OLANO E, Davis PA, et al. Induction of stress proteins and MMP-9 by 0.8 ppm of ozone in murine skin. *Biochem Biophys Res Commun.* 6 juin 2003;305(3):741-6.
149. KLEINPENNING MM, SMITS T, FRUNT MHA, VAN ERP PEJ, VAN DE KERKHOF PCM, GERRITSEN RMJP. Clinical and histological effects of blue light on normal skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* févr 2010;26(1):16-21.
150. NAKASHIMA Y, OHTA S, WOLF AM. Blue light-induced oxidative stress in live skin. *Free Radic Biol Med.* 2017;108:300-10.
151. SAINT-AURET G, KIENING M, HAGUET V, SULLEROT M, ESCAICH S, RAMCHURN R. The double nature of blue light on skin dependent pathways [Internet]. 2018 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/331231025_The_double_nature_of_blue_light_on_skin_dependent_pathways/link/5c6d570c299bf1e3a5b7852f/download
152. RASCALOU A, LAMARTINE J, POYDENOT P, DEMARNE F, BECHETOILLE N. Mitochondrial damage and cytoskeleton reorganization in human dermal fibroblasts exposed to artificial visible light similar to screen-emitted light. *Journal of Dermatological Science.* 1 août 2018;91(2):195-205.
153. URIAGE. Age Protect Crème Multi-actions - Soins anti-âge visage [Internet]. [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.uriage.fr/produits/creme-multi-actions>
154. VIERKOTTER A, KRUTMANN J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. *Dermatoendocrinol.* 1 juill 2012;4(3):227-31.
155. NOUVEAU-RICHARD S, YANG Z, MAC-MARY S, LI L, BASTIEN P, TARDY I, et al. Skin ageing: a comparison between Chinese and European populations. A pilot study. *J Dermatol Sci.* déc 2005;40(3):187-93.
156. PERNER D, VIERKOTTER A, SUGIRI D, MATSUI M. Association between sun-exposure, smoking behaviour and plasma antioxidant levels with the different manifestation of skin ageing signs between Japanese and German women—A pilot study - *Journal of Dermatological Science.* *Journal of Dermatological Science.* mai 2011;62(2):138-40.
157. EL MILOUDI S. Impact de l'alimentation sur le vieillissement cutané [Internet] [Thèse de docteur en pharmacie]. [Rabat]: Faculté de médecine et de pharmacie; 2017 [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/15937/P-79-2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
158. CRANE JD, MACNEIL LG, LALLY JS, FORD RJ, BUJAK AL, BRAR IK, et al. Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging. *Aging Cell.* août 2015;14(4):625-34.
159. EPEL ES, BLACKBURN EH, LIN J, DHABHAR FS, ADLER NE, MORROW JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *PNAS.* 7 déc 2004;101(49):17312-5.

160. COSDERMA LABORATOIRE. Dermatop® [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://cosderma.com/lequipement-de-cosderma/dermatop.html>
161. MONADERM. Quantirides® [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <http://monaderm.com/produit/quantirides/>
162. CANFIELD. Visia-CR [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.canfieldsci.com/imaging-systems/visia-cr/>
163. BIO-EC LABORATOIRE. In vivo [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.bio-ec.fr/in-vivo/>
164. COSDERMA LABORATOIRE. Cutomètre® MPA850 [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://cosderma.com/lequipement-de-cosderma/cutometre-mpa850.html>
165. TRAN H-V. Caractérisation des propriétés mécaniques de la peau humaine in vivo via l'IRM [Internet] [Thèse de Doctorat d'Université]. [Compiègne]: Université de Technologie; 2007 [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/207740/filename/VT_thesis_VF.pdf
166. MONADERM. Ballistomètre BLS 780 [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <http://monaderm.com/produit/ballistometre-bls-780/>
167. Monaderm. Cutomètre® Dual MPA 580 » Monaderm - Expert de l'évaluation de la peau [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <http://monaderm.com/produit/cutometre-dual-mpa-580/>
168. CESARINI J-P. La peau. FeniXX; 1990. 141 p.
169. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Réglementation des produits cosmétiques - Questions/réponses [Internet]. 2016 [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a0e1a35280c1f5e4bf15484f3d5435e.pdf
170. COSMETICOBBS (L'Observatoire des Cosmétiques). La liste des ingrédients - Apprendre à lire les étiquettes [Internet]. CosmeticOBS. 2015 [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/apprendre-a-lire-les-etiquettes-4/la-liste-des-ingredients-78/>
171. HININGER-FAVIER I. Les lipides et dérivés - Partie 3 : Les lipides complexes [Internet]. 2012 [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/hininger_favier_isabelle/hininger_favier_isabelle_p03/hininger_favier_isabelle_p03.pdf
172. CAMPANA M. Le métabolisme des céramides hypothalamiques induit une résistance à l'insuline centrale et une dérégulation de l'homéostasie glucidique durant l'installation de l'obésité [Internet] [Thèse de Doctorat d'Université]. [Paris]: Université Sorbonne; 2017 [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01963870/document>

173. BREIDEN B, GALLALA H, DOERING T, SANDHOFF K. Optimization of submerged keratinocyte cultures for the synthesis of barrier ceramides. *European journal of cell biology*. 1 janv 2008;86:657-73.
174. HUANG H-C, CHANG T-M. Ceramide 1 and ceramide 3 act synergistically on skin hydration and the transepidermal water loss of sodium lauryl sulfate-irritated skin. *International Journal of Dermatology*. 2008;47(8):812-9.
175. BELKACEM I. Structure et propriété des acides gras - Faculté de médecine [Internet]. [cité 20 mars 2020]; Université de Constantine. Disponible sur: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/bioch1an-acides_gras2017belkacem.pdf
176. CUVELIER C, CABARAUX J-F, DUFRASNE I, HORNICK J-L, ISTASSE L. Acides gras : nomenclature et sources alimentaires [Internet]. 2004 [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2004_148_3_03.pdf
177. ADEME (Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie). Tensioactifs et oléagineux - Étude sur les matières premières oléagineuses disponibles sur le marché européen [Internet]. 2001 [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: https://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/35263_tensioactietude.pdf
178. BOUQUELET S. La matière grasse alimentaire - Hydrogénation de la matière grasse - Université de Lille 1 [Internet]. [cité 23 oct 2019]; Université de Lille 1. Disponible sur: http://biochim-agro.univ-lille1.fr/lipides/co/Cours_C_2.html
179. RICHARD R. Transestérification éthanolique d'huile végétale dans des microréacteurs : transposition du batch au continu [Internet] [Thèse de Doctorat d'Université]. [Toulouse]: Institut National de Polytechnique; 2011. Disponible sur: <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00001772/01/richard.pdf>
180. DEBACKER M. Conservation des produits cosmétiques : évolutions, risques associés et stratégie d'optimisation [Internet] [Thèse de docteur en pharmacie]. Faculté de Pharmacie de Lille; 2018 [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/0a927154-2876-4281-9921-3661ab5dc328>
181. WELEDA. Huiles végétales : un cadeau de la nature [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.weleda.fr/qualite-et-fabrication/cosmetiques/huiles-vegetales>
182. LOUBAT-BOULEUC N. Les esters en cosmétologie : généralités et fonctionnalités. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*. 1 nov 2004;11:454-6.
183. BOYER F. Alcool - Futura Sciences [Internet]. Futura. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-alcool-640/>
184. MARTINI M-C. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Lavoisier; 2011. 531 p.
185. SCF (Société Chimique de France). Squalène [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.societechimiquedefrance.fr/Squalene.html>

186. ENCYCLOPAEDIA UNIVERSALIS. Cholestérol [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/cholesterol/>
187. GALLOVA J, UHRIKOVA D, KUCERKA N, DOKTOROVOVA S, FUNARI S, TEIXEIRA J, et al. The effects of cholesterol and β -sitosterol on the structure of saturated diacylphosphatidylcholine bilayers. *European biophysics journal : EBJ*. 1 oct 2010;40:153-63.
188. VARIN A. Caractérisation de nouvelles cibles de LXR et impact sur le métabolisme lipidique et l'athérosclérose [Internet] [Thèse de doctorat d'Université]. 2014. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/La-voie-de-biosynthese-du-cholesterol-Adapte-de-Vance-and-Vance-2002_fig5_317617346
189. MOULOUNGUI Z, ROCHE J, BOUNIOLS A. Limitations extractives des ingrédients fonctionnels natifs : lipides bioactifs par modifications chimiques - Plate-forme technologique lipochimie Inra. *OCL journal*. janv 2006;13(1):16-22.
190. TABEE E. Lipid and phytosterol oxidation in vegetable oils and fried potato products [Internet]. 2008 [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-some-plant-sterols-sitosterol-campesterol-stigmasterol-and_fig1_30073136
191. JONAS D. La lanoline. *Le Moniteur des Pharmacies* [Internet]. 25 févr 2012 [cité 30 oct 2019];(2921). Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2921/la-lanoline.html>
192. JOSSEC F. Allergie à la lanoline et ses dérivés : actualités. [Nantes]: Faculté de Pharmacie; 2004.
193. LE H-C. L'huile minérale - DESS de Cosmétologie [Internet]. 2015 [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.uqac.ca/cosmetologie/wp-content/uploads/2016/04/MONOGRAPHIE-Huile-mine%CC%81rale.pdf>
194. RAWLINGS AV, LOMBARD KJ. A review on the extensive skin benefits of mineral oil. *International Journal of Cosmetic Science*. 2012;34(6):511-8.
195. COSMETICS INFO. Isohexadecane [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <https://cosmeticsinfo.org/ingredient/isohexadecane>
196. STAMATAS GN, STERKE J de, HAUSER M, STETTEN O von, POL A van der. Lipid uptake and skin occlusion following topical application of oils on adult and infant skin. *Journal of Dermatological Science*. 1 mai 2008;50(2):135-42.
197. GOMEZ G. Les cires [Internet]. *Abécédaire de chimie organique*. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille5/LESCIRES.htm>
198. BRIARD A-J. Caractérisations thermodynamique et structurale de mélanges multiparaffiniques synthétiques et réels - Aspect de leur cristallisation [Internet] [Thèse de Doctorat d'Université]. Institut National de Polytechnique de Lorraine; 2002. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/INPL_T_2002_BRIARD_AJ.pdf

199. NISSENBAUM A, AIZENSHTAT Z. Geochemical studies on ozokerite from the Dead Sea area. *Chemical Geology*. 1 sept 1975;16(2):121-7.
200. GARAUD J-L. Les silicones [Internet]. *CosmeticOBS*. 2016 [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredients-50/silicium-et-beaute-5nbsp-les-siliconesnbsp2-3637/>
201. LAZONBY J. Silicones [Internet]. 2019 [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.essentialchemicalindustry.org/polymers/silicones.html>
202. NGUYEN DH. Etude des propriétés électriques des élastomères silicones utilisés pour l'isolation électrique [Internet] [Thèse de Doctorat d'Université]. [Grenoble]: Ecole Doctorale de Mécanique Energétique; 2005 [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00011251v1/document>
203. DE PAEPE K, SIEG A, LE MEUR M, ROGIERS V. Silicones as nonocclusive topical agents. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(3):164-71.
204. IRAMIS (Institut rayonnement - matière de Saclay), CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives). La stabilité du collagène, une propriété intrinsèque de sa structure [Internet]. IRAMIS. 2017 [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: http://iramis.cea.fr/Phocea/Vie_des_labos/Ast/ast.php?t=fait_marquant&id_ast=2795
205. JACOB M-P. Matrice extracellulaire et vieillissement vasculaire. *Med Sci (Paris)*. mars 2006;22(3):273-8.
206. PUBCHEM. Desmosine [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25435>
207. PUBCHEM. Isodesmosine [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13811>
208. POINSOT M. L'acide hyaluronique : Production microbiologique et applications [Internet] [Thèse de docteur en pharmacie]. [Nancy]: Faculté de Pharmacie; 2011 [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_POINSOT_MATHIEU.pdf
209. ESSENDOUBI M, GOBINET C, RAYNAUD R, ANGIBOUST JF, MANFAIT M, PIOT O. Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy. *Skin Res Technol*. févr 2016;22(1):55-62.
210. SCF (Société Chimique de France). Chitine et chitosane [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.societechimiquedefrance.fr/Chitine-et-chitosane.html>
211. DURAND V, VERGINI T. Chitosane, chitine, biopolymère, papier antimicrobien, emballage alimentaire [Internet]. 2010 déc [cité 5 nov 2019]; Grenoble INP-Pagora. Disponible sur: <http://cerig.pagora.grenoble-inp.fr/memoire/2010/chitosane-papier-antimicrobien.htm>
212. GILBERT L. Caractérisation physico-chimique et sensorielle d'ingrédients cosmétiques : une approche méthodologique [Internet] [Thèse de Doctorat d'Université]. [Le Havre]: Ecole Doctorale Normande de Chimie; 2012 [cité 5 nov 2019]. Disponible

sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/956601/filename/MANUSCRIT_FINALISE_-_25_juin_2013.pdf

213. COIFFARD CCEL. Dictionnaire égoïste des cosmétiques. Editions Edilivre; 2016. 246 p.
214. WIKIPEDIA. Carboxymethylcellulosen. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Carboxymethylcellulosen&oldid=192982554>
215. LE NEINDRE B, CANCOUËT P. Liste des polymères synthétiques utilisés en cosmétique. Techniques de l'Ingénieur [Internet]. 10 sept 2011 [cité 6 nov 2019]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/elaboration-des-formulations-42335210/liste-des-polymeres-synthetiques-utilises-en-cosmetique-j2191/carbomer-j2191formniv10015.html>
216. COSMETICOBBS (L'Observatoire des Cosmétiques). Le Glycérol (Glycerin) [Internet]. CosmeticOBS. 2009 [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredient-du-mois-10/le-glycerol-glycerin-302/>
217. BELLEMERE G, VON STETTEN O, ODDOS T. Un nouveau rôle pour l'aquaporine 3. *Med Sci (Paris)*. janv 2005;21(1):24-6.
218. EUCERIN. Crème hydratante riche - AQUAporin ACTIVE [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.eucerin.fr/nos-produits/eucerin-aquaporin-active/creme-hydratante-riche>
219. SCHRADER A, SIEFKEN W, KUEPER T, BREITENBACH U, GATERMANN C, SPERLING G, et al. Effects of glyceryl glucoside on AQP3 expression, barrier function and hydration of human skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(4):192-9.
220. PUBCHEM. Glycerol [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/753>
221. CORDELLA C. Le glycérol, un alcool pas comme les autres... [Internet]. 2004 [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <http://prototypeur.net/vape/glycerol.pdf>
222. COSMETICOBBS (L'Observatoire des Cosmétiques). Glyco-cosmétique : la cosmétique sucrée [Internet]. CosmeticOBS. 2012 [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredient-du-mois-10/glyco-cosmetique-la-cosmetique-sucree-1454/>
223. PUBCHEM. Xylitol [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6912>
224. BARON J. Les Edulcorants [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille6/EDULCORANTS.htm>
225. KORPONYAI C, SZEL E, BEHANY Z, VARGA E, MOHOS G, DURA Á, et al. Effects of Locally Applied Glycerol and Xylitol on the Hydration, Barrier Function and Morphological Parameters of the Skin. *Acta Derm Venereol*. 8 févr 2017;97(2):182-7.

226. VAN GORP K, BOERMAN E, CAVENAGHI CV, BERBEN PH. Catalytic hydrogenation of fine chemicals: sorbitol production. *Catalysis Today*. 14 sept 1999;52(2):349-61.
227. PUBCHEM. Sorbitol [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5780>
228. PUBCHEM. Mannitol [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6251>
229. AIRLIQUIDE ENGINEERING & CONSTRUCTION. Production de propylène glycol biologique [Internet]. Air Liquide. 2017 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.engineering-airliquide.com/fr/production-propylene-glycol-biologique>
230. LALO H, SORIN J. Tout savoir sur le propylène glycol (PG) dans les cigarettes électroniques [Internet]. Vaping Post. 2017 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: <https://fr.vapingpost.com/tout-savoir-sur-le-propylene-glycol-pg/>
231. VAUTROT P. Les dangers de la cigarette électronique : la toxicité des e-liquides [Internet] [Thèse de docteur en pharmacie]. [Nancy]: Faculté de Pharmacie; 2016 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2016_VAUTROT_PERRINE.pdf
232. GOETZ P, BUSSER C. La phytocosmétologie thérapeutique [Internet]. Springer Science & Business Media; 2008 [cité 22 nov 2019]. 257 p. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=Pz-RJZ1RWVgC&pg=PA70&lpg=PA70&dq=propyl%C3%A8ne+glycol+dess%C3%A9chant&source=bl&ots=o-jacjmnRb&sig=ACfU3U3GGjYWJq856vGkCrVbkr0XKLC8EA&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwic2avJptX1AhU7BWMBHWPTBw0Q6AEwB3oECAkQAQ#v=onepage&q=propyl%C3%A8ne%20glycol%20dess%C3%A9chant&f=false>
233. COSMETICOBBS (L'Observatoire des Cosmétiques). Le PCA ou acide L-pyrrolidone carboxylique [Internet]. CosmeticOBS. 2015 [cité 15 nov 2019]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredients-50/le-pca-ou-acide-l-pyrrolidone-carboxylique-partie-1-2771/>
234. BHIZE S. Sodium Pyrrolidone Carboxylic Acid as moisturizing agent. *International Journal of ChemTech Research*. avr 2013;5(4):1448-51.
235. MERCK. 2- Pyrrolidone- 5- acide carboxylique [Internet]. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/292915>
236. FRIEDMAN AJ, VON GROTE EC, MECKFESSEL MH. Urea: A Clinically Oriented Overview from Bench to Bedside. *J Drugs Dermatol*. 1 mai 2016;15(5):633-9.
237. SCF (Société Chimique de France). Urée [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.societechimiquedefrance.fr/Uree.html>
238. GOMES C. Une approche diagonale pour la transformation catalytique du dioxyde de carbone [Thèse de Doctorat d'Université]. Université Paris-Sud; 2013.

239. CELLENO L. Topical urea in skincare: A review. *Dermatol Ther.* 2018;31(6):e12690.
240. TOULON A. Les émoullissants : vraiment utiles ? Réalités pédiatriques [Internet]. oct 2014 [cité 21 nov 2019];(188). Disponible sur: http://www.realites-pediatriques.com/wp-content/uploads/sites/3/2016/04/RP_188_RG_Toulon.pdf
241. SCF (Société Chimique de France). Acide lactique [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.societechimiquedefrance.fr/Acide-lactique.html>
242. RAWLINGS AV, DAVIES A, CARLOMUSTO M, PILLAI S, ZHANG K, KOSTURKO R, et al. Effect of lactic acid isomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum corneum lipid levels and stratum corneum barrier function. *Arch Dermatol Res.* juin 1996;288(7):383-90.
243. ISSARTEL J. Adaptation de la faune souterraine aux basses températures : mécanismes et enjeux écologiques [Internet]. Université Claude Bernard - Lyon 1; 2007 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/173375/filename/These_Issartel.pdf
244. JOLIVET L. L'intégration des produits dermo-cosmétiques dans la prise en charge de pathologies cutanées courantes à l'officine : mise en place de fiches conseils [Internet] [Thèse de docteur en pharmacie]. [Grenoble]: Faculté de Pharmacie; 2017 [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01662516/document>
245. NGUYEN T, CASTEX-RIZZI N, REDOULES D. Activités immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiprurigineuse et tolérogénique induites par I-modulia®, un extrait issu de culture d'*Aquaphilus dolomiae*, dans les modèles pharmacologiques de dermatite atopique: Immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-pruritus and tolerogenic activities induced by I-modulia®, an *Aquaphilus dolomiae* culture extract, in atopic dermatitis pharmacology models. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 1 janv 2017;144:S42-9.
246. KOWALSKA A, KALINOWSKA-LIS U. 18 β -Glycyrrhetic acid: its core biological properties and dermatological applications. *International Journal of Cosmetic Science.* 2019;41(4):325-31.
247. FORBAT E, AL-NIAIMI F, ALI FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2017;42(2):137-44.
248. MAK MF, LI W, MAHADEV A. Calamine lotion to reduce skin irritation in children with cast immobilisation. *J Orthop Surg (Hong Kong).* août 2013;21(2):221-5.
249. DEMARCHEZ M. Le rayonnement solaire et la peau : définitions [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 12 déc 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article67>
250. MATTS PJ, ALARD V, BROWN MW, FERRERO L, GERS-BARLAG H, ISSACHAR N, et al. The COLIPA in vitro UVA method: a standard and reproducible measure of sunscreen UVA protection. *Int J Cosmet Sci.* févr 2010;32(1):35-46.
251. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Bon usage des produits de protection solaire. 2017.

252. DE MEO M, DECOME L, SABATIER AS, BOTTA C, HUBAUD JC, BOTTA A. Protection solaire : les nouveaux écrans. In: Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP [Internet]. 2016 [cité 13 déc 2019]. p. 123-5. Disponible sur: https://www.helioscience.org/wp-content/uploads/2016/10/22_protolairenxecrans_demeo.pdf
253. GRIMES PE. Aesthetics and Cosmetic Surgery for Darker Skin Types. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 376 p.
254. JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENNE. Règlement (CE) No 1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (refonte) [Internet]. 2009 [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:FR:PDF>
255. AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Recommandations relatives à l'utilisation des nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc en tant que filtres ultraviolets dans les produits cosmétiques [Internet]. 2011 [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nanoparticules-de-dioxyde-de-titane-et-d-oxyde-de-zinc-dans-les-produits-cosmetiques-Etat-des-connaissances-sur-la-penetration-cutanee-genotoxicite-et-cancerogenese-Point-d-information>
256. JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENNE. Règlement (UE) 2019/1857 de la comission du 6 novembre 2019 modifiant l'annexe VI du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques [Internet]. 2019 [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R1857&from=FR>
257. JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENNE. Règlement (UE) 2016/621 de la comission du 21 avril 2016 modifiant l'annexe VI du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques [Internet]. 2016 [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0621&from=FR>
258. VIDAL. Vitamine E (tocophérols et tocotriénols) [Internet]. EurekaSanté. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-e-tocopherols-tocotrienols.html>
259. DEMARCHEZ M. Vitamine E/alpha-tocophérol [Internet]. Biologie de la peau. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot147>
260. PUBCHEM. alpha-Tocopherol [Internet]. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1742129>
261. CHEN L, HU JY, WANG SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. J Am Acad Dermatol. nov 2012;67(5):1013-24.
262. MONTAGNA-RENTIER C. Vieillessement de la peau et les produits cosmétiques anti-âge actuels en pharmacie : la réglementation, leur composition, leur efficacité et l'attente des clients [Internet] [Thèse de docteur en pharmacie]. [Grenoble]: Faculté de Pharmacie; 2014 [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00951115/document>

263. SCHWARTZ E. La vitamine C [Internet] [DESS de Cosmétologie]. [Chicoutimi]: Université du Québec; 2016 [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.scc-quebec.org/wp-content/uploads/2017/08/Vitamine-C-Estelle-Schwartz-2016.pdf>
264. AFAQ F, MUKHTAR H. Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. *Experimental Dermatology*. 2006;15(9):678-84.
265. JOBEILI L, ROUSSELLE P, BEAL D, BLOUIN E, ROUSSEL A-M, DAMOUR O, et al. Selenium preserves keratinocyte stemness and delays senescence by maintaining epidermal adhesion. *Aging (Albany NY)*. 25 nov 2017;9(11):2302-15.
266. KNOTT A, ACHTERBERG V, SMUDA C, MIELKE H, SPERLING G, DUNCKELMANN K, et al. Topical treatment with coenzyme Q10-containing formulas improves skin's Q10 level and provides antioxidative effects. *Biofactors*. 12 nov 2015;41(6):383-90.
267. ZHANG M, DANG L, GUO F, WANG X, ZHAO W, ZHAO R. Coenzyme Q(10) enhances dermal elastin expression, inhibits IL-1 α production and melanin synthesis in vitro. *Int J Cosmet Sci*. juin 2012;34(3):273-9.
268. HAKOZAKI T, MINWALLA L, ZHUANG J, CHHOA M, MATSUBARA A, Miyamoto K, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British Journal of Dermatology*. 2002;147(1):20-31.
269. COHEN-LETESSIER A. Actualités cosmétiques dans le vieillissement cutané. In: *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* [Internet]. 2009 [cité 8 janv 2020]. p. 367-71. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/232266>
270. MATTS P, OBLONG J, BISSETT DL. A Review of the range of effects of niacinamide in human skin. *Int Fed Soc Cosmet Chem Mag*. 1 janv 2002;5:285-9.
271. PUBCHEM. Carnosine [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439224>
272. NARDA M, PENO-MAZZARINO L, KRUTMANN J, TRULLAS C, GRANGER C. Novel Facial Cream Containing Carnosine Inhibits Formation of Advanced Glycation End-Products in Human Skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(6):324-31.
273. NOYON L. La prévention du vieillissement cutané [Internet] [Thèse de docteur en pharmacie]. [Lille]: Faculté de Pharmacie; 2012 [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/60a95dd9-c825-439c-95b3-6aabe546a642>
274. BOGDANOWICZ P, HAURE M-J, CERUTTI I, BESSOU-TOUYA S, CASTEX-RIZZI N. Results from in vitro and ex vivo skin aging models assessing the antiglycation and anti-elastase MMP-12 potential of glycylglycine oleamide. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 22 juin 2016;9:143-50.
275. BOULOC A, ROO E, MOGA A, CHADOUTAUD B. A Compensating Skin Care Complex Containing Pro-xylane in Menopausal Women: Results from a Multicentre, Evaluator-blinded, Randomized Study. *Acta Dermato-Venereologica* [Internet]. nov

- 2016 [cité 8 janv 2020];97(4). Disponible sur:
<http://www.medicaljournals.se/acta/content/html/10.2340/00015555-2572>
276. DIAB R. Produits dermocosmétiques pour la peau âgée, la peau sèche et les photoprotecteurs. Cours DFA-SP2 officine présenté à; 2016 sept; Faculté de Pharmacie de Nancy.
277. SHAO Y, HE T, FISHER GJ, VOORHEES JJ, QUAN T. Molecular basis of retinol anti-aging properties in naturally aged human skin in vivo. *Int J Cosmet Sci.* févr 2017;39(1):56-65.
278. TANG S-C, YANG J-H. Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. *Molecules* [Internet]. 10 avr 2018 [cité 9 janv 2020];23(4). Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017965/>
279. LINTNER K. Encore des peptides ! Quel intérêt ? [Internet]. *CosmeticOBS.* 2014 [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredients-50/encore-des-peptidesnbsp-quel-interetnbsp-2494/>
280. LINTNER K. Peptides : What else ? [Internet]. *CosmeticOBS.* 2014 [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredients-50/peptides-what-elsenbsp-2267/>
281. DHALIWAL S, RYBAK I, ELLIS SR, NOTAY M, TRIVERDI M, BURNEY W, et al. Prospective, randomized, double-blind assessment of topical bakuchiol and retinol for facial photoaging. *British Journal of Dermatology.* 2019;180(2):289-96.
282. MALIK NA, MOHAMED M, MUSTAFA MZ, ZAINUDDIN A. In vitro modulation of extracellular matrix genes by stingless bee honey in cellular aging of human dermal fibroblast cells. *Journal of Food Biochemistry.* 2020;44(1):e13098.
283. DUPASQUIER M-L, NAZARI A, FONTAINE-VIVE F, FERNANDEZ J, GOLEBIEWSKI J. Formulation cosmétique, les émulsions - Qu'est-ce qu'une émulsion [Internet]. [cité 31 janv 2020]; Université de Nice Sophia Antipolis. Disponible sur:
http://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/1-1.html#content
284. RATSCHOW C, MEYER C, UHLEN J, LERG H, NISSEN B. Hydrodispersion Sensoriellement Attractive Contenant Des Cires [Internet]. WO2014079734, 2014 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur:
<https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=WO2014079734>
285. ADDIACTIVE. Formuler des sprays solaires au top ! [Internet]. 2016 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.addiactive.com/espace-labo/formuler-des-sprays-solaires-au-top>
286. ADDIACTIVE. Les bi-gels : une infinité de possibilités [Internet]. 2013 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.addiactive.com/ingredients/les-bigels--une-infinite-de-possibilites>
287. MOUGEL J-B. Assemblages multifonctionnels à base de nanotubes de carbone et de nanocristaux de cellulose [Thèse de doctorat en Science des matériaux]. [Nantes]: Université de Nantes; 2016.

288. HAMOUNIC B, PINOT F. La microencapsulation : une technologie de choix pour la formulation d'actifs. *L'actualité chimique*. mai 2011;(352):39-40.
289. SVR. A Ampoule Lift [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://fr.labo-svr.com/products/a-ampoule-lift>
290. AVENE. Une marque éco-responsable [Internet]. Eau Thermale Avène. 2014 [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.eau-thermale-avene.fr/une-marque-eco-responsable>
291. L'OREAL GROUPE. Politique en matière d'emballages plastiques [Internet]. 2019 [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.loreal.fr/sharing-beauty-with-all-innover/optimiser-les-emballages/politique-en-matiere-d-emballages-plastique>
292. COSMETICOBBS (L'Observatoire des Cosmétiques). L'essor de la cosmétique solide [Internet]. CosmeticOBS. 2018 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/tendances-cosmetiques-25/lessor-de-la-cosmetique-solide-4263/>
293. VICHY. Crème visage : pourquoi un flacon Airless c'est mieux ? [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.vichy.fr/site/pages/VMagPage.aspx?ArticleId=58245>
294. AVENE. 10 questions sur la Cosmétique Stérile [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cosmetique-sterile.com/questions.html>
295. VICHY. Liftactiv Specialist - Ampoules Anti-Âge Liftactiv Peptide-c Sérum visage [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vichy.fr/site/pages/ProductPage.aspx?ProductId=27106&gclid=EA1aIQobChMI6biAsc_L5wIVx_hRCh1LsgU-EAAYASAAEgLJ1_D_BwE
296. SVR. [C] Ampoule Anti-Ox [Internet]. Labo SVR FR. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://fr.labo-svr.com/products/c-anti-ox>
297. GOLONKA I, OLEKSY M, JUNK A, MATERA-WITKIEWICZ A, BARTOSZEWICZ M, MUSIAL W. Selected Physicochemical and Biological Properties of Ethyl Ascorbic Acid Compared to Ascorbic Acid. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(8):1199-206.
298. COSMETICOBBS (L'Observatoire des Cosmétiques). Interactions entre contenant, contenu et réglementaire - Comptes-rendus Congrès [Internet]. CosmeticOBS. 2012 [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/compte-rendus-congres-48/interactions-entre-contenant-contenu-et-reglementaire-1186/>

GLOSSAIRE

(Par ordre alphabétique)

Actinique : qui est dû à la lumière, aux UV.

Aliphatique : un composé organique est aliphatique lorsque sa chaîne carbonée est ouverte et linéaire.

Amphiphile : molécule à la fois hydrophile et lipophile.

Apoptose : mécanisme physiologique ou pathologique de mort cellulaire programmée.

Comédon : petit bouchon de sébum dans l'orifice des canaux pilosébacés. Le comédon est aussi appelé « point noir » et peut évoluer en bouton.

Copolymère : polymère constitué d'au moins deux motifs monomères chimiquement différents, à l'inverse de l'homopolymère.

Cryothérapie : traitement qui utilise le froid.

Curetage : opération consistant à racler une cavité naturelle ou pathologique pour la vider de son contenu à l'aide d'une curette.

Desquamation : décollement entraînant l'élimination de petites lamelles des couches superficielles de l'épiderme appelées « squames ». Cela peut être le processus naturel de renouvellement de l'épiderme, ou provoqué de façon accélérée par des pathologies.

Dimère : polymère qui contient seulement deux sous-unités, identiques ou non.

Distillation : procédé qui consiste à dissocier les constituants d'un liquide ayant des températures d'ébullition différentes. Les vapeurs obtenues pour chacune des phases sont condensées pour être récupérées dans des récipients différents.

Elastose cutanée : dégénérescence du tissu élastique du derme, observée au cours du vieillissement cutané.

Emollient : se dit d'une substance qui ramollit et adoucit la peau.

Erythème : rougeur de la peau.

Glucane : polysaccharide composé uniquement de monomères de glucose.

Glycolytique : se dit d'une substance provoquant une glycolyse, c'est-à-dire qui dégrade le glucose.

Hirsutisme : présence anormale de poils chez les femmes dans des zones normalement glabres (comme sur la poitrine, le menton, le ventre...).

Homopolymère : polymère renfermant une seule espèce de motif monomère, à l'inverse du copolymère.

Humectant : qui maintient la teneur en eau de la peau. Les composés humectants sont souvent dotés d'un pouvoir hygroscopique.

Hydrogénation : procédé chimique consistant à ajouter une molécule de dihydrogène à un autre composé pour généralement saturer un composé organique.

Hydrolyse : rupture d'un composé chimique par l'eau.

Hygroscopique : qui absorbe l'humidité de l'air.

Hyperkératose : épaissement anormal de la couche cornée par augmentation de la kératinisation.

Hyperosmotique : un milieu est hyperosmotique si son osmolarité est plus forte que celle du milieu intracellulaire.

Hypoallergénique : produit ou substance dont la composition évite les risques d'allergie.

Ischémie : diminution ou arrêt de la circulation sanguine dans un organe ou un tissu.

Isomères : se dit de composés ayant la même formule chimique d'ensemble, mais des propriétés différentes (deux isomères ont la même formule brute, mais des formules développées différentes).

Isomérisation : transformation d'un composé de départ en un composé isomère, formé des mêmes éléments que le composé de départ dans les mêmes proportions mais comportant des propriétés différentes.

Kératolytique : se dit d'une substance qui décolle et élimine la kératine de la peau.

Mélanogénèse : processus de synthèse de la mélanine, par les mélanosomes.

Mitose : étape de division cellulaire des cellules asexuées chez les eucaryotes où les chromosomes sont dupliqués : cela permet, à partir d'une cellule mère, d'obtenir deux cellules filles identiques.

Monomère : composé constitué de molécules simples, et capable de s'associer à d'autres monomères pour former des polymères.

Osmolyte : petite molécule organique soluble dans la solution intracellulaire capable d'équilibrer la pression osmotique des différents compartiments tissulaires. Les osmolytes luttent de ce fait contre les stress environnementaux chez les organismes vivants.

Papule : lésion inflammatoire de la peau prenant la forme d'un bouton de couleur rose ou rouge ne contenant pas de liquide à l'intérieur.

Peeling : procédé chimique ou mécanique utilisé en dermatologie et en chirurgie esthétique de desquamation des couches superficielles de la peau. Le peeling conduit à une amélioration de la qualité de la peau (éclat, texture, homogénéité...).

Perspiration : ensemble des échanges respiratoires se faisant travers la peau.

Pétrochimie : désigne l'ensemble des technologies utilisant des produits chimiques dérivés du pétrole.

Phagocyter : action des phagocytes pour englober et digérer des particules étrangères de l'organisme. C'est une action de défense de l'organisme contre les infections.

Photosensibilisant : se dit d'un composé augmentant la sensibilité de la peau au soleil ou aux UV. L'exposition solaire ou aux UV peut ainsi entraîner des rougeurs ou des brûlures de la peau qui ne seraient pas survenues en l'absence du composé photosensibilisant.

Photostable : se dit d'un composé ne subissant pas de dégradation sous l'effet de la lumière.

Polymère : se dit d'une grosse molécule formée par l'enchaînement de monomères. On distingue les homopolymères et les copolymères selon les motifs monomères contenus.

Polymérisation : processus de formation d'un polymère où plusieurs monomères identiques ou différents s'assemblent.

Protéolyse : lyse des protéines sous l'action d'enzymes.

Prurigineuse : qui provoque un prurit, c'est-à-dire des démangeaisons.

Sénescence : processus de l'arrêt irréversible du cycle cellulaire aboutissant au vieillissement de l'organisme.

Télangiectasies : dilatation de petits vaisseaux sanguins cutanés, formant de fines lignes rouges ou violettes et dont l'aspect de l'ensemble peut faire penser à une étoile.

Transpiration : élimination par les pores de la peau de la sueur sécrétée par les glandes sudoripares.


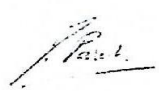



Vasoactive : se dit d'une substance entraînant une vasodilatation ou une vasoconstriction des vaisseaux sanguins/

Vasoconstriction : diminution du diamètre des vaisseaux sanguins due à une contraction des fibres musculaires de ces vaisseaux.

Vasodilatation : augmentation du diamètre des vaisseaux sanguins due à un relâchement des fibres musculaires de ces vaisseaux.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10/06/2020

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Mélanie THOMAS</p> <p><u>Sujet</u> : Peau sèche et vieillissement cutané : clinique, facteurs aggravants et réponses cosmétiques</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Anne SAPIN-MINET, Maître de Conférences Directeur : Mme Marianne PARENT, Maître de Conférences Juges : Mme Farida MANSEUR, Pharmacien Mme Agnès GRAVOULET, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 21/04/2020</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>Anne SAPIN-MINET Marianne PARENT</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pr. Raphaël DUVÉAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 12 mai 2020</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine</p>   <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement :</p>

N° d'identification :

TITRE

Peau sèche et vieillissement cutané : clinique, facteurs aggravants et réponses cosmétiques

Thèse soutenue le 10 juin 2020

Par Mélanie THOMAS

RESUME :

La peau sèche ou « xérose » est un type de peau caractérisé par une production de sébum insuffisante. Avec un film hydrolipidique déséquilibré, ce type de peau n'est plus protégé efficacement contre les agressions extérieures et se déshydrate beaucoup plus vite qu'une peau bien équilibrée. L'origine de cette xérose peut être physiologique, en fonction d'un grand nombre de facteurs internes et externes, ou pathologique. L'utilisation de cosmétiques hydratants et/ou nourrissants est conseillée pour corriger le déséquilibre des peaux sèches et soulager leur inconfort. Plusieurs méthodes instrumentales permettent de mesurer l'hydratation de la peau de façon qualitative et quantitative et sont utilisées pour évaluer l'efficacité hydratante d'un produit cosmétique. La formulation d'un cosmétique hydratant repose sur plusieurs stratégies pouvant s'associer entre elles : adoucir et amollir la peau, absorber l'eau de l'environnement extérieur pour l'apporter à la peau, ou encore empêcher l'évaporation de l'eau de la peau vers l'extérieur.

Si une peau sèche est un facteur d'accélération du vieillissement cutané, d'autres facteurs tout aussi importants sont responsables d'un vieillissement prématuré de la peau : le soleil, le tabac, la pollution... c'est le vieillissement extrinsèque. Ce vieillissement extrinsèque se distingue du vieillissement intrinsèque qui est lui, inévitable car c'est un vieillissement « génétiquement programmé » dû au vieillissement normal des cellules.

De nombreux cosmétiques existent pour lutter contre les signes de l'âge et il est certain que l'association de cosmétiques et d'une hygiène de vie correcte est requise pour obtenir des résultats satisfaisants. Le pharmacien doit pouvoir conseiller le cosmétique anti-âge adéquat selon les actifs utilisés, et exerce un rôle de conseil important dans le contrôle des facteurs responsables du vieillissement cutané extrinsèque.

Il ne faut pas oublier qu'un cosmétique est également synonyme de soin plaisir pour beaucoup de consommateurs. Les industriels essaient sans cesse d'améliorer leurs produits en faisant preuve d'innovation pour répondre aux demandes des consommateurs, tant sur le côté pratique du conditionnement que sur la formule, tout en prenant en considération les contraintes techniques de certains actifs.

MOTS CLES : peau, xérose, cornéométrie, vieillissement intrinsèque, vieillissement extrinsèque, rides, soleil, antioxydant, cosmétique, hydratation

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Marianne PARENT	Pharmacie galénique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes
1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle