

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 20 février 2024
Par Madame Claire Recio

**Le vieillissement cutané : quelle réponse cosmétique pour quel
marché pharmaceutique ?**

Membres du jury :

Présidente : Madame Susanne FLORIN-MUSCHERT, Maître de Conférence des Universités en Pharmacotechnie Industrielle, Docteur en Pharmacie.

Directrice, conseillère de thèse : Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférence des Universités en Pharmacotechnie Industrielle, Docteur en Pharmacie.

Assesseur(s), membre(s) extérieur(s) :

Madame Audrey OUSTRY, Chef de produit marketing laboratoire *Eau Thermale Avène*.
Madame Lucille BARBIER, Docteur en Pharmacie d'officine.

Faculté de Pharmacie de Lille

3 rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président

Premier Vice-président

Vice-présidente Formation

Vice-président Recherche

Vice-présidente Réseaux internationaux et européens

Vice-président Ressources humaines

Directrice Générale des Services

Régis BORDET

Etienne PEYRAT

Christel BEAUCOURT

Olivier COLOT

Kathleen O'CONNOR

Jérôme FONCEL

Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen

Premier Vice-Doyen

Vice-Doyen Recherche

Vice-Doyen Finances et Patrimoine

Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires

Vice-Doyen RH, SI et Qualité

Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie

Vice-Doyen Territoires-Partenariats

Vice-Doyenne Vie de Campus

Vice-Doyen International et Communication

Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX

Guillaume PENEL

Éric BOULANGER

Damien CUNY

Sébastien D'HARANCY

Hervé HUBERT

Caroline LANIER

Thomas MORGENROTH

Claire PINÇON

Vincent SOBANSKI

Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen

Premier Assesseur et Assesseur en charge des études

Assesseur aux Ressources et Personnels

Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement

Assesseur à la Vie de la Faculté

Responsable des Services

Représentant étudiant

Delphine ALLORGE

Benjamin BERTIN

Stéphanie DELBAERE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA

Cyrille PORTA

Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85

M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLU M	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86

M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87

Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

À Madame Susanne Florin-Muschert, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour votre temps et votre aide qui ont permis la finalisation de cette thèse.

À Madame Mounira Hamoudi, vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je tiens à vous remercier de m'avoir accompagné dans la rédaction et la soutenance de mon travail. Durant mes années d'études dans cette faculté, j'ai eu la chance de bénéficier de vos enseignements. Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour votre disponibilité et vos conseils.

À Madame Audrey Oustry, je voulais vous dire un grand merci de m'avoir accompagné lors de mon stage de 6ème année. Je vous suis sincèrement reconnaissante pour vos précieux conseils, votre bienveillance, un grand merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

À Madame Lucille Barbier, je vous remercie chaleureusement pour votre aide, votre soutien et d'avoir accepté avec gentillesse de faire partie de mon jury.

À mes parents, je vous remercie du plus profond de mon cœur pour tout ce que vous m'avez transmis. Sans vous, je ne serais pas là où je suis aujourd'hui.

À mon frère Pierre-Emmanuel et ma sœur Amélie, un grand merci d'être présents pour moi, je vous aime. Ma belle-sœur Carla et mon beau-frère Léo, merci d'être dans la vie de mes frères et sœurs et dans la mienne.

À mes grands-parents, vous avez pour toujours tout mon amour, j'aurais tant aimé que vous soyez tous là.

À ma belle famille, merci de votre soutien et de votre affection.

À mes amis de faculté, Victor, Maxime, Louis, Thomas, Jean-Michel, Anne-Céline, Clémence, Tess et le meilleur binôme pour toujours Lucas, je vous remercie pour toutes ces années, les plus belles de ma vie, merci d'être vous.

À Hugo, ton soutien, ton amour, toi, merci pour toutes ces raisons et toutes celles indicibles.

Sommaire

INTRODUCTION	1
1 LA PEAU ET SON PROCESSUS DE VIEILLISSEMENT	2
1.1 La peau	2
1.1.1 Epiderme	3
1.1.1.1 Les différentes couches	4
1.1.1.2 Population cellulaire	8
1.1.1.3 Rôles de l'épiderme	12
1.1.2 Jonction dermo-épidermique	13
1.1.3 Derme	14
1.1.3.1 Les différentes couches	15
1.1.3.2 Population cellulaire et composition du derme	16
1.1.3.3 Rôles du derme	19
1.1.4 Hypoderme	20
1.1.4.1 Composition de l'hypoderme	20
1.1.4.2 Rôles de l'hypoderme	21
1.1.5 Glandes annexes	21
1.1.5.1 Les glandes sudoripares	22
1.1.5.2 Les glandes sébacées	22
1.1.5.3 Le follicule pileux	23
1.1.6 Innervation et vascularisation	23
1.1.6.1 Innervation cutanée	23
1.1.6.2 Vascularisation cutanée	24
1.1.7 Film hydrolipidique	25
1.1.7.1 Composition	25
1.1.7.2 Evolution	26
1.1.7.3 Rôles	26
1.2 Le vieillissement cutané	26
1.2.1 Facteurs intrinsèques	27
1.2.1.1 Cellulaire et moléculaire	27
1.2.1.2 Génétique	33
1.2.1.3 Immunologique et inflammatoire	34
1.2.1.4 Hormonal	36
1.2.1.5 Pathologique : quelques exemples	37
1.2.1.6 Impact sur les différentes couches et structures cutanées et les signes cliniques du vieillissement cutané intrinsèque	38
1.2.2 Facteurs extrinsèques	40
1.2.2.1 Soleil	40
1.2.2.2 Pollution	48

1.2.2.3 Tabac	49
1.2.2.4 Stress	51
1.2.2.5 Alimentation	52
1.2.2.6 Alcool	52
1.2.2.7 Médicaments	53
2 RÉPONSE COSMÉTIQUE	54
2.1 Historique de la réponse anti-âge	54
2.2 Définition et réglementation cosmétique	59
2.2.1 Définition d'un produit cosmétique	59
2.2.2 Cadre réglementaire des produits cosmétiques	60
2.2.3 Exigences de mise sur le marché d'un produit cosmétique en France	60
2.2.4 Surveillance des produits cosmétiques sur le marché Français	62
2.2.5 Allégations d'un produit cosmétique	62
2.2.6 Exigences après la mise sur le marché d'un produit cosmétique en France	63
2.2.7 Différences fondamentales entre médicament et cosmétique	63
2.3 Processus de pénétration cutané et optimisation de l'efficacité de l'ingrédient actif cosmétique	66
2.3.1 Mécanismes et voies d'absorption	67
2.3.2 Facteurs d'influence de l'absorption	69
2.3.3 Optimisation de l'efficacité d'un ingrédient actif cosmétique	71
2.4 Classes d'ingrédients actifs cosmétiques impliqués dans la prévention du vieillissement cutané	73
2.4.1 Humectants	73
2.4.1.1 Acide Hyaluronique	73
2.4.1.2 Polyols	76
2.4.1.3 Composants du natural moisturizing factors ou facteurs naturels d'hydratation	77
2.4.2 Emollients	79
2.4.2.1 Céramides	79
2.4.2.2 Acides gras et alcools gras	80
2.4.2.3 Squalène et squalane	82
2.4.2.4 Cholestérol et stérols végétaux	83
2.4.3 Agents filmogènes hydrophiles	83
2.4.3.1 Macromolécules biologiques (chitosane, élastine, collagène)	83
2.4.4 Protection solaire	85
2.4.4.1 Filtres organiques	86
2.4.4.2 Filtres minéraux	87
2.5 Classes d'ingrédients actifs cosmétiques impliqués dans la réparation du vieillissement cutané	88
2.5.1 Dépigmentants, anti-taches et éclaircissants	88
2.5.2 Antioxydants	89

2.5.2.1 Vitamine E	90
2.5.2.2 Vitamine C	91
2.5.2.3 Caroténoïdes	92
2.5.2.4 Co enzyme Q10	92
2.5.2.5 Sélénium	93
2.5.2.6 Polyphénols	93
2.5.2.7 Niacinamide	93
2.5.3 Stimulants cellulaires	94
2.5.3.1 Rétinoïdes : vitamine A et dérivés	94
2.5.3.2 Peptides	96
2.5.3.3 Bakuchiol	97
2.5.4 Ingrédients actifs cosmétiques anti-glycation	98
2.5.4.1 Extraits de fruits	98
2.5.4.2 Carnosine	98
2.5.4.3 L-arginine	99
2.5.4.4 Silicium	99
2.5.5 Kératolytiques et desquamants	99
2.5.5.1 Alpha hydroxyacides	99
2.5.5.2 Béta hydroxyacides	102
2.5.5.3 Cétoacides	102
2.5.6 Relaxants musculaires	102
➤ Les ingrédients actifs cosmétiques dits “botox-like”	102
2.5.7 Actifs hormonaux	103
3 LE MARCHÉ DE LA DERMO-COSMÉTIQUE ANTI-ÂGE EN PHARMACIE ET LES TENDANCES ÉMERGENTES	106
3.1 Le marché dermo-cosmétique	106
3.1.1 La dermo-cosmétique, une approche singulière	106
3.1.2 Analyse du marché dermo-cosmétique 2023	109
3.1.3 Perspectives pour le canal de distribution officinal de la dermo-cosmétique et tendances à horizon 2025 pour le marché	111
3.2 Analyse du marché dermo-cosmétique anti-âge en 2023	114
3.3 Analyse consommateur	117
3.3.1 Le comportement du consommateur en circuit officinal	117
3.3.2 Le profil du consommateur de dermo-cosmétique, ses préoccupations et attentes	118
3.3.3 Le consommateur de dermo-cosmétiques anti-âge	122
3.4 Orientation et tendances émergentes sur le marché	127
3.4.1 Neurocosmétique	127
3.4.2 Microbiome de l'âge	129
3.4.3 Pollution, changement climatique : prévention des signes de l'âge	131
3.4.4 Smart diagnostics et personnalisation du soin cosmétique : extension du concept à	

l'anti-âge	132
3.4.5 Cosmétiques ciblés des peaux ménopausées	134
3.4.6 La cosméceutique : médicalisation du soin anti-âge en pharmacie et des ingrédients actifs cosmétiques anti-âge	134
4 ETUDE DE CAS : Exemple d'un lancement de gamme anti-âge développé par le laboratoire X	X
136	
4.1 Contexte et enjeux de l'anti-âge au sein du laboratoire X	136
4.1.1 Le contexte marché et les enjeux au lancement de la gamme en 2022	136
4.1.2 Objectifs du lancement	139
4.2 Gamme : concept scientifique, ingrédients actifs cosmétiques, produits et allégations	139
4.2.1 Le concept scientifique de la gamme	140
4.2.2 Les ingrédients actifs cosmétiques de la gamme	140
4.3 Résultats et discussions sur l'insertion de la gamme sur le marché en pharmacie	141
CONCLUSION	146
Références bibliographiques	

Liste des figures

- Figure 1 : Schéma de la structure anatomique de la peau (1).
- Figure 2 : Schéma des différentes couches de l'épiderme et des stades de différenciation des kératinocytes (2).
- Figure 3 : Coupe histologique de l'épiderme (3).
- Figure 4 : Coupe histologique du stratum granulosum (4).
- Figure 5 : Coupe histologique du stratum corneum (4).
- Figure 6 : Synthèse des mélanines (5).
- Figure 7 : Structure de la jonction dermo-épidermique (6).
- Figure 8 : Composition du derme (7).
- Figure 9 : Fibres de collagène en microscopie optique (8).
- Figure 10 : Schéma de l'implantation des annexes cutanées dans la peau (9).
- Figure 11 : Schéma de la vascularisation cutanée (10).
- Figure 12 : Comparaison des fibres élastiques d'un derme jeune et d'un derme âgé (11).
- Figure 13 : Schémas et coupes histologiques du remodelage de la matrice extracellulaire induit par le vieillissement cutané intrinsèque (12).
- Figure 14 : Coupe histologique de comparaison d'une peau jeune et d'une peau âgée avec mise en évidence de la modification structurale de la jonction dermo-épidermique (11).
- Figure 15 : Schéma récapitulatif des phénomènes immunitaires et inflammatoires au cours du vieillissement (13).
- Figure 16 : Schéma récapitulatif de l'immunité innée cutanée (13).
- Figure 17 : Photographies cliniques de patients atteints du syndrome de Werner (à 6, 18 et 36 ans) (14).
- Figure 18 : Photographies cliniques de 3 patients atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford ou progéria (15).
- Figure 19 : Décomposition des radiations en fonction de leur longueur d'onde (10).
- Figure 20 : Élastose à kystes et à comédons du front et périorbital d'un sujet âgé (16).
- Figure 21 : Kérose actinique ou solaire (17).
- Figure 22 : Lentigo actinique (18).
- Figure 23 : Taux d'expression des ARNm MMP 1 et MMP 3 dans des fibroblastes en fonction de la concentration en tabac à laquelle ils ont été exposés (19).
- Figure 24 : Effet du tabac sur la peau. Photo de 2 frères jumeaux fumeurs dont celui de droite ayant fumé 14 ans de plus (20).
- Figure 25 : Les crèmes dites "nourrissantes" (perspective historique) (21).
- Figure 26 : Les crèmes compensatrices hormonales (perspective historique) (21).
- Figure 27 : Publicités Tho-Radia, crème radioactive (perspective historique) (21).
- Figure 28 : Crèmes anti-âge à base d'extraits biologiques (perspective historique) (21).
- Figure 29 : Cible d'un médicament topique et d'un cosmétique (22).
- Figure 30 : Différentes techniques d'encapsulation d'ingrédient actif cosmétique (23).
- Figure 31 : Structure de l'acide hyaluronique (24).
- Figure 32 : Expression de TNF- α en réponse aux différents poids moléculaires d'acides hyaluroniques (25).
- Figure 33 : Structure de l'urée (26).
- Figure 34 : Structure de l'acide pyrrolidone carboxylique (27).
- Figure 35 : Synthèse de novo des céramides (10).

- Figure 36 : Processus industriel d'estérification des triglycérides d'une huile végétale (10).
- Figure 37 : Structure de différents phytostérols (10).
- Figure 38 : Structure de la chitine et du chitosane (10).
- Figure 39 : Exemple de délocalisation d'électrons du cycle aromatique du filtre ethylhexyl methoxycinnamate (filtre organique UVB) (28).
- Figure 40 : Mode d'action des ingrédients actifs cosmétiques dépigmentants (23).
- Figure 41 : Schéma des mécanismes d'action des antioxydants A. Piège des radicaux libres B. Piège des produits d'oxydation C. Action sur les enzymes de dégradation de la MEC (23).
- Figure 42 : Structure de la vitamine E (29).
- Figure 43 : Structure de la vitamine C (30).
- Figure 44 : Structure du niacinamide (31).
- Figure 45 : Mécanisme de transformation endogène du rétinol en acide rétinoïque et mode d'action (7).
- Figure 46 : Structure du bakuchiol (a) et du rétinol (b) (10).
- Figure 47 : Structure de la carnosine (32).
- Figure 48 : Structure générale d'un alpha hydroxyacide (7).
- Figure 49 : Structures des principaux AHA : acide glycolique, acide lactique, acide malique, acide citrique et acide tartrique (7).
- Figure 50 : Structure des principales isoflavones et du 17- β -estradiol (25).
- Figure 51 : Structure du resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) (33).
- Figure 52 : Préoccupations problèmes de peaux des consommateurs de dermo-cosmétiques (34).
- Figure 53 : Préoccupations galéniques des consommateurs de dermo-cosmétiques (34).
- Figure 54 : Profil du consommateur anti-âge en fonction de son âge (circuit parapharmacie et pharmacie) (35).
- Figure 55 : Préoccupations des consommatrices de dermo-cosmétique anti-âge et le taux de gêne associé (35).
- Figure 56 : Taille des marchés internationaux des produits cosmétiques probiotiques (36).
- Figure 57 : Données marché anti-âge tout circuit de distribution ; cumul fixe janvier 2022 à août 2022 (37).
- Figure 58 : Données marché anti-âge circuit officinal ; cumul fixe janvier 2022 à août 2022 (37).
- Figure 59 : Segmentation du marché anti-âge en 2022 (37).
- Figure 60 : Segmentation du marché anti-âge laboratoire X en 2022 (37).
- Figure 61 : Données marché anti-âge circuit officinal ; cumul mobile octobre 2022 à octobre 2023 (38).
- Figure 62 : Données hebdomadaires des PDM du segment anti-âge circuit officinal (du 31/12/2022 au 24/11/2023) (39).

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les 6 phototypes cutanés (8).

Tableau 2 : Acteurs de l'immunité adaptative cutanée (40).

Tableau 3 : Tableau synthèse de l'impact sur les différentes couches et structures cutanées et les signes cliniques du vieillissement cutané intrinsèque (6,7,41,42).

Tableau 4 : Différences fondamentales entre un médicament et un cosmétique (22).

Tableau 5 : Tableau comparatif des filtres chimiques et minéraux utilisés dans la formulation de produits de protection solaire.

Tableau 6 : Liste non exhaustive de peptides stimulants moléculaires (25).

Tableau 7 : Les différences entre un produit dermo-cosétique et un produit cosmétique classique.

Tableau 8 : Marché dermo-cosétique segment visage vendu en circuit officinal Français en CF de janvier 2023 à novembre 2023 - données en milliers (43).

Tableau 9 : Marché dermo-cosétique sous segment anti-âge vendu en circuit officinal Français en CF de janvier 2023 à novembre 2023 - données en milliers (44).

Tableau 10 : Marché dermo-cosétique sous segment anti-âge des gammes vendues en circuit officinal Français en CF de janvier 2023 à novembre 2023 - données en milliers (45).

Tableau 11 : Nombre moyen de types de soins anti-âge achetés en fonction de l'âge des consommatrices (35).

Liste des abréviations

ACTH : AdrenoCorticoTropic Hormone (Hormone adrénocorticotrope)

Ag : Antigène

AGE : Advanced glycation end products (Produits terminaux de glycation)

AH : Acide Hyaluronique

AHA : Alpha Hydroxy Acid (Acide alpha hydroxylé)

AKA : Alpha Keto Acid

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASB : Albumine de Sérum Bovin

A β : Bêta Amyloïde

BCR : B Cell Receptor (Récepteur des lymphocytes B)

BHA : Bêta Hydroxy Acid (Acide bêta hydroxylé)

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BRI : Bon de Réduction Immédiate

CE : Commission Européenne

CF : Cumul Fixe

CM : Cumul Mobile

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMR : agents chimiques Cancérogènes, Mutagènes ou toxiques pour la Reproduction

CPP : Collagen Potentiating Peptide (Peptide potentialisateur de collagène)

CRABP : Cellular Retinoïc Acid Binding Protein (Protéine cellulaire de liaison à l'acide rétinoïque)

CRBP : Cellular Retinol Binding Protein (Protéine cellulaire de liaison au rétinol)

CSP : Code de la Santé Publique

CSP + ou - : Catégorie Socio-Professionnelle plus ou moins

CTGF : Connective Tissue Growth Factor (Facteur de croissance du tissu conjonctif)
DEG : Dose Érythémateuse Minimale
DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DHEA : Déhydroépiandrostérone
DIP : Dossier d'Information Produit
EGF : Epithelial Growth Factor (Facteur de croissance épithéial)
EIG : Événement Indésirable Grave
ER : Estrogen Receptor (Récepteur aux œstrogènes)
FGF : Fibroblast Growth Factor (Facteur de croissance fibroblastique)
FHL : Film HydroLipidique
FPS : Facteur de Protection Solaire
GAP jonctions : jonctions communicantes
ICCR : International Cooperation on Cosmetics Regulation (Coopération internationale sur la réglementation cosmétique)
Ig : Immunoglobuline
IGF : Insulin Like Growth Factor (Facteur de croissance ressemblant à l'insuline)
INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (Nomenclature internationale des ingrédients cosmétiques)
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IR : Infrarouge
JDE : Jonction Dermo Épidermique
LB : Lymphocyte B
LT : Lymphocyte T
MAP : Magnesium Ascorbyl Phosphate
MEC : Matrice Extra Cellulaire
MMP : Métalloprotéases Matricielles
MSH : Melanocyte-Stimulating Hormone (Hormone mélanotrope)
NICE : (Système) Neuro Immunitaire Cutané Endocrine
NMF : Natural Moisturizing Factors (Facteurs naturels d'hydratation)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTC : Over The Counter (Sans ordonnance)
PAMPS : Pathogen Associated Molecular Pattern (Motif moléculaire associé aux pathogènes)
PCA : Pyrrolidone Carboxylic Acid (Acide pyrrolidone-carboxylique)
PDGF : Platelet Derived Growth Factor (Facteur de croissance dérivé des plaquettes)
PDM : Parts De Marché
PEG : Polyéthylène glycol
PIE : Perte Insensible en Eau
PLV : Publicité Lieu de Vente
PMP : Prix Moyen par Produit
ROS : Reactive Oxygen Species (Substance réactive à l'oxygène)
R & D : Recherche et Développement
SHOP : Sell's Higher Olefin Process
SMS : Senescence Messaging Secretome (Facteurs sécrétés associés à la sénescence)
SPF : Sunburn Protection Factor (Facteur de protection solaire)
TCR : T Cell Receptor (Récepteur des lymphocytes T)
TGF : Transforming Growth Factor (Facteur de croissance transformant)
TLR : Toll Like Receptor (Récepteur de type Toll)

UEM : Unité Épidermique de Mélanisation

Un : Unité

UV : Ultraviolet

VRP : Voyageur, Représentant et Placier

INTRODUCTION

La peau est l'un des organes les plus passionnantes du corps humain, il répond à des fonctions essentielles et parfois contradictoires. Cet organe, enveloppe de l'être humain est une frontière tant physiologique que sociale entre l'extérieur et l'intérieur. Le vieillissement cutané fait partie de cette intrication étroite entre ce que je suis et ce que les autres voient de moi. La peau est en mouvement perpétuel, miroir de notre propre changement. Elle est un des rares organes visibles qui vieillit, notre vieillissement cutané se produit sous nos regards. Le processus de vieillissement cutané repose essentiellement sur deux piliers : ce qui est constitutif ou intrinsèque et ce qui est adaptatif, extrinsèque qui relève de nos comportements et de notre environnement. Ces principes seront développés dans la partie 1 de ce travail.

Le vieillissement cutané est un état de la peau qui n'est pas pathologique mais qui préoccupe les individus et donne lieu à des solutions apportées par la cosmétologie. Parmi les moyens non invasifs pour contrer le vieillissement cutané, la dermo-cosmétique est presque en situation de monopole. En effet, il existe très peu de médicaments dermatologiques indiqués dans le vieillissement cutané. Les produits cosmétiques font l'objet d'une réglementation singulière ainsi que d'un développement de formules spécifiques et optimisées pour la pénétration cutanée d'ingrédients actifs cosmétiques. Pour lutter contre le vieillissement cutané, il existe une armada d'ingrédients actifs cosmétiques anti-âge. Ces notions seront traitées dans la partie 2 de ce travail.

Les industriels dermo-cosmétiques gravitent autour des codes pharmaceutiques et tissent un marché anti-âge officinal très concurrentiel. Ces acteurs ne sont pas des laboratoires pharmaceutiques, à ce titre ils n'ont pas les mêmes contraintes et exigences réglementaires. Leurs objectifs commerciaux et stratégiques s'éloignent de ceux des industriels pharmaceutiques qui répondent à un besoin en fonction des pathologies, du positionnement d'indication mais également des contraintes de remboursements, balance bénéfice/risque, couverture de brevets etc. Cependant, le marché dermo-cosmétique a ses propres codes et repose sur un tissu de professionnels du secteur de la santé qui conseillent les patients et qui achètent leurs produits. Les industriels dermo-cosmétiques s'appuient sur la connaissance et l'analyse du marché, les analyses des tendances du marché et les analyses des comportements consommateurs pour comprendre quelle est la demande et le besoin afin de développer le meilleur produit. Ces concepts seront évoqués dans la partie 3 de ce travail.

Pour les industriels dermo-cosmétiques, le marché anti-âge est un segment vecteur de valeur et à forts enjeux. Dans la partie 4 de ce travail sera illustré l'exemple d'un lancement de gamme anti-âge sur le circuit officinal Français. Nous discuterons les résultats et l'insertion de gamme sur le marché un an après son lancement.

1 LA PEAU ET SON PROCESSUS DE VIEILLISSEMENT

1.1 La peau

Sur le plan physiologique, la peau est une barrière, la première ligne engagée dans la protection du soi (agents chimiques, mécaniques, pathogènes et lumineux extérieurs, contraintes thermiques, déshydratation). Elle est également un espace d'échange avec l'extérieur (pénétration transcutanée de molécules, respiration percutanée, évacuation des déchets par les glandes sudoripares) et tient une place de choix dans la médiation d'informations sensorielles (le toucher). Elle tient également un rôle métabolique puisqu'elle synthétise, dans la partie profonde de l'épiderme, la vitamine D, sous l'influence des rayons ultraviolets B (7).

La peau est l'organe le plus lourd et le plus étendu du corps humain. En effet, son poids total atteint 3,5 à 4 kg et sa superficie est d'environ 2 m², son épaisseur varie entre 0,5 mm et 5 mm (dépendant de la localisation anatomique, du sexe et de l'âge). Elle renferme 20% de la totalité de l'eau du corps humain (46).

Sa structure est hétérogène, elle est constituée de trois couches qui diffèrent par leur composition et structure. La peau est également constituée d'annexes. Les trois couches principales jouent, du fait de leur différence, un rôle singulier. Du plus superficiel au plus profond de la peau : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

L'épiderme embryonnaire provient du feutrage ectodermique alors que le derme sous-jacent est issu du mésoderme (47).

L'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé. Il peut être schématiquement décrit en deux parties. Une partie vivante hydrophile plus en profondeur et une partie à la surface hydrophobe composée de cellules mortes formant la couche cornée. Cette structure stratifiée est en renouvellement perpétuel et confère à la peau une protection contre les pénétrations extérieures et régule les interactions entre l'environnement et l'organisme.

Le derme est essentiellement constitué de tissus conjonctifs. C'est une couche hydrophile irriguée par la circulation sanguine et composée d'un gel dans lequel un réseau dense de fibres (collagène et élastine) apporte une résistance mécanique à la peau (48).

L'hypoderme, tissu conjonctif lâche (comme le derme) a la particularité d'être constitué de cellules adipeuses regroupées en lobes graisseux. Il est souvent décrit comme un matelas formant une couche de réserve de graisse.

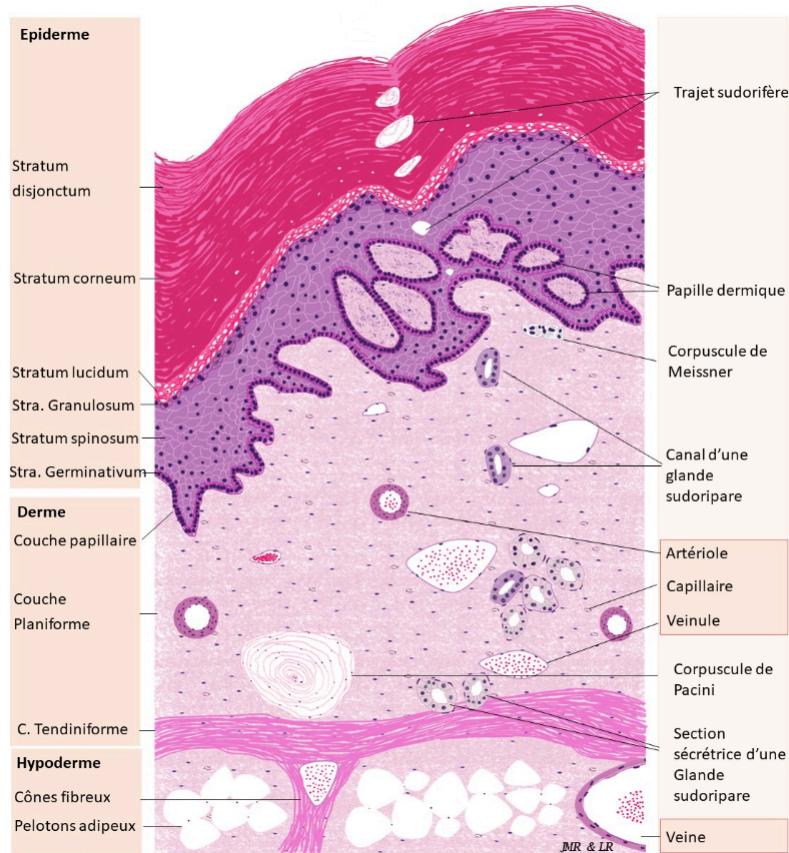


Figure 1 : Schéma de la structure anatomique de la peau (1).

1.1.1 Epiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, son épaisseur varie en fonction de sa localisation. Il est plus fin au niveau des paupières environ 0,1 mm et plus épais au niveau des paumes et plantes de pieds jusqu'à 1 mm (49).

C'est un épithélium de revêtement pavimenteux pluristratifié et kératinisé qui se renouvelle continuellement (30 à 40 jours en moyenne). Il est constitué de plusieurs assises de kératinocytes qui se différencient successivement au fur et à mesure que l'on se rapproche de la lumière (en superficie de la peau). La différenciation des kératinocytes basaux en cornéocytes forme la couche cornée qui s'exfolie sous forme de squames cutanées, ainsi se produit le renouvellement perpétuel de cet épithélium singulier.

Un épithélium est un tissu formé de cellules jointives, juxtaposées, solidaires les unes des autres par des systèmes de jonction. Ce tissu repose sur une membrane basale ou lame basale (50).

Il est classifié parmi les épithéliums pavimenteux car les cellules de sa couche superficielle sont aplatis, annulées et remplies de kératine. On dit qu'il est pluristratifié car il repose sur

plusieurs assises cellulaires et kératinisé car il a la particularité de synthétiser une protéine : la kératine.

Il a la singularité d'être recouvert au niveau de sa couche la plus superficielle d'un film hydrolipidique qui lui confère protection et maintien de l'homéostasie cutanée. Les kératinocytes, population cellulaire majoritaire dans l'épiderme, synthétisent également des lipides intra-épidermiques composés de céramides, d'acides gras et de cholestérol.

Il est avasculaire, ne contient ni de vaisseaux sanguins ni de vaisseaux lymphatiques. Cependant, il est innervé et contient de nombreuses terminaisons nerveuses.

Les principales cellules présentes dans l'épiderme sont les kératinocytes (80 à 90%), les mélanocytes (8 à 13%), les cellules de Langerhans (2 à 8%) et les cellules de Merkel (environ 1%).

Il est constitué de quatre couches distinctes. De l'intérieur vers l'extérieur : le stratum germinatum (couche basale), le stratum spinosum (couche épineuse), le stratum granulosum (couche granuleuse) et enfin le stratum corneum (couche cornée) (51).

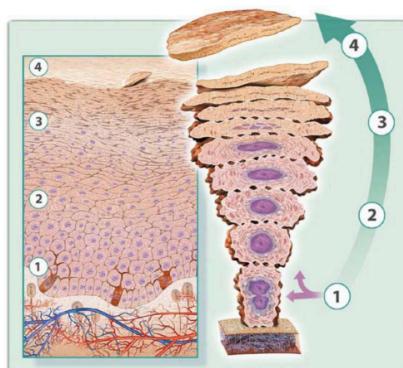


Figure 2 : Schéma des différentes couches de l'épiderme et des stades de différenciation des kératinocytes (2).

1) stratum germinativum 2) stratum spinosum 3) stratum granulosum 4) stratum corneum

1.1.1.1 *Les différentes couches*

1.1.1.1.1 Stratum germinatum ou couche basale

Le stratum germinatum ou couche basale est la couche la plus profonde de l'épiderme. Il s'agit du compartiment prolifératif qui donne naissance à l'ensemble des kératinocytes des couches supérieures de l'épiderme.

Sa position et son rôle au sein de l'épiderme sont capitaux. En effet, elle se situe au contact d'une membrane basale dite jonction dermo-épidermique (ou JDE), établissant ainsi le lien entre épiderme et derme.

Elle est constituée d'une seule couche de cellules cylindriques, relativement claires avec un cytoplasme et un noyau allongé, implantées perpendiculairement sur les papilles du derme : les kératinocytes dont environ 50% sont en mitose (51). Les cellules sont connectées les unes aux autres par des desmosomes (d'origine protéique) et des jonctions communicantes aussi appelées GAP jonctions (canaux transmembranaires) qui permettent d'entretenir des échanges directs de cellule à cellule (7). De plus, les cellules sont attachées à la JDE par des hémidesmosomes.

Ces kératinocytes basaux comprennent trois populations morphologiquement identiques mais fonctionnellement différentes :

- Les cellules souches de l'épiderme.
- Les cellules amplificatrices se divisant avant d'entrer dans le compartiment de différenciation.
- Les cellules post-mitotiques qui restent en position basale (8).

Ces kératinocytes basaux permettent de produire les cellules de la couche supérieure : le stratum spinosum. En effet, les kératinocytes qui ont quitté la couche basale deviennent polygonaux et leur noyau s'arrondit ce qui donne un aspect épineux aux cellules. Ces kératinocytes vont subir un phénomène de kératinisation (changement morphologique) à mesure de leur migration dans l'épiderme.

1.1.1.1.2 Stratum spinosum ou couche épineuse

Le stratum spinosum est formé de six à dix assises cellulaires polyédriques (kératinocytes cellules amplificatrices de la couche basale qui ont migré) qui forment de nombreux replis. Les cellules sont solidement attachées les unes aux autres par des desmosomes, ce qui, en coupe histologique, donne une apparence épineuse. Cette structure assure une très grande cohésion entre les cellules, permet une résistance mécanique et une certaine souplesse.

Le cytoplasme des kératinocytes se remplit graduellement de filaments de kératine. En effet, il contient des tonofilaments qui se regroupent en paquets, les tonofibrilles (en cheminant vers le haut elles se différencient biochimiquement et deviennent plus actives) (51).

Progressivement, le cytoplasme et le noyau des kératinocytes s'aplatissent, leur axe devient parallèle à la jonction dermo-épidermique (ou JDE). À ce stade, il y a l'apparition de granulations dans le cytoplasme des kératinocytes qui définit la couche suivante, dite stratum granulosum (8).



Figure 3 : Coupe histologique de l'épiderme (3). 1) stratum germinativum 2) stratum spinosum

1.1.1.1.3 Stratum granulosum ou couche granuleuse

Dans cette couche de l'épiderme sont synthétisées des molécules fondamentales qui seront responsables des caractères physico-chimiques des couches supérieures de l'épiderme.

Les kératinocytes se différencient et deux sortes de granulations apparaissent : la kératohyaline et les kératinosomes (ou corps d'Odland).

- Les grains de kératohyaline sont constitués soit d'une protéine qui contribue à la formation du ciment interfibrillaire, soit d'une phosphoprotéine de grande taille : la profilaggrine (51). Cette profilaggrine est constituée de dix à douze sous-unités de filaggrine (filament aggregating protéine). Durant la transition entre kératinocytes granuleux et cornéocytes (cellules du stratum corneum), la profilaggrine est dé-phosphorylée. Ainsi, les molécules de filaggrine dissociées s'attachent aux molécules filamenteuses de kératine, les agrègent et permettent la formation des ponts disulfure. La filaggrine est donc responsable de l'agrégation des filaments de kératine (52).
- Les kératinosomes (ou corps d'Odland) sont des corpuscules ovalaires à contenu lamellaire. Ils sont remplis de sécrétions lipidiques et de protéines enzymatiques qui, excrétées lors du stade terminal de la kératinisation dans l'espace intercellulaire, participent à la cohésion de la couche cornée et à la fonction barrière de la peau¹.

Ces sécrétions forment un enduit imperméable qui limite la perte en eau et protège des agents extérieurs. De plus, les enzymes sécrétées par les kératinosomes permettent la destruction des desmosomes du stratum corneum et donc rendent possible le phénomène de desquamation.

Dans le stratum granulosum, les kératinocytes restent nucléées. Il est à noter que l'ensemble des couches cellulaires nucléées (stratum germinativum, stratum spinosum et stratum granulosum) constitue le corps muqueux de Malpighi (50).

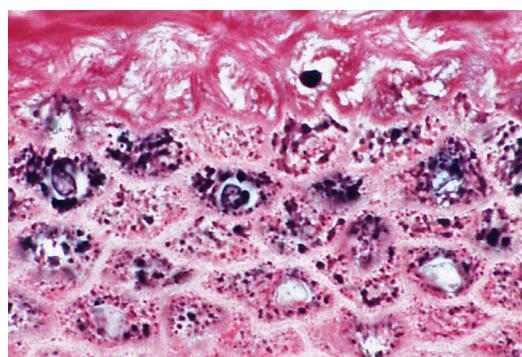


Figure 4 : Coupe histologique du stratum granulosum (4).

¹ (52)

1.1.1.1.4 Stratum corneum ou couche cornée

Il est formé de trois couches :

- Le stratum lucidum (couche claire) : présent uniquement sur la paume des mains et les plantes des pieds.
- Le stratum compactum (couche compacte) : présente la couche cornée proprement dite. À ce stade les cellules sont encore très soudées entre elles.
- Le stratum disjunctum (couche desquamante) : c'est la couche la plus externe. Dans cette couche, les kératinocytes sont totalement différenciés, on les appelle les cornéocytes.

L'ensemble de ces trois couches a une épaisseur variable selon la localisation et l'état de santé de la peau mais peut aller de 1,5 mm à 0,05 mm.

Le stratum corneum est une couche singulière de l'épiderme, de par sa composition et ses propriétés fondamentales pour la peau. Les cellules qui composent cette couche représentent le stade terminal du processus de kératinisation. Ce sont des cellules dépourvues de noyau et constituées presque exclusivement de kératine.

Mais qu'est-ce que la kératine et pourquoi est-elle si importante pour la peau ?

La kératine est une protéine fibreuse hélicoïdale riche en acides aminés soufrés. Elle se présente sous forme de faisceaux de filaments enrobés dans une matrice constituée de filaggrine. Dans l'épiderme, elle est synthétisée dès le stratum germinatum et est transportée au gré du processus de kératinisation tout en se polarisant (elle devient de plus en plus dure) jusqu'au stratum corneum. En effet, les fonctions -SH libres des acides aminés soufrés qui la composent vont s'assembler en pont disulfure (-S-S-) au niveau du stratum corneum, ce qui confère aux cornéocytes une très grande dureté et résistance. Il existe de multiples formes différentes (dans l'épiderme, les cheveux, les ongles) mais elles ont toutes comme propriété principale une excellente résistance aux agressions extérieures (7).

Le stratum corneum, bien que composé de cellules anucléées, est le siège d'une forte activité métabolique. De plus, ses cellules sont riches en substances plus ou moins hygroscopiques qui assurent la rétention de l'eau (51).

Les cornéocytes ont une structure extrêmement organisée à l'image d'un mur infranchissable et un ciment lipidique les lie (ces lipides proviennent de l'exocytose des corps d'Odland). Ce ciment intercellulaire est constitué de céramides, de cholestérol et d'acides gras polyinsaturés. Les desmosomes responsables également de l'adhésion des cellules entre elles sont transformés dans le stratum corneum en cornéosomes ou cornéodesmosomes.

Au niveau du stratum disjunctum se produit le phénomène de desquamation naturelle. Cette dernière s'effectue par lyse enzymatique du ciment lipidique intercellulaire et des cornéodesmosomes permettant ainsi la libération des cornéocytes.

Le caractère quasi imperméable et compact du stratum corneum assure la fonction de barrière cutanée. C'est un bouclier contre la pénétration d'agents extérieurs et empêche la fuite d'eau. En d'autres termes, il permet de maintenir l'homéostasie de la barrière cutanée.

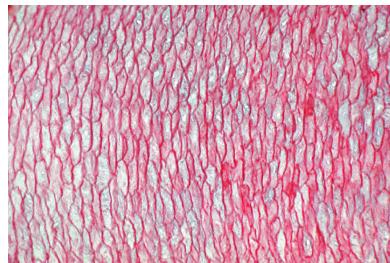


Figure 5 : Coupe histologique du stratum corneum (4).

1.1.1.2 Population cellulaire

1.1.1.2.1 Les kératinocytes

Ce sont les cellules majoritaires de l'épiderme, elles représentent 80 à 90% de la population cellulaire totale. Elles sont présentes dans les quatre couches de l'épiderme, justifiant son nom d'épithélium stratifié. Elles sont liées à la JDE par des hémidesmosomes dans le stratum germinatum et entre elles par des desmosomes.

Au niveau du stratum germinatum se trouvent les cellules souches unipotentes (à l'exception des cellules souches folliculaires qui sont multipotentes) qui, en se divisant donnent des cellules filles dont un type de cellule appelée cellule amplificatrice va migrer vers la couche supérieure et commencer son processus de différenciation.

De nombreuses protéines sont indispensables à la différenciation des cellules épidermiques. Notamment un complexe de kinase dont une sous unité alpha de l'I-k-B kinase qui contrôle la prolifération et la spécialisation des cellules basales de l'épiderme ainsi que la production d'une protéine kDIF fondamentale à la différenciation des kératinocytes dans l'épiderme. Toute déficience de sous-unité alpha I-k-B kinase induit une production incontrôlée de cellules basales en absence de kératinisation (51).

De plus, l'aquaporine-3, exprimée par les kératinocytes du stratum germinatum est impliquée dans les mécanismes de prolifération et de différenciation des kératinocytes épidermiques. En effet, en se couplant avec la phospholipase D2 elle favorise la formation de l'activateur de la protéine kinase C qui intervient dans la régulation du cycle cellulaire. Par ailleurs, l'aquaporine-8 impliquée dans le métabolisme de l'urée, un des composants du

facteur naturel d'hydratation (NMF), interviendrait directement dans l'hydratation du stratum corneum.

Par la suite le rôle principal du kératinocyte est de réaliser le phénomène de kératinisation (différenciation cellulaire) en migrant en flux continu vers la surface de l'épiderme jusqu'à aboutir au stade final de kératinisation. Ce stade final de kératinisation est l'obtention d'un cornéocyte anucléé qui a pour vocation d'être éliminé par le phénomène de desquamation naturelle.

Le phénomène de kératinisation comprend donc deux phénomènes simultanés : une migration verticale des cellules et une différenciation cellulaire.

Ce processus permet la formation de la kératine épidermique dont la propriété principale est d'assurer une grande résistance aux agressions diverses.

Il ne faut pas oublier que ces kératinocytes ont également une activité immunologique à part entière. En effet, ils peuvent exprimer des antigènes de classe et certaines molécules d'adhésion comme ICAM 1. Ils ont donc une activité de cellules présentatrices d'antigènes. Ils produisent également de nombreuses cytokines (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...) (49).

Ainsi, les kératinocytes jouent trois grands rôles majeurs :

- Rôle barrière entre l'extérieur et l'intérieur du fait de la différenciation ultime des kératinocytes en cornéocytes (protection des agressions chimiques, pathogènes, maintien de l'hydratation cutanée en évitant la perte en eau),
- Rôle de cohésion de l'épiderme (protection des agressions mécaniques),
- Rôle de protection contre les radiations lumineuses (6).

1.1.1.2.2 Les mélanocytes

Les mélanocytes, cellules dendritiques singulières, représentent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Ils sont retrouvés de façon hétérogène sur l'ensemble du corps. Leur nombre est fixé à la naissance et ne commence à fonctionner et assurer leur fonction de production que lentement. Ils ont pour origine les crêtes neurales, dans l'épiderme, ils résident exclusivement dans le stratum germinatum. Les mélanocytes sont responsables de la pigmentation constitutive (à distinguer de la pigmentation facultative communément appelée bronzage) de la peau. En effet, ils ont pour rôle fondamental la synthèse de mélanine dans des organites spécialisés : les mélanosomes. Les mélanocytes insinuent leurs dendrites entre les kératinocytes pour leur transmettre les mélanosomes dans lesquels se produit la synthèse de mélanine. Dès que les mélanosomes sont matures dans les prolongements dendritiques, les kératinocytes voisins phagocytent l'extrémité dendritique du mélanocyte pour y intégrer le mélanosome. Les kératinocytes sont ainsi les vecteurs du pigment au travers des différentes couches de l'épiderme pour protéger leur matériel génétique des effets mutagènes des rayonnements UV.

Nous comptons environ 1 mélanocyte pour 36 kératinocytes et cet ensemble est appelé une Unité Epidermique de Mélanisation (UEM) (5).

Leur fonction principale est donc la synthèse de mélanine :

- Eumélanines : pigments brun-noirs jouant un rôle photoprotecteur en absorbant les rayonnements UV nocifs.
- Phéomélanines : pigments jaunes-oranges-rouges qui sous l'action de radiations lumineuses seront carcinogènes.

La répartition entre ces deux types de pigments varie en fonction des individus. Les études histochimiques et immunohistochimiques ont montré que le phototype cutané ne dépend pas de la densité en mélanocytes (densité identique chez tous les individus pour une zone cutanée donnée) (8). De plus, la pigmentation de la peau dépend de facteurs génétiques, de l'exposition à différents types de rayonnements lumineux, de l'âge, de la vascularisation de l'individu et des hormones. Par convention, on classe les phototypes cutanés en fonction de la couleur de la peau et de sa capacité à développer une pigmentation induite par les rayons UV (tableau 1).

Tableau 1 : les 6 phototypes cutanés (8).

Type I	– peau blanche – brûle toujours – ne bronde jamais	Type IV	– peau mate – brûle peu – bronde toujours bien
Type II	– peau blanche – brûle facilement – bronde peu et avec difficulté	Type V	– peau brune – brûle rarement – bronde intensément
Type III	– peau blanche – brûle peu – bronde progressivement	Type VI	– peau brun foncé à noire – ne brûle jamais – bronde intensément et profondément

La synthèse de mélanine se déroule en plusieurs phases :

1. Hydroxylation de la tyrosine en DOPA induite par une tyrosinase,
2. Oxydation de la DOPA en dopaquinone par la même tyrosinase,
3. L'étape suivante est en faveur de la voie des phéomélanines si la dopaquinone est en contact avec une grande quantité de cystéine. Dans le cas contraire, elle se dirige en faveur de la voie des eumélanines et induit alors la nécessité tyrosinase TRP2 (tyrosine related protein 2) et TRP1 (tyrosine related protein 1).

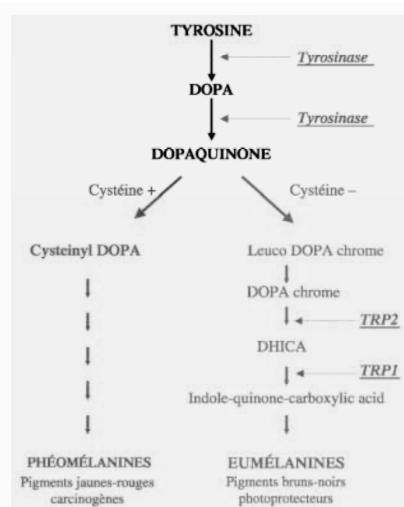


Figure 6 : Synthèse des mélanines (5).

Les mélanocytes sont de par leur fonction de production de mélanine, des cellules de haute importance pour l'épiderme. De ce fait, les mélanosomes permettent de protéger l'ADN en absorbant les rayonnements de 200 à 2000 nm et les eumélanines absorbent les radicaux libres résultant des rayonnements UV.

De nombreux facteurs interviennent dans la formation de la mélanine :

- Le soufre,
- La MSH (melanin stimulating hormone) : stimule le proenzyme inactif de la tyrosinase,
- L'ACTH (adrenocorticotropic hormone) : accélère la mélanogénèse,
- Les œstrogènes accélèrent la mélanogénèse par action directe ou par intervention des hormones hypophysaires,
- Les prostaglandines ED et D2 stimulent la mélanogénèse,
- La Vitamine D3 active la phospholipase qui favorise la formation d'acide arachidonique. Celui-ci conduit à la formation de prostaglandines qui stimulent la division des mélanocytes,
- Les corticoïdes diminuent la synthèse de mélanine.

1.1.1.2.3 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans représentent la troisième population cellulaire présente dans l'épiderme. Elles sont issues des organes hématopoïétiques et migrent vers l'épiderme où elles vont jouer un rôle dans l'immunité. En effet, ce sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T. Leurs fonctions dans l'épiderme sont de capturer les exo antigènes par la voie des endosomes, puis de les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du CMH. Ensuite, ces cellules traversent l'épiderme et le derme

pour se retrouver dans le système lymphatique et gagner le cortex profond des ganglions lymphatiques. C'est ici qu'elles présentent aux lymphocytes T CD4⁺ l'exo antigène associé aux molécules de classe II du CMH (5,7,10,53).

1.1.1.2.4 Les cellules de Merkel

C'est la quatrième et dernière population cellulaire présente au niveau de l'épiderme. Elles sont originaires des crêtes neurales et sont localisées principalement au niveau du stratum germinatum et dans la gaine externe du follicule pileux.

Leur répartition corporelle est hétérogène, elles sont plus présentes au niveau des paumes des mains, des pieds, des lèvres et du bout des doigts.

Ce sont des cellules épithéliales et neuro-endocrine produisant des neuromédiateurs (sérotonine, somatostatine, neurotensine) et remplissant un rôle de mécanorécepteur enregistrant principalement des stimuli vibratoires intra épidermique pour les transmettre aux terminaisons nerveuses libres avec lesquelles elles sont en rapport étroit.

Les cellules de Merkel sont parfois regroupées en amas de 10 à 80 cellules formant un disque appelé "corpscule tactile" ou "corpscule de Merkel" en contact avec une terminaison nerveuse (5,7,10,53).

1.1.1.3 Rôles de l'épiderme

L'épiderme est avant tout une barrière protectrice dense et résistante grâce notamment à la cohésion très forte des cellules entre elles assurée par les jonctions intercellulaires et le ciment lipidique intercellulaire. L'épiderme a la particularité d'être la partie de la peau exposée, directement au milieu extérieur. Il tient donc un rôle central dans la protection de l'organisme contre toutes agressions extérieures.

Les agressions peuvent être d'ordre :

- Physiques : les rayonnements solaires, les variations de températures, la pollution.
- Chimiques : le stratum corneum de par sa structure et la présence de kératine est un véritable bouclier contre les produits chimiques nocifs et irritant en contact avec la peau.
- Mécaniques : lésions profondes ou superficielles, piqûres, ecchymose, chocs. L'épiderme protège contre ces multiples traumatismes de la peau grâce à ses différentes strates. Son stratum corneum étant à la fois très résistant et extensible joue un rôle de ressort pour amortir les chocs.
- Thermiques : le stratum corneum isole, dans une moindre mesure, de la chaleur de par sa composition intercellulaire riche en lipide, sa conductibilité thermique est faible.
- Microbiennes/ pathogènes : l'épiderme dispose d'une flore saprophyte à sa surface et d'un film hydrolipidique acide qui permettent d'empêcher la prolifération microbienne. De plus, si la barrière cutanée est lésée ou suffisamment fragilisée

pour laisser pénétrer des agents pathogènes extérieurs, l'épiderme dispose de cellules de Langerhans spécialisées dans la présentation d'antigène aux lymphocytes déclenchant une réponse immunitaire (7).

L'épiderme joue également un rôle central dans la prévention de la déshydratation cutanée. Bien qu'il existe une perte insensible en eau (100mL/jour) résiduelle, il réduit l'évaporation de l'eau (grâce notamment au film hydrolipidique et aux composants hygroscopiques qui le constituent) et endigue la perte de protéines et électrolytes essentiels à la nutrition de la peau.

Il ne faut pas oublier le rôle d'échange de l'épiderme. C'est un véritable bouclier contre les agressions extérieures mais il permet également des échanges entre le milieu extérieur et le milieu intérieur (et vis versa). Il est, de fait, le garant de l'absorption cutanée de certaines petites molécules pouvant traverser les différentes couches de la peau et en fonction de son but, aller jusqu'à la circulation systémique (d'où l'intérêt d'utiliser les voies topiques).

L'épiderme est également le lieu d'activité de la synthèse de la vitamine D. Au niveau du stratum granulosum, se trouve le précurseur de la vitamine D : le 7-déhydrocholestérol qui au contact des rayons UVB est transformé en vitamine D3. Des transformations de la vitamine D3 sont ensuite engagées dans le foie puis le rein pour donner la vitamine D active.

L'épiderme est impliqué via les kératinocytes dans la production d'endorphines sous l'action des rayonnements UV. Ces endorphines interviennent dans la régulation thymique de l'individu (les syndromes dépressifs sont plus fréquemment observés en hiver) (49). La photothérapie constitue un des traitements connexes pour certaines formes de dépression.

L'un des autres grands rôles de l'épiderme est son aspect esthétique. L'épiderme est la plus vaste surface d'échange de notre corps avec le milieu social qui nous entoure. Son aspect, ses caractéristiques collectives et ses particularités individuelles font de la peau un véritable organe social. Reflet de qui nous sommes au regard des autres et de nous-même. C'est un extraordinaire carrefour entre l'intériorité et l'extériorité, le soi, les autres et le rapport au monde.

1.1.2 Jonction dermo-épidermique

La surface d'adhérence et d'échange entre le derme et l'épiderme est appelée jonction dermo-épidermique ou JDE. Elle se situe à l'interface du derme papillaire et des kératinocytes de la lame basale de l'épiderme.

Elle a un aspect ondulé homogène (environ 0,5 à 1µm d'épaisseur) chez le sujet jeune avec une alternance d'invaginations du derme dans l'épiderme appelé "papilles dermiques" et d'invaginations de l'épiderme dans le derme appelé "crête épidermique". Ces replis et invaginations préservent le glissement de l'épiderme sur le derme. Chez un sujet âgé, la JDE a un aspect aplati engendrant un affaissement de la peau.

C'est une surface acellulaire très complexe caractérisée par plus d'une vingtaine de macromolécules différentes (7).

Elle est constituée de deux feuillets :

- La lame basale : elle même constituée de la lamina lucida et lamina densa. Cette lame basale est composée principalement de fibres de collagène de type IV et de glycoprotéines (lamine, fibronectine),
- La lame réticulaire : composée essentiellement de collagène de type III et VII (5).

Les kératinocytes du stratum germinatum s'ancrent à la lame basale de la jonction dermo-épidermique par des hémidesmosomes via des tonofilaments de kératine. Le derme s'attache sur des plaques d'ancre de la lame basale de la jonction dermo-épidermique via des fibrilles de collagène de type VII.

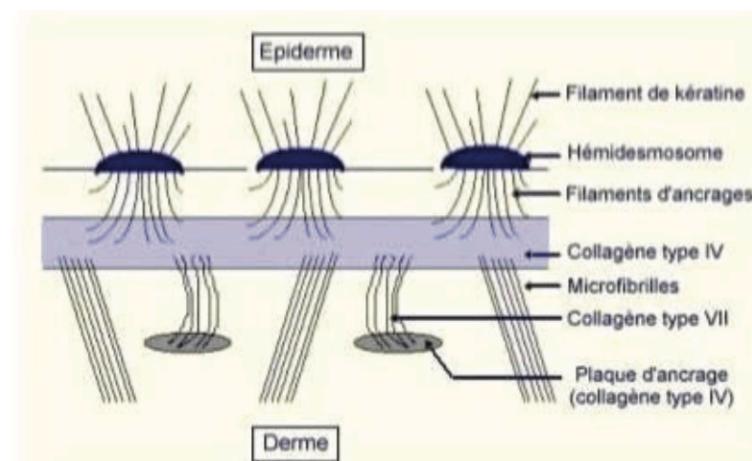


Figure 7 : Structure de la jonction dermo-épidermique (6).

La JDE joue deux grands rôles capitaux :

- Support à la fois mécanique et élastique permettant à l'épiderme de conserver son intégrité.
- Échanges (métaboliques, cellulaires lors de réponses inflammatoires et/ou immunologiques) entre épiderme et derme.

1.1.3 Derme

Le derme est un tissu conjonctif dense dit de soutien. Son épaisseur varie en fonction de la localisation de 1 à 4mm. Il a pour origine (comme l'hypoderme) le mésoblaste intra-embryonnaire.

Il donne à la peau ses propriétés de résistances et d'élasticité.

Le derme est constitué de deux parties :

- Le derme réticulaire : le plus profond et le plus épais, il représente 80% de l'épaisseur totale du derme.
- Le derme papillaire : le plus fin et le plus fragile au contact de la JDE.

Le derme possède deux types de cellules :

- Les cellules mobiles : des cellules de l'immunité macrophages, lymphocytes, granulocytes, éosinophiles et quelques cellules adipeuses,
- Les cellules fixes : les fibroblastes responsables de la synthèse de la matrice extracellulaire dans laquelle baigne l'ensemble des cellules. La matrice extracellulaire ou MEC est principalement composée de collagène, d'élastine, de la substance fondamentale et de glycoprotéines.

Le derme est également le lieu d'implantation des annexes cutanées (glandes sudoripares, glandes sébacées et les follicules pileux).

Il est pourvu d'un réseau important de vaisseaux sanguins nécessaires à l'oxygénation et la nutrition de la peau mais également pour maintenir son homéostasie (thermorégulation) et son équilibre hydrique. Il est également doté de fibres nerveuses et de récepteurs sensoriels qui permettent la collecte d'informations perçues comme le tact grossier, fin et la sensibilité douloureuse.

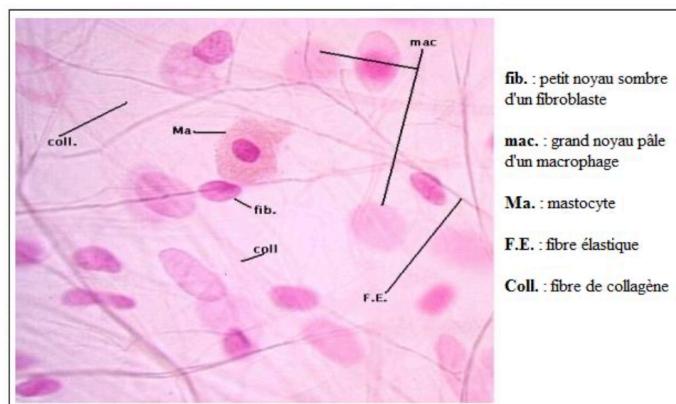


Figure 8 : Composition du derme (7).

1.1.3.1 Les différentes couches

1.1.3.1.1 Le derme réticulaire

Le derme réticulaire est plus profond et plus épais que le derme papillaire. Il constitue la partie résistante du derme.

Il est formé d'un tissu conjonctif dense dans lequel les fibres de collagènes grossières en faisceaux et les fibres élastiques s'entrecroisent parallèlement à la surface de la peau.

Le derme réticulaire est également constitué de petites artéries et veinules, des petits nerfs, des canaux excréteurs des glandes sudorales et des follicules pilosébacés (5).

1.1.3.1.2 Le derme papillaire

Le derme papillaire est en contact avec la JDE. C'est à cet endroit que s'effectuent les échanges nutritifs avec l'épiderme via sa couche basale.

Il est formé d'un tissu conjonctif lâche vascularisé qui renferme des fibroblastes, du réseau élastique, des anses capillaires terminales, des terminaisons nerveuses et surtout des fibres de collagènes fines et isolées qui sont orientées perpendiculairement à la surface de la peau.

Le derme papillaire constitue la partie élastique et fragile du derme.

1.1.3.2 Population cellulaire et composition du derme

1.1.3.2.1 Les macrophages et les cellules dendritiques

Les macrophages sont des cellules de l'immunité innée permettant de veiller et lutter contre les agressions de corps étrangers. Ils remplissent un rôle d'orchestration des réponses immunitaires et permettent la réorganisation tissulaire du fait du recrutement des cellules inflammatoires, stimulation de l'angiogénèse et synthèse de fibroblastes (5). Ils jouent également un rôle durant le processus de cicatrisation en modulant les modifications vasculaires.

Les cellules dendritiques sont également des cellules de l'immunité, présentatrices d'antigène. Certaines d'entre elles peuvent se différencier en cellules de Langerhans sous l'influence de certains facteurs.

1.1.3.2.2 Les mastocytes

Les mastocytes sont principalement localisés au niveau de la JDE. Ils sont en très faible quantité dans le derme. Ils jouent un rôle clé dans les réactions allergiques. Ils sont constitués entre autres de médiateurs comme l'histamine qu'ils libèrent lorsqu'ils se trouvent en contact avec un allergène. Ils interviennent lors du processus de cicatrisation et de remodelage des tissus.

1.1.3.2.3 Les fibroblastes

Les fibroblastes sont des cellules fusiformes représentant la majorité des cellules du derme.

Il s'agit de cellules jeunes et actives comparativement aux fibrocytes qui sont des cellules moins actives. Ce sont des cellules particulièrement multifonctionnelles et hétérogènes. En effet, elles peuvent, en fonction des besoins, se transformer en myofibroblastes fondamentales dans le processus de cicatrisation en cas de lésion cutanée.

Ces cellules fibroblastes sont décisives pour le derme car elles synthétisent la matrice extracellulaire (MEC) composée de collagène, d'élastine, de protéoglycane et de glycoprotéines de structure.

Par ailleurs, les fibroblastes synthétisent également l'ensemble des protéines et enzymes capables de dégrader la matrice extracellulaire permettant ainsi son renouvellement (5,7).

1.1.3.2.4 Les fibres

Ce sont des protéines en forme de filaments quasi insolubles dans l'eau qui jouent un rôle structurel et fonctionnel.

Au niveau du derme elles sont principalement de deux sortes :

- Les fibres de collagène,
- Les fibres élastiques : les fibres oxytalanes, les fibres d'élaunine et les fibres élastiques proprement dites, matures.

1.1.3.2.4.1 Les fibres de collagène

Le collagène est la protéine fibreuse la plus abondante du corps et le constituant majoritaire du derme.

On dit de cette protéine qu'elle est inextensible. En effet, elle a pour fonction le stockage des forces de tension ce qui confère aux tissus une très grande résistance et leur permet de protéger leur organisation structurale.

Il existe en tout 19 types de collagènes différents dont 5 sont localisés au niveau de la peau. Dans le derme les collagènes majoritaires sont les types I (60 à 80% du collagène du derme) et III (15 à 25% du collagène du derme) (7).

La synthèse du collagène commence dans les fibroblastes qui en synthétisent le précurseur : le procollagène constitué de trois chaînes polypeptidiques α (formant ainsi une structure hélicoïdale) et de deux propeptides aux extrémités N et C terminales. Une fois synthétisés, les fibroblastes sécrètent le procollagène dans le milieu extracellulaire, les propeptides sont alors clivés et donnent les molécules de collagène hélicoïdales.

La molécule de collagène hélicoïdale à trois brins est riche en glycine, proline et hydroxyproline qui permettent aux trois chaînes α hélicoïdales de s'enrouler pour former des super hélices. Ainsi, les molécules de collagène fibrillaire tri-hélicoïdales s'alignent côté à côté et se joignent pour former des fibrilles puis s'agrègent en faisceaux et enfin forment des fibres de collagène de plusieurs micromètres de diamètre (7).

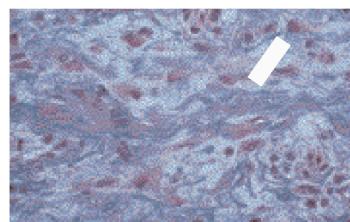


Figure 9 : Fibres de collagène en microscopie optique (8).

1.1.3.2.4.2 Les fibres élastiques

Les fibres élastiques sont principalement situées au niveau du derme réticulaire avec un renforcement particulier au niveau des glandes annexes de la peau. Elles sont sous forme de faisceaux ondulés localisés entre les fibres de collagène.

Le réseau élastique du derme comprend trois sortes de fibres :

- Les fibres oxytalanes sont situées dans le derme papillaire. Elles sont perpendiculaires à la JDE et visibles uniquement si la coloration par l'orcéine a été précédée d'une oxydation à l'ozone, d'où leur nom. Ce sont les premières à disparaître au cours du vieillissement.
- Les fibres d'élaunine immatures.
- Les fibres élastiques proprement dites, matures.

Les fibres élastiques ont une composition très complexe et sont sous forme des plages de substance amorphe. Ce composant amorphe est constitué d'élastine qui est une protéine fibreuse non glycosylée hydrophobe et riche (comme le collagène) en glycine et proline. Sa synthèse commence dans les fibroblastes qui synthétisent son précurseur : la tropoélastine. Une fois sécrétée au sein de la MEC, elle se polymérise avec la fibrilline (glycoprotéine de structure) donnant ainsi toutes ses propriétés d'élasticité et de résistance physique aux attaques diverses (7).

Grâce à l'élastine et la tropoélastine la peau peut subir un étirement jusqu'à 150% et revenir à sa position initiale.

1.1.3.2.5 Les glycoprotéines

Les glycoprotéines d'adhérences permettent de solidariser une protéine à des molécules glucidiques. Parmi celles-ci, dans la peau on retrouve la laminine, la ténascine et surtout la fibronectine.

Cette dernière est sécrétée par les fibroblastes dans la MEC. Elle présente des sites de liaison pour les protéines en présence dans la MEC (principalement le collagène et l'élastine), des protéines du sang, des glycosaminoglycans (chondroitine sulfate). En plus de sa fonction d'adhérence cellulaire, elle joue un rôle dans la communication cellulaire et ainsi intervient dans certains processus de cicatrisation, hémostase, inflammation.

1.1.3.2.6 Les protéoglycans

Les protéoglycans sont des protéines reliées par des liaisons covalentes à des chaînes glycosaminoglycans qui sont de longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées. Cet ensemble forme la "substance fondamentale" gel souple très hydratée qui permet au derme une résistance aux forces de pression et rend la diffusion des métabolites possibles. Les constituants de ce gel étant très fortement chargés négativement ils peuvent retenir une très

grande quantité d'eau (jusqu'à 1000 fois leur poids en eau) et d'ions positifs comme le sodium ce qui donne au derme son réservoir d'eau (6).

Parmi ces glycosaminoglycanes on retrouve :

- L'acide hyaluronique : le plus abondant. Les protéines de la MEC et des récepteurs cellulaires de surface peuvent se lier à lui. Du fait de sa composition et sa structure, l'acide hyaluronique a de nombreuses propriétés :
 - Hygroscopiques : il peut attirer de grandes quantités d'eau et d'ions positifs, il remplit donc un rôle majeur dans l'hydratation et en occupant un volume important il permet de résister à toute sorte de pression extérieure,
 - Viscoélastiques,
 - Anti-radicalaires et anti-oxydantes du fait de sa forte ionisation.

Il joue également un rôle structurel et régulateur en intervenant dans de nombreux processus physiologiques tels que la réaction immunitaire, l'inflammation, l'angiogenèse ou encore la cicatrisation (54).

On retrouve également d'autres glycosaminoglycanes comme les chondroïtine sulfate, héparane sulfate, héparine et kératane sulfate, dermatane sulfate qui établissent des liaisons covalentes avec des protéines pour former des protéoglycanes.

1.1.3.3 Rôles du derme

De par l'ensemble des éléments vu ci-dessus, le derme joue plusieurs rôles capitaux parmi lesquels :

- Le maintien des propriétés mécaniques de la peau.
- L'apport de propriétés élastiques à la peau.
- La capacité de réserve d'eau (par l'intermédiaire de nombreux glycosaminoglycanes) permettant l'hydratation de la peau et son maintien.
- La protection de différents traumatismes du fait de ses propriétés extensibles, compressibles et élastiques.
- La vascularisation du derme permet de maintenir la température corporelle constante via le processus de thermorégulation et d'assurer l'homéostasie de l'organisme ainsi que de permettre l'oxygénation et la nutrition de la peau.
- Rôle sensoriel.
- La défense de l'organisme. En effet, lorsque l'épiderme est lésé et que des agents pathogènes (bactéries, virus, allergènes) s'introduisent dans les couches profondes de la peau le derme développe une réponse inflammatoire : vasodilatation, augmentation de la perméabilité des capillaires et afflux de cellules immunitaires compétentes pour lutter contre les pathogènes.
- Le lieu d'implantation des annexes cutanées.

- La beauté et l'esthétisme de la peau par son élasticité et son rôle de soutien de l'épiderme.

1.1.4 Hypoderme

1.1.4.1 *Composition de l'hypoderme*

Il n'existe pas de délimitation précise et structurée entre le derme et l'hypoderme. On observe seulement un changement progressif de nature et de composition du tissu conjonctif. Le derme et l'hypoderme sont tout de même reliés l'un à l'autre par des expansions de fibres de collagènes et de fibres élastiques.

L'hypoderme a pour origine le mésoblaste intra-embryonnaire. Il est innervé et vascularisé.

C'est un tissu conjonctif lâche dans lequel on trouve principalement du collagène, un gel de protéoglycane et différentes catégories de cellules :

- Les cellules dites stroma-vasculaires : préadipocytes, cellules souches du tissu adipeux ou cellules progénitrices, fibroblastes (pour la synthèse de procollagène et proélastine), cellules endothéliales (pour la néovascularisation), macrophages, lymphocytes.
- Les adipocytes.

Ce qui différencie donc singulièrement l'hypoderme est la présence d'adipocytes (cellules graisseuses) en amas formant des lobes graisseux qui constituent un matelas de graisse de réserve aussi appelé tissu adipeux blanc sous cutané. En effet, le tissu adipeux blanc ne fait que stocker les lipides contrairement aux tissus adipeux bruns (plus profond) qui ont la capacité de les dégrader (51).

Les adipocytes se forment à partir des préadipocytes fusiformes qui perdent leur morphologie au cours de leur différenciation pour devenir des cellules sphériques dont l'espace intracellulaire se remplit d'une large vacuole dans laquelle sont stockés des triglycérides. Repoussant ainsi le noyau et les organites à la périphérie de l'adipocyte.

La taille des adipocytes est extrêmement variable, ce sont des cellules qui sont naturellement huit fois plus grosses qu'une cellule classique et peuvent devenir jusqu'à 50 fois plus grosses. Elles peuvent changer de volume très rapidement lors de perte ou prise de poids (grâce à une enzyme, la lipoprotéine lipase). De plus, le nombre d'adipocytes est infini. En effet, l'hypoderme contient des cellules souches du tissu adipeux appelées cellules progénitrices.

L'épaisseur de la couche graisseuse varie en fonction des zones du corps et du sexe. Elle est absente aux niveaux des oreilles, des paupières et des organes génitaux masculins (5).

De même, la répartition de l'épaisseur de l'hypoderme est inégale en fonction du sexe : plus épais au niveau des épaules et de l'abdomen pour un homme, plus épais au niveau des cuisses, des hanches et des fesses chez une femme. Chez un individu de poids moyen, ce tissu représente 15 à 20 % du poids corporel.

1.1.4.2 Rôles de l'hypoderme

L'hypoderme de par sa composition joue des rôles différents des autres couches plus superficielles de la peau.

Premièrement, l'hypoderme a une fonction métabolique, c'est un réservoir énergétique conséquent. En effet, il a la capacité de capter et stocker les triglycérides après un apport calorique et de les libérer sous forme d'acides gras et de glycérol en cas de jeûne.

Par ailleurs, l'hypoderme a une fonction sécrétatoire. Il sécrète via les adipocytes des adipokines qui régulent le métabolisme énergétique, la sensibilité à l'insuline et interviennent dans des mécanismes inflammatoires. Il sécrète également des interleukines 6, des TNF alpha et des leptines.

De plus, il joue un rôle hormonal puisqu'il est le site de transformation des androgènes en œstrogènes et qu'il permet la réserve d'hormones stéroïdes.

Enfin, il remplit un rôle de protection en étant un très bon isolant thermique et en assurant un amortissement mécanique.

1.1.5 Glandes annexes

La peau contient des annexes cutanées implantées dans le derme. Ces annexes regroupent des glandes cutanées (glandes sudoripares eccrines, les glandes sudoripares apocrines et les glandes sébacées) et des phanères (poils et ongles).

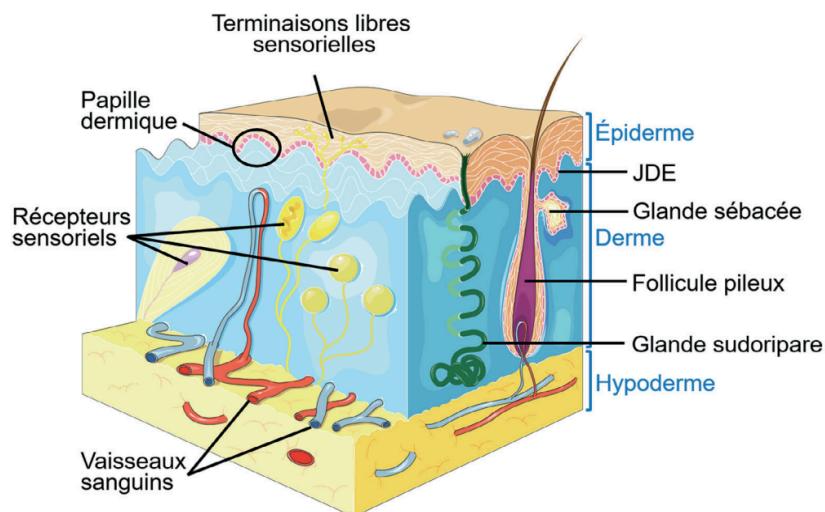


Figure 10 : Schéma de l'implantation des annexes cutanées dans la peau (9).

1.1.5.1 Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares comme leur nom le suggère ont pour fonction essentielle la synthèse de sueur. On retrouve en moyenne chez l'homme 200 à 250 glandes sudoripares par cm². On caractérise deux types de glandes en fonction de leur mode de sécrétion :

- Les glandes sudoripares apocrines.
- Les glandes sudoripares eccrines.

a) Les glandes sudoripares apocrines

Elles sont annexées au follicule pilosébacé. Elles sont retrouvées dans certaines parties du corps notamment les plis axillaires, les plis inguinaux et les plis interfessiers.

On dit de ces glandes sudoripares qu'elles sont apocrines du fait de leur mode de sécrétion. En effet, elles possèdent un canal excréteur qui débouche dans le conduit pilo-sébacé en aval de la glande sébacée.

Leur sécrétion est opaque, grasse et alcaline (49). Elles sont fonctionnelles après la puberté et leur activité décroît avec l'âge.

b) Les glandes sudoripares eccrines

Elles sont indépendantes du follicule pilosébacé. Elles sont nombreuses (2 à 5 milliards en moyenne chez l'homme) et sont localisées sur tout le corps à l'exception des lèvres et des zones génitales. On dit de ces glandes sudoripares qu'elles sont eccrines car elles sécrètent directement leurs substances à la surface de la peau via un canal excréteur.

En effet, elles sont constituées d'un peloton sécréteur inséré dans le derme profond et d'un canal excréteur qui traverse les différentes couches de la peau et directement abouché à l'extérieur.

Leur sécrétion est un liquide aqueux incolore et salé appelé la sueur (49). L'évaporation de la sueur est un élément fondamental dans la thermorégulation. Elles sont actives dès la naissance et leur activité diminue avec l'âge.

1.1.5.2 Les glandes sébacées

Le nombre de glandes sébacées varie en fonction de la localisation anatomique (absentes des plantes de pied et paumes de main) elles peuvent couvrir jusqu'à 900 glandes par cm². Elles sont reliées aux follicules pileux.

Ce sont des glandes alvéolaires holocrines. On dit des glandes sébacées qu'elles sont holocrines du fait de leur mode de sécrétion via le détachement et la mort des cellules contenant le produit de sécrétion (7). Leur structure alvéolaire est tapissée d'une couche périphérique de cellules basales de forme aplatie puis de plusieurs couches de sébocytes chargés en lipides. Ces cellules se détachent et convergent vers le centre de la glande avec en leur sein le produit de sécrétion qui se déverse dans le canal pilaire.

Leur sécrétion est une substance huileuse composée de cires, triglycérides et squalènes appelée sébum (10). Le sébum joue deux principaux rôles :

- Entourer et lubrifier le poil/le cheveu pour le prévenir des cassures.
- Prévenir l'évaporation d'eau à la surface de l'épiderme.

1.1.5.3 Le follicule pileux

Le follicule pileux résulte de l'invagination d'une structure anatomique de l'épiderme dans le derme. Il reçoit donc les sécrétions des glandes sudoripares apocrines et des glandes sébacées. Il est constitué dans sa partie inférieure d'un bulbe générateur du poil pourvue de kératinocytes qui synthétisent la kératine constitutive du poil et de mélanocytes responsables de la pigmentation du poil (7). Il est également doté sur sa face externe d'un muscle arrecteur du poil dont sa contraction entraîne une saillie du poil.

1.1.6 Innervation et vascularisation

1.1.6.1 Innervation cutanée

L'innervation cutanée concerne le derme et l'épiderme. L'épiderme ne renferme pas (contrairement au derme) de réseau de nerfs mais est uniquement constitué de terminaisons nerveuses.

On distingue :

- Une innervation de type végétative constituée de fibres neurovégétatives d'origine sympathique paravertébrale. Ce sont des fibres amyéliniques qui innervent principalement les annexes cutanées, le muscle pilo-moteur et les vaisseaux sanguins (intervenant ainsi directement sur la thermorégulation) (51).
- Une innervation cutanée sensorielle. Les neurones sont issus des ganglions sensitifs rachidiens et crâniens. Ils sont myélinisés dans le derme et amyéliniques dans l'épiderme. Ils sont organisés en deux plexus :
 - Un premier plexus nerveux dans le derme profond d'où les fibres nerveuses montent vers la surface.
 - Un deuxième plexus à la jonction du derme réticulaire et du derme papillaire d'où partent des terminaisons libres, dilatées et corpusculaires (51).

Les terminaisons nerveuses libres regroupent :

- ➔ Les thermorécepteurs sensibles aux températures. Les récepteurs spécifiques du froid sont situés dans l'épiderme et les récepteurs spécifiques de la chaleur sont plus en profondeur dans le derme.
- ➔ Les mécanorécepteurs sensibles à la pression mécanisée et aux vibrations. Ils peuvent arriver jusqu'au niveau de l'épiderme.
- ➔ Les nocicepteurs sensibles à la douleur.

→ Les pruricepteurs sensibles à l'histamine et aux médiateurs de l'inflammation (5,55).

Les terminaisons nerveuses dilatées correspondent aux fibres innervant les poils mais se trouvent aussi au contact des cellules de Merkel (51).

Les terminaisons corpusculaires ou encapsulées se situent dans les zones les plus sensibles. On distingue les corpuscules de Meissner (au niveau des organes génitaux, des lèvres, des plantes des pieds et paumes des mains sensibles aux vibrations), de Pacini (au niveau des doigts et des organes génitaux sensibles à la pression), de Krause (au niveau des joues, de la langue, des paupières et des organes génitaux) et de Ruffini (au niveau des plantes des pieds sensibles à l'étirement) (5).

L'information nerveuse est transmise par des courants électriques et des neuromédiateurs. Elles sont transmises par trois neurones successifs : du stimulus cutané au ganglion rachidien et à la moelle épinière, de la moelle épinière au thalamus, du thalamus au cortex cérébral qui traite l'information (51).

1.1.6.2 *Vascularisation cutanée*

La vascularisation artério-veineuse et lymphatique irrigue l'hypoderme, le derme et s'arrête en dessous de la JDE. En effet, comme vu précédemment l'épiderme n'est pas vascularisé, son oxygénation et ses nutriments sont reçus à travers la JDE par diffusion à partir du derme.

Ce système vasculaire comporte :

- Un système vasculaire artériel. Ces artères, situées au niveau de la branche latérale des artères sous cutanées et positionnées parallèlement à la surface cutanée, constituent le plexus artériel dermique profond. Ce plexus évolue au niveau de la jonction (non défini anatomiquement) entre derme et hypoderme. De ce plexus naissent des artéries qui se dispersent verticalement dans le derme réticulaire et irriguent les follicules pilo-sébacés et les glandes sudoripares. Ces artéries s'étalent dans le derme papillaire et forment le plexus artériel sous papillaire qui donne naissance aux capillaires artériels (10).
- Un système vasculaire veineux. Positionné parallèlement aux artères et qui forment les mêmes plexus que les artères (veines sous cutanées, plexus dermique profond et plexus sous papillaire).
- Un système vasculaire lymphatique. Positionné parallèlement aux voies veineuses. Ce système a la particularité de ne pas être associé à un organe servant de pompe comme le cœur. En effet, sa circulation ne dépend que des mouvements du corps et des contractions musculaires des parois des vaisseaux qui le constituent. Il est essentiel dans la lutte contre les agressions microbiennes, le maintien de l'équilibre hydrique et bien sûr dans l'évacuation des déchets métaboliques de l'organisme.

Les rôles de la vascularisation cutanée sont (10) :

- D'assurer l'oxygénation et la nutrition des différentes couches de la peau.
- De permettre la thermorégulation.

- De maintenir l'équilibre de la pression artérielle.
- De jouer un rôle dans l'angiogénèse et l'immunité.
- D'intervenir dans les phénomènes d'absorption transcutanée.

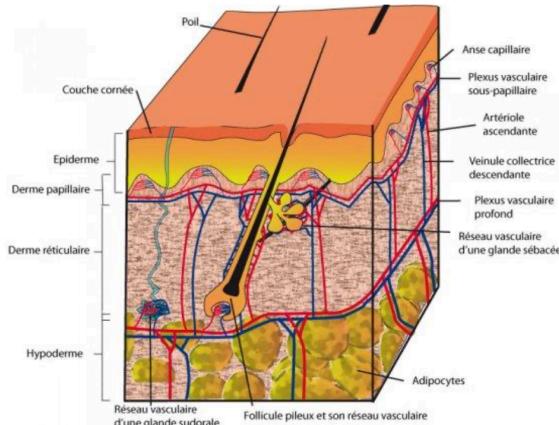


Figure 11 : Schéma de la vascularisation cutanée (10).

1.1.7 Film hydrolipidique

1.1.7.1 *Composition*

C'est une émulsion huile dans eau (H/E) dans laquelle la phase huileuse est représentée par :

- Des lipides de surface composés de la sécrétion des glandes sébacées : le sébum. Celui-ci étant constitué essentiellement de squalène (15%), de cire (25%) et de triglycérides (60%).
- Des lipides intra-épidermiques synthétisés par les kératinocytes composés de céramides (50%), de cholestérol (25%) et d'acides gras libres (25%) (56).

La phase aqueuse, elle, provient :

- Pour une toute petite partie de l'eau dermique où l'eau est liée aux macromolécules hygroscopiques de la substance fondamentale du derme (acide hyaluronique, protéoglycans). Seule une toute petite fraction de l'eau dermique est libre, après migration transépidermique elle va s'insinuer dans les espaces inter-cornéocytaires du stratum corneum (elle pénètre également le cornéocyte. L'eau va alors être retenue dans les cornéocytes grâce à un phénomène d'osmose et d'attraction par des éléments hygroscopiques intracellulaires regroupés sous le nom de facteur naturel d'hydratation ou NMF) (7).
- Des sécrétions des glandes sudorales : la sueur.

La phase aqueuse contient également de nombreuses substances dissoutes comme des composés minéraux (Cu, Mg, K, Ca, Na...), organiques (urée, ammoniaque, acides aminés, acide urique, créatinine) et des métabolites du glucose (acide lactique, acide pyruvique) (7).

1.1.7.2 Evolution

Ce film évolue avec l'âge :

- Le nourrisson est recouvert du vernix caseosa (cire) qui est éliminé à la naissance. Les glandes sébacées ne fonctionnent plus jusqu'à la puberté. C'est pourquoi le jeune enfant a la peau relativement sèche car le film hydrolipidique est déséquilibré, sa partie huileuse est constituée seulement des lipides intra-épidermiques.
- À la puberté, les glandes sébacées sont à nouveau actives et les lipides sont essentiellement de nature sébacée.
- Vers l'âge de 50 ans, s'amorce une diminution progressive de la sécrétion de sébum. Se produit donc une modification de la composition du film hydrolipidique entraînant un changement du pH cutané et une diminution de la résistance aux agressions extérieures de l'environnement (51).

Au-delà de l'âge, des applications cutanées inappropriées (de nature lipidique, ce film est facilement éliminé par action de détergents et de solvants organiques) ou des modifications et carences alimentaires sont des facteurs susceptibles de déséquilibrer le film hydrolipidique.

1.1.7.3 Rôles

Le film hydrolipidique a pour rôle principal le maintien du pH acide de la peau (proche de pH 5-6) grâce aux acides (aminés, lactiques et pyruviques) et aux sécrétions des glandes sébacées et glandes sudoripares. Il joue également un rôle dans l'établissement de la barrière cutanée notamment car les lipides inhibent la croissance de germes pathogènes (bien entendu ce rôle est bien inférieur à celui du stratum corneum). Il maintient l'eau à l'intérieur des cornéocytes et s'oppose à la perte insensible en eau. Il intervient enfin dans l'aspect esthétique de la couche cornée.

En revanche et contrairement à ce qui est parfois prétendu, le film hydrolipidique n'a aucun rôle dans la protection de la peau vis-à-vis des radiations actiniques (les faibles quantités d'acide urocaniques contenu dans les sueurs sont insuffisante et inadéquate pour assurer une absorption convenable des longueurs d'onde les plus dangereuses) (51).

1.2 Le vieillissement cutané

Le vieillissement cutané se définit comme une “*Altération cutanée physiologique due à l'âge, résultant du vieillissement génétiquement programmé de l'individu mais aussi influencé par l'environnement, notamment par les expositions solaires et par d'autres facteurs pathogènes internes, le tout conduisant plus ou moins tôt à un aspect caractéristique de la peau sénile*” (52).

C'est un processus physiologique inéluctable qui résulte donc de facteurs intrinsèques à l'individu et extrinsèques ou environnementaux :

1.2.1 Facteurs intrinsèques

1.2.1.1 Cellulaire et moléculaire

a) Diminution de la prolifération cellulaire et modification de la synthèse moléculaire

Les différents acteurs cellulaires, structurels et fonctionnels des couches de la peau sont impliqués dans le phénomène de vieillissement cutané intrinsèque :

1. Les kératinocytes

On observe un ralentissement du renouvellement kératinocytaire avec une diminution de leur prolifération et de leur différenciation. En résulte donc une diminution du pH cutané (pH acide), une augmentation du cholestérol libre au sein de la couche cornée ainsi qu'une augmentation de la desquamation. Ce qui induit une diminution de l'épaisseur de l'épiderme et un épaissement de la couche cornée (7).

2. Les fibroblastes

On remarque une diminution des capacités de prolifération et de synthèse des fibroblastes dus à un déficit de réponse aux facteurs de croissance. Il y a une diminution des récepteurs au facteur de croissance épidermique (EGF) et une altération du pouvoir mitogène du facteur de croissance des fibroblastes (FGF), facteur de croissance épidermique (EGF) et augmentation de IL-1 inhibiteur de croissance. Cette diminution de capacité proliférative et de synthèse engendre une diminution du volume de la MEC du fait des modifications et altérations des molécules constitutives de cette matrice. Les protéines de la MEC ont, contrairement aux protéines intracellulaires, une longévité remarquable. En effet, elles ont des demi-vies mesurées en années (exemple collagène I et II ont des demi-vies estimées de 15 à 95 ans). Cependant, le processus de vieillissement cutané induit une dégradation et atrophie des différents composants et fibres de la matrice extracellulaire du derme (12) :

- Le collagène subit une diminution de solubilité (dû à la réticulation progressive), de son pouvoir hydratant et de sa résistance à la rupture. Les fibres sont désorganisées, hétérogènes, dissociées et s'orientent parallèlement à la surface de la peau.
- L'élastine subit une diminution de sa synthèse par les fibroblastes. Il y a également une altération de la lysyl oxydase (enzyme engagée dans des réactions permettant la réticulation de l'élastine et du collagène) qui induit une synthèse d'élastine de mauvaise qualité. De plus, il y a une augmentation de synthèse et d'activité d'élastase.

Les fibres d'élastine du derme papillaire sont les premières touchées, dès l'âge de 30 ans. Ce sont celles qui vont diminuer en premier, voire disparaître (fibres d'oxytalane). Les fibres élastiques du derme réticulaire ne sont touchées que plus tardivement et ont tendance à augmenter tout en étant désorganisées, fragmentées et hétérogènes (5).

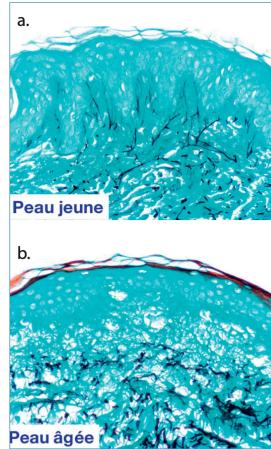


Figure 12 : Comparaison des fibres élastiques d'un derme (a) jeune et d'un derme âgé (b) (11).

- La substance fondamentale ou gel de protéoglycane responsable de la fixation de l'eau dans les tissus et de l'hydratation de la peau se modifie également. Il y a une diminution qualitative et quantitative de la synthèse des glycosaminoglycans tels que les chondroïtines sulfate et l'acide hyaluronique.

On constate également une altération des échanges entre les fibroblastes et la MEC et une augmentation de l'activité des métalloprotéinases suite à un déséquilibre metalloproteinase/TIMP ce qui entraîne la dégradation de la MEC. L'ensemble de ses modifications métaboliques et biochimiques entraîne une diminution de l'épaisseur du derme.

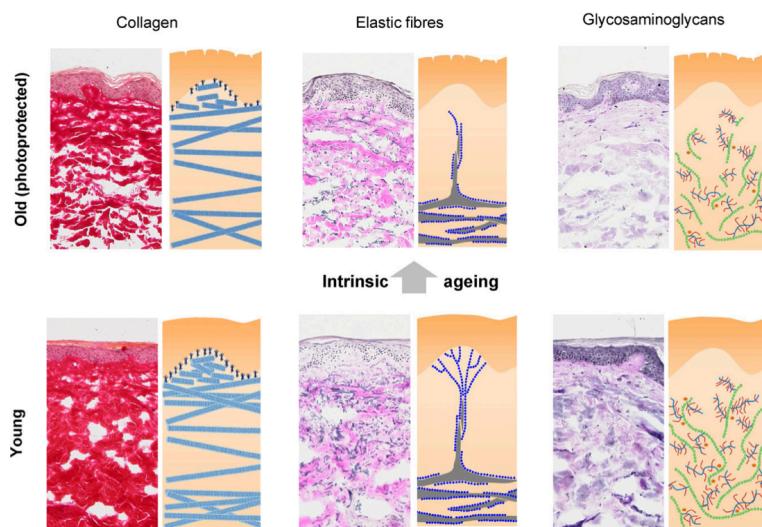


Figure 13 : Schémas et coupes histologiques du remodelage de la matrice extracellulaire induit par le vieillissement cutané intrinsèque (12).

3. Les mélanocytes

On observe une diminution du nombre de mélanocytes de 10 à 20% tous les 10 ans (11) ainsi qu'un dysfonctionnement de la synthèse des mélanines. De plus, les mélanocytes

restants, en s'accumulant, forment ce que l'on appelle les "lentigos séniles" ou taches de vieillesse.

4. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans diminuent avec l'âge (jusqu'à 50% chez certaines personnes) entraînant une diminution de la réponse immunitaire cutanée.

5. La structure de la jonction dermo-épidermique

Du fait, comme vu précédemment, de l'altération des capacités de prolifération et de synthèse des fibroblastes on observe une disparition des fibres oxytalaniques (fines fibres élastiques fragiles) et élaunines qui forment l'armature des papilles dermiques (11) ainsi qu'une modification de la JDE elle-même. En effet, on remarque une diminution de la laminine 5 (constituant de la lamina lucida), une diminution du collagène IV, un affaiblissement des hémidesmosomes (diminution des intégrines) et une altération des plaques d'ancre, du collagène VII avec diminution des fibrilles d'ancre. L'ensemble de ces modifications moléculaires engendre un aplatissement de la jonction dermo-épidermique.

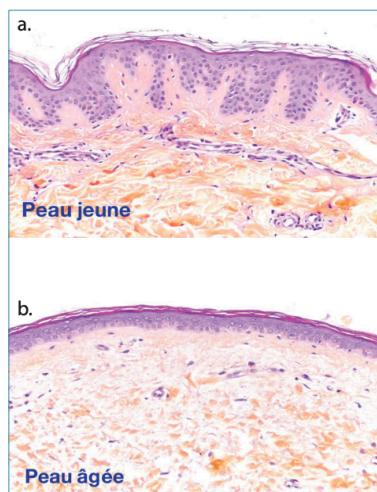


Figure 14 : Coupe histologique de comparaison d'une peau jeune (a) et d'une peau âgée (b) avec mise en évidence de la modification structurale de la jonction dermo-épidermique (11).

6. Le système vasculaire

On observe une fragilisation des capillaires avec une dilatation des vaisseaux qui sont moins bien maintenus et protégés par le tissu conjonctif dermique qui est affaibli (11). Cette fragilisation entraîne une diminution de la microcirculation qui participe à la pâleur du teint chez les personnes âgées.

7. Les glandes annexes

On constate une diminution de la fonction sécrétrice des glandes sudorales et sébacées ce qui perturbe et diminue le film hydrolipidique de surface.

b) Défaillance de la communication intercellulaire

La communication intercellulaire se fait soit par contact direct de cellule à cellule grâce à une jonction communicante (GAP jonctions) soit, si les cellules qui doivent s'échanger de l'information sont éloignées, grâce à des molécules intermédiaires de signalisation. Dans le cas d'une communication indirecte, ces molécules intermédiaires vont se fixer sur des récepteurs membranaires cellulaires, il s'ensuit une cascade d'activation du message transmis.

Par les GAP jonctions le message sera transmis de cellule voisine en cellule voisine ce qui leur permet de réagir bien que le message ne leur ait pas été présenté par une molécule intermédiaire de signalisation. Toutes les cellules environnantes d'un même tissu peuvent donc être en communication et transmettre un message émis par une cellule localisée plus loin (7).

Dans le processus de vieillissement cutané intrinsèque, on observe un ralentissement puis une perte de fonctionnalité des GAP jonctions de kératinocytes ce qui affecte leur communication intercellulaire. La quantité de connexine 43, protéine majeure de la structure des GAP jonctions, est diminuée avec l'âge ce qui entraîne un dysfonctionnement de ces jonctions communicantes. De plus, on constate avec l'âge un ralentissement et une défaillance de la cascade intracellulaire de transmission de messages. Certains messages ne sont pas reçus et d'autres subissent un défaut d'interprétation ce qui provoque des dysfonctionnements intracellulaires (7).

c) Apoptose

L'apoptose est défini comme un “*processus de mort cellulaire « naturelle », sans réaction inflammatoire, caractérisée par une fragmentation de l'ADN et une condensation de la chromatine. La cellule participe activement à sa propre destruction*” (52).

Lorsque ce phénomène est exécuté dans un tissu normal, il permet de réguler le nombre de cellules en éliminant les cellules indésirables ou qui ne sont pas nécessaires.

C'est un suicide cellulaire orchestré par des protéines endogènes. On suppose que l'apoptose et le vieillissement sont liés. Ainsi, ce phénomène serait responsable de l'amincissement progressif de la peau par perte volontaire de certaines cellules essentielles au fonctionnement et à la structure des différentes couches cutanées (7).

d) Métabolisme des protéines

Le renouvellement des protéines est un processus continu et rendu possible grâce à la synthèse puis la dégradation endogène de celles- ci.

On observe au cours du vieillissement une augmentation de production de radicaux libres (qui modifient les protéines) et une augmentation de la synthèse d'enzymes nécessaires à la dégradation des protéines ce qui freine le renouvellement protéique et favorise l'accumulation de protéines endommagées.

De plus, avec le vieillissement il y a une augmentation de synthèse de métalloprotéinases (collagénases et élastases) qui sont des enzymes qui détruisent les fibres de collagène et d'élastine et une diminution des anti-métalloprotéinases qui inhibent les métalloprotéinases (5).

e) Les radicaux libres

Les radicaux libres sont formés en continu dans les cellules. Ce sont des sous-produits de réactions réduction/oxydation. Ces radicaux sont bénéfiques pour l'organisme à dose pondérée, produits en excès, ils deviennent néfastes. Pour contrer cet effet néfaste l'organisme dispose d'un système antioxydant interne composé de molécules antioxydantes endogènes comme les vitamines C, E, les caroténoïdes, le glutathion, les enzymes type superoxydes dismutases, catalase, peroxydases... Il arrive que la production excessive de radicaux libres déborde l'équilibre radicaux libres/antioxydants et les systèmes de réparation peuvent devenir incompétents pour neutraliser les effets néfastes de l'oxydation des radicaux libres sur les tissus. De plus, avec l'âge ce système de défense anti-radicalaire s'altère. Cette défense de l'organisme face aux radicaux libres est très coûteuse en énergie (ATP) et en équivalents réducteurs (NADPH, NADH) (7).

C'est tout le paradoxe des radicaux libres, ils sont une menace susceptible d'engendrer des altérations fondamentales pour l'homme mais ce sont à la fois des espèces indispensables à la vie (défense immunitaire, apoptose de cellules tumorales, cycle cellulaire, différenciation cellulaire, régulation de gènes, cicatrisation, synthèse de mélanines) (7).

Les radicaux libres dérivent de l'oxygène. Ce sont des molécules ou des atomes caractérisés par la présence d'un ou plusieurs électrons non appariés sur leur orbitale externe.

Leur nomenclature est la suivante « $R\bullet$ » où le « \bullet » représente l'électron non apparié. Ils sont très réactifs et très instables, leur durée de vie est très courte.

Les réactions radicalaires comportent trois phases (7):

- Initiation : Formation de premiers radicaux libres qui amorcent la réaction. Cette étape s'effectue sous catalyseurs (rayonnement lumineux UV, peroxyde de benzoyle). Cette phase correspond à la rupture de liaison covalente et au transfert d'électron.
- Propagation : Le radical formé à l'étape précédente s'attaque à une molécule stable en rompant sa liaison hydrogène produisant donc un nouveau radical.
- Terminaison : Le radical précédemment formé réagit à son tour sur une autre molécule et entraîne donc la formation de nouveau radicaux libres. C'est un mécanisme cyclique (7).

La formation continue de ces radicaux libres s'effectue dans divers compartiments cellulaires :

- Les mitochondries : réduction de l'oxygène par les cytochromes de la chaîne respiratoire s'accompagne d'une formation d'environ 2% d'anions superoxyde, d'eau oxygénée et de radicaux hydroxyles,
- Le réticulum endoplasmique,
- La membrane plasmique,
- Le cytoplasme.

La production de ces radicaux libres peut également être de nature exogène. Cette production sera plus problématique car la quantité de radicaux libres sera bien plus importante. Et produits en excès, ils seront moins neutralisés par un système de défense débordé ce qui provoquera de nombreux effets néfastes. Les facteurs exogènes produisant les radicaux libres sont :

- La pollution atmosphérique
- Les rayonnements UV (UVA)
- Le tabac
- Le stress
- L'alcool
- Les médicaments
- Les infections
- Les aliments transformés

Les principales conséquences de la production excessive de radicaux libres sont l'altération de l'ADN provoquant un effet boule de neige sur les cascades de réactions impliquées dans la synthèse des protéines. Ils altèrent l'ADN en provoquant des mutations de l'ADN pouvant aboutir à une désorganisation totale de la cellule, une accélération de la mort cellulaire ou une accélération de la multiplication cellulaire pouvant engendrer un phénomène de cancérisation.

Avec l'âge la production endogène de radicaux libres est rendue anarchique et leurs enzymes de contrôle sont altérées. Ces radicaux libres, comme vu précédemment, endommagent certaines protéines et enzymes ce qui engendre une dégradation du collagène, de l'élastine et de protéoglycans comme l'acide hyaluronique ce qui provoque une désorganisation de la structure de la peau.

En favorisant une détérioration des cellules jusqu'aux phénomènes d'apoptose ou de nécrose, les radicaux libres sont responsables du vieillissement prématué (7).

f) Glycation

La glycation est une réaction spontanée et irréversible entre un sucre et un acide aminé d'une protéine. L'incidence de cette réaction augmente avec l'âge.

Au niveau de la peau, les protéines touchées de façon irréversible par cette réaction sont : le collagène, l'élastine, les protéoglycans et les glycoprotéines.

Cette réaction forme des produits de glycation avancés ou AGEs (Advanced Glycation end Products). Les AGEs s'accumulent au cours du vieillissement et forment des amas fibreux rigides dans la MEC. Certains AGEs sont des toxines qui altèrent la fonction de certaines enzymes, favorisent l'inflammation, freinent la prolifération cellulaire et induisent l'apoptose des fibroblastes du derme (25).

1.2.1.2 Génétique

a) Perte des télomères

Les télomères sont la partie terminale des chromosomes, ils permettent de protéger la dégradation du matériel génétique. Avec le temps, au cours de la réPLICATION de l'ADN, la réPLICATION de ces télomères peut devenir incomplète ce qui induit une dégradation progressive des répétitions télomériques.

Le chromosome sera alors raccourci après chaque division mitotique. Au fur et à mesure, on observe une absence totale de répétition télomérique qui induit une perte de la capacité à se multiplier et fait entrer progressivement la cellule dans une phase de sénescence.

Le maintien de l'intégrité du matériel génétique est donc en partie dépendant de ces télomères. La perte des télomères est donc un phénomène crucial pour le cycle cellulaire des cellules de la peau (7). Par ailleurs, le turn-over cellulaire est diminué de 50 % de 20 à 70 ans (11).

b) Déficience du système de réparation

En addition à ce phénomène de perte des télomères on observe une déficience du système de réparation de l'ADN lors d'erreurs de réPLICATION, de dégradation ou d'agressions par agents toxiques (UV, composés chimiques...). La plupart du temps ces erreurs sont corrigées par des systèmes de réparation compétents mais avec l'âge ces systèmes fonctionnent moins bien et les mutations et dommages ne sont plus réparés correctement.

Lorsque ces systèmes de réparation sont dépassés, les cellules entrent en phase de sénescence et perdent leur potentiel de réPLICATION.

c) Substances réactives à l'oxygène : ROS

Les ROS induisent des dégradations de l'ADN simple ou double brins entraînant des mutations qui restent souvent non réparées. L'accumulation des lésions au niveau de l'ADN mitochondrial engendre le déclin des fonctions mitochondrielles dont une en particulier : la production d'énergie pour la cellule. On observe donc un vieillissement cellulaire accéléré des cellules de la peau.

d) Dérive épigénétique

Au cours du processus de vieillissement se produit une “dérive épigénétique” ou “epigenetic drift”, en anglais, qui se traduit par une perte de fidélité épigénétique sur des gènes clés et la diminution de l’expression de ces gènes. “*La dérive épigénétique est la divergence de l'épigénome en fonction de l'âge en raison de changements stochastiques de la méthylation*” (57). En effet, il existe des changements dits stochastiques (dépendants de variables aléatoires) de méthylation de l’ADN au sein du tissu cutané âgé ainsi qu’une expression particulière de MicroARNs qui sont des modérateurs de sénescence cellulaire et du vieillissement. Il a été observé une induction d’un MicroARNs : miR30a dans les kératinocytes en sénescence ce qui constitue un des mécanismes majeurs du vieillissement des tissus humains (58).

1.2.1.3 Immunologique et inflammatoire

L’immunosénescence est définie par le déclin progressif des fonctions immunitaires des cellules dendritiques de sujets âgés (leur phénotype et leur nombre sont ceux de sujets jeunes mais leurs fonctions sont altérées). Ces cellules sont centrales dans le déclenchement et la régulation de l’immunité innée et adaptative. Parallèlement à cela on observe un phénomène chronique d’hyperinflammation à bas bruit appelé “inflammaging”. Le vieillissement représente donc un stade paradoxal où l’inflammation chronique est associée à un déclin des réponses immunitaires.

L’ensemble de ces phénomènes conduit à un système immunitaire âgé moins efficace. (59).

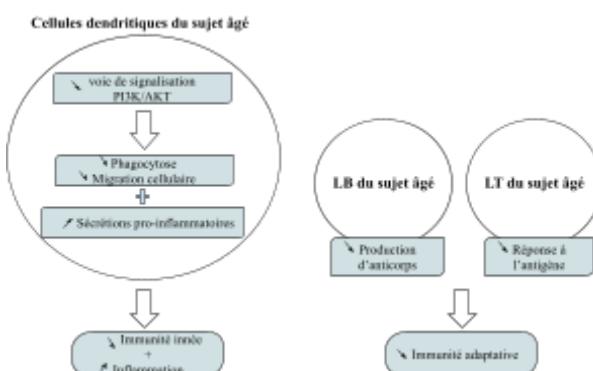


Figure 15 : Schéma récapitulatif des phénomènes immunitaires et inflammatoires au cours du vieillissement (13).

a) Affection de la réponse de l’immunité innée

L’immunité innée est l’immunité non spécifique d’un antigène. Le schéma ci-dessous reprend brièvement les mécanismes de l’immunité innée cutanée :

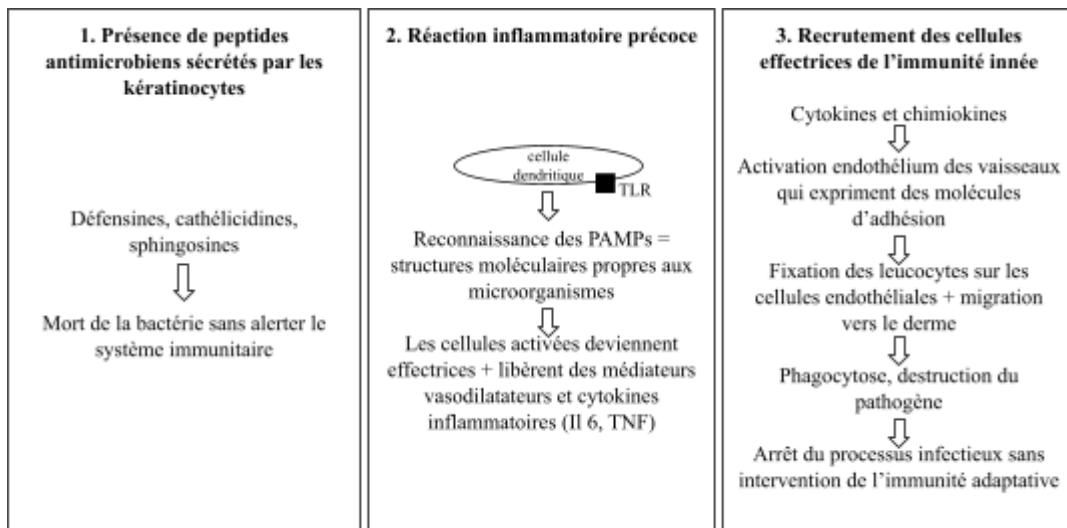


Figure 16 : Schéma récapitulatif de l'immunité innée cutanée (13).

Au cours du processus de vieillissement, on observe une altération fonctionnelle des cellules dendritiques cutanées. En effet, la voie de signalisation intercellulaire PI3K/AKT qui est essentielle dans la régulation des cycles cellulaires est altérée. Ainsi, le nombre de cellules dendritiques cutanées diminue et présente des dysfonctionnements : diminution des phénomènes de phagocytose des pathogènes, diminution des migrations et parallèlement une augmentation de la sécrétion de facteurs pro inflammatoires tels que l'IL 6 ou le TNF alpha. On observe donc une diminution de l'immunité innée et une augmentation de l'inflammation de façon chronique (13).

b) Affection de la réponse de l'immunité adaptative

L'immunité adaptative est l'immunité spécifique d'un antigène. Contrairement à l'immunité innée, elle a une capacité de mémoire. Cette capacité lui permet une réponse ciblée, rapide et plus efficace lors d'un contact ultérieur avec le même pathogène (40). Elle est de deux types : humorale et cellulaire.

Tableau 2 : Acteurs de l'immunité adaptative cutanée (40).

	Reconnaissance AG	Récepteur Lymphocytaire	Type de réponse immunitaire
LYMPHOCYTE B Immunité humorale	Directe	BCR (B Cell Receptor) = immunoglobuline de membrane associée	Immédiate Production d'anticorps spécifique (Ig) à l'Ag
LYMPHOCYTE T Immunité cellulaire	Par des cellules présentatrices d'Ag	TCR (T Cell Receptor) = récepteur membranaire sur lymphocyte	Retardée Action cytotoxique

Ces différentes phases de la réponse immunitaire sont sous le contrôle de mécanismes régulateurs cellulaires et humoraux. Ils permettent de limiter la durée de la réponse déclenchée par l'agresseur tout en maintenant la tolérance aux antigènes du soi (40).

Durant le processus de vieillissement cutané on observe une diminution du nombre de cellules de Langerhans (présentatrices d'Ag) et de leur capacité de présentation aux Lymphocytes T mais également des anomalies quantitatives et fonctionnelles des LT et des LB qui rendent le système immunitaire adaptatif vulnérable.

1.2.1.4 Hormonal

Les hormones représentent un des facteurs non négligeables de l'accélération du vieillissement intrinsèque. Les hormones impliquées dans le vieillissement sont : les hormones de croissance notamment IGF-1 qui en diminuant induit une diminution de l'épaisseur cutanée, les œstrogènes, la testostérone et la déhydroépiandrostérone (DHEA) (25) ainsi que les hormones thyroïdiennes qui diminuent avec l'âge engendrant un assèchement et une vascularisation moins performante du tissu cutané qui favorise son vieillissement (10).

Plus précisément, un phénomène hormonal impacte le vieillissement cutané : la ménopause.

Chez les femmes la ménopause se caractérise au niveau hormonal par une carence œstrogénique. Cette carence accélère et accentue le vieillissement cutané intrinsèque.

En effet, les kératinocytes, fibroblastes et les annexes cutanées sont pourvus de récepteurs aux œstrogènes. Compte tenu de la chute œstrogénique on observe une diminution de la production de kératinocytes au niveau de l'épiderme et au niveau du derme une diminution de collagène, d'élastine et de substance fondamentale. Cette diminution de production de kératinocytes et de molécules de la MEC entraîne :

- Un amincissement (1,1% par an) et une baisse de tonicité de la peau (5).
- Un relâchement cutané avec une perte d'élasticité et de résistance.
- Une fragilisation cutanée.
- Une diminution de l'hydratation cutanée entraîne une sécheresse cutanée.

Il est également observé une diminution de la production de mélanine responsable de taches pigmentaires. Les bouffées de chaleur majorent la couperose (11). L'ensemble de ces phénomènes est parfois appelé le "coup de vieux de la ménopause" et peut être pour partie modéré par le traitement hormonal substitutif.

1.2.1.5 Pathologique : quelques exemples

a) Le syndrome de Werner

Le syndrome de Werner est une maladie génétique induisant un vieillissement prématué.

La prévalence de cette pathologie est estimée à 1/50 000 dans la population japonaise et sarde où sont retrouvées les mutations fondatrices et inconnues dans les autres populations mais estimée à 1/200 000 (60).

Son diagnostic est souvent posé chez le jeune adulte. Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif et l'espérance de vie des patients atteints est de 50 ans.

Le syndrome de Werner est dû à la mutation du gène WRN qui code pour une hélicase. Toute mutation non-sens, insertion, délétion, substitution sur le gène WRN entraîne une instabilité du génome (dans 90% des cas on observe une mutation sur le gène) qui conduit à un vieillissement précoce dont le vieillissement cutané (60).



Figure 17 : Photographies cliniques de patients atteints du syndrome de Werner (à 6, 18 et 36 ans) (14).

b) Le syndrome de Hutchinson-Gilford ou progéria

C'est une maladie génétique autosomique dominante et fatale. L'espérance de vie des patients atteints par ce syndrome est de 12 à 13 ans. Le syndrome de Hutchinson-Gilford est une maladie rarissime : on ne connaît que trois cas en France, vingt-cinq en Europe et une centaine dans le monde (61).

Ce syndrome est dû à une mutation du gène LMNA qui code pour la lamine A et C qui jouent un rôle dans l'enveloppe nucléaire. Lorsque la mutation du gène LMNA survient, il code pour une protéine dysfonctionnelle appelée progérine qui reste ancrée et s'accumule dans la membrane nucléaire entraînant sa déformation et son dysfonctionnement (61). Ce syndrome coupe donc toute capacité de régénération cellulaire et induit un vieillissement très précoce.

Les signes dermatologiques sont : alopécie généralisée, peau d'aspect âgé, peau sclérosée et creusée au niveau de l'abdomen et des extrémités, système vasculaire cutané proéminent, dépigmentation, hypoplasie unguéale et perte de graisse sous-cutanée (62).



Figure 18 : Photographies cliniques de 3 patients atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford ou progéria (15).

Patient a) 5 ans b) 11 ans c) 12 ans

Par ailleurs, indépendamment de ces pathologies génétiques induisant un vieillissement cutané précoce, il est à noter que certains troubles, notamment dépressifs, peuvent accentuer notamment le vieillissement intrinsèque (11).

1.2.1.6 Impact sur les différentes couches et structures cutanées et les signes cliniques du vieillissement cutané intrinsèque

Tableau 3 : Tableau synthèse de l'impact sur les différentes couches et structures cutanées et signes cliniques du vieillissement cutané intrinsèque (6,7,41,42) .

Structure anatomique et fonction principale	Causes	Conséquences fonctionnelles	Conséquences cliniques
EPIDERME Fonction barrière	<ul style="list-style-type: none"> - Ralentissement du renouvellement kératinocytaire - Diminution du nombre de mélanocytes - Perte de l'acidification du pH cutané - Réduction des lipides du stratum corneum - Affinement de l'épiderme mais épaissement du stratum corneum 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de l'intégrité de la barrière cutanée - Restauration de la barrière cutanée après agression plus difficile - Cicatrisation plus longue - Augmentation de la sensibilité au soleil - Augmentation de la rétention des cornéocytes - Processus de desquamation altérée 	<ul style="list-style-type: none"> - Xérose (état de sécheresse de la peau ou des muqueuses) - Dyschromies (taches blanches, taches brunes) - Mauvaise protection vis-à-vis des radiations actiniques - Dermatite de contact, augmentation des infections bactériennes, virales et fongiques - Ralentissement et difficulté à la cicatrisation - Sillons cutanés unidirectionnels et profonds
JDE Support mécanique,	- Aplatissement de la JDE	- Perte de connexion zone d'échange derme	<ul style="list-style-type: none"> - Ridules - Relâchement cutané

élastique et surface d'échange		/ épiderme	
DERME Fonction élasticité et tension	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de la capacité fibroblastique - Réduction de la synthèse de collagène, d'élastine et désorganisation des fibres - Modification du gel de protéoglycane en quantité et qualité - Affinement du derme et perte de densité 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de l'élasticité de la peau - Réduction de résistance - Diminution capacité à fixer l'eau - Cicatrisation plus longue - Augmentation de la susceptibilité aux blessures, frictions et coupures 	<ul style="list-style-type: none"> - Rides - Relâchement cutané, ptose des paupières, des joues et du cou - Ralentissement et difficulté à la cicatrisation - Dermatoporose - Blessures, ulcération
HYPODERME Fonction isolation et soutien	<ul style="list-style-type: none"> - Baisse du volume de la graisse sous cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction du support au derme et aux vaisseaux sanguins - Affaissement de la peau 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la susceptibilité aux blessures, coupures, escarres - Le visage se creuse
VAISSEAUX SANGUINS Fonction nutritionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Atrophie des vaisseaux sanguins et diminution du nombre de vaisseaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la nutrition cutanée - Ralentissement de la cicatrisation 	<ul style="list-style-type: none"> - Couperose - Teint terne - Gonflement et poches sous les yeux - Purpura sénile de Bateman - Hématomes
GLANDES ANNEXES	<ul style="list-style-type: none"> - Dysfonction des glandes sébacées - Diminution du nombre de glandes sudorales 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de la sécrétion de sébum - Réduction de production de sueur 	<ul style="list-style-type: none"> - Xérose, peau sèche et fragile - Stries de déshydratation
FOLLICULES PILEUX	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de la taille du follicule pileux et du nombre de cheveux - Épuisement du nombre de cellules souches mélanocytaires donc diminution du nombre de mélanocytes 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction poussée des cheveux (voire chute) - Réduction de la mélanogénèse 	<ul style="list-style-type: none"> - Alopécie sénescente - Cheveux fins, clairsemés et blancs

1.2.2 Facteurs extrinsèques

Le vieillissement cutané est donc l'articulation entre des facteurs intrinsèques (vu précédemment) et des facteurs extrinsèques dépendants de notre milieu, de nos comportements et habitudes de vie. Ces facteurs extrinsèques sont pour la plupart néfastes et accélèrent ou accentuent le vieillissement cutané. Cependant, ils peuvent être évités ou corrigés afin de préserver le capital vieillesse dont chacun d'entre nous dispose.

1.2.2.1 Soleil

Le soleil est le principal facteur extrinsèque d'un vieillissement prématûr de la peau s'il est pratiqué avec excès (53). Il est pourtant bénéfique à notre organisme. Il participe à l'atténuation de certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique), il a une action antirachitique et préventive dans l'ostéoporose en favorisant la maturation de la vitamine D (une exposition 10 à 15 minutes 2 à 3 fois par semaine suffit à la synthèse de quantité suffisante de vitamine D) et il est majeur dans certains désordres psychiatriques comme les dépressions (7).

Le soleil émet des radiations électromagnétiques constituées de photons (particules élémentaires chargées en énergie) caractérisées par leur longueur d'onde. L'énergie de ces radiations est inversement proportionnelle à leur longueur d'onde : plus la longueur d'onde est petite, plus l'énergie fournie est grande et plus ces ondes sont nocives (7).

Le spectre des différentes radiations se compose comme suit (de la longueur d'onde la plus grande à la plus petite donc du rayonnement le moins néfaste au plus nocif) :

- Les ondes radios au-dessus de 3 000 nm
- Les infrarouges de 3 000 nm à 780 nm
- Les ondes du visible de 780 à 400 nm
- Les UV de 400 nm à 100 nm dont :
 - ➔ Les UVA de 400 nm à 320 nm
 - ➔ Les UVB de 320 nm à 280 nm
 - ➔ Les UVC de 280 à 100 nm environ
- Les rayons X dont les longueurs d'ondes sont de l'ordre de 10^{-8} à 10^{-12} m
- Les rayons gamma dont les longueurs d'ondes sont de l'ordre de 10^{-12} à 10^{-14} m (10).

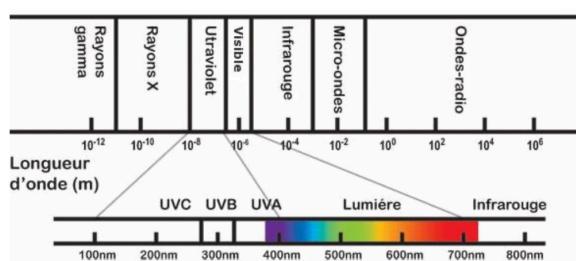


Figure 19 : Décomposition des radiations en fonction de leur longueur d'onde (10).

Parmi ces radiations certaines, heureusement, sont filtrées et ne nous parviennent que partiellement au sol. On observe deux filtres principaux :

- La couche d'ozone : constitué d'un gaz, l'ozone O₃ qui forme une couche autour de 20 km d'altitude. Cette couche se situe dans la stratosphère et est fondamentale car elle absorbe les rayons UV (principalement les UVB et UVC et faiblement les UVA).
- Les particules, nuages et brume dans l'atmosphère dont il faut se méfier. Plus l'atmosphère est chargée en brume, nuages, moins les rayons passent mais parfois ils ne sont pas assez épais pour nous protéger des coups de soleil.

Mais alors quelles sont les radiations effectives au sol terrestre ?

Le sol terrestre perçoit les radiations de longueur d'onde comprises entre 290 et 3000 nm. Les UVB de très faible longueur d'onde et les UVC, radiations les plus dangereuses ne sont donc pas perçues sur le sol terrestre (10). Ce propos est à relativiser à la lumière de la diminution actuelle de la couche d'ozone responsable d'une augmentation des radiations de courtes longueurs d'ondes.

Une fois à la surface de l'épiderme 80% du rayonnement solaire est réfléchi ce qui laisse 20% du rayonnement qui est absorbé et pénètre dans la peau (7). La réflexion concerne essentiellement les ondes du visible et les UVA. Plus la longueur d'onde est grande, plus les radiations pénètrent en profondeur. Ce qui est plutôt favorable pour l'organisme car ce sont les radiations avec le moins d'énergie qui causent le moins de dégâts qui pénètrent en profondeur.

Ce phénomène de réflexion est aussi valable sur la surface de la terre, il sera très différent en fonction du support. En effet, la neige renvoie 80% des UV, le sable 20% et l'eau 5% (7). Ce qui justifie certains coups de soleil sur la plage sous le parasol.

Notons que la quantité d'UV reçue par un individu dépend également de la saison d'exposition, de l'heure d'exposition (maximale entre 11h et 16h), de la latitude (maximale au niveau de l'équateur latitude 0) et de l'altitude (maximale aux sommets). Le risque individuel de vieillissement photo-induit dépend essentiellement de notre phototype et également de façon prédominante de nos habitudes vis-à-vis du soleil. On dit que le risque d'effets néfastes des rayonnements du soleil est dose-dépendant. Il est à noter que l'enfance est la période de la vie la plus concernée dans les mécanismes de mémorisation des dégâts causés par le soleil. Les expositions précoces et les coups de soleil sont des facteurs aggravants (7).

Au vu du pourcentage non négligeable de radiations absorbées par la peau, celle-ci a développé des barrières naturelles. La peau met en place un véritable processus de photoprotection naturelle.

En effet, elle dispose de pigments biologiques fondamentaux, les mélanines qui la protègent du soleil. Les mélosomes se placent au-dessus du noyau des kératinocytes pour former un bouclier autour du matériel génétique pour lui assurer une protection mécanique. De plus, la mélanine est capable d'absorber l'énergie et la transformer en chaleur non nocive (donnant la pigmentation cuivrée). La capacité individuelle de synthèse des mélanines définit notre capital soleil. En effet, plus un individu produit de l'eumélanine versus de la phéomélanine mieux il sera protégé du soleil. Cependant, même les phototypes qui bronzent facilement sont exposés à l'induction de cancer de la peau après des années de surexposition aux UV.

Les cheveux et poils participent également à la photoprotection naturelle. Ils sont riches en kératine, mélanine et absorbent une partie des rayonnements UV (7). Ils jouent donc un rôle d'écran vis-à-vis du soleil.

De plus, sous l'effet des UV on observe une hyperkératose et donc un épaississement de l'épiderme permettant d'augmenter la protection des effets néfastes du soleil (53). Cependant, avec l'âge ce phénomène de défense s'altère et les UV peuvent à l'inverse induire une atrophie de l'épiderme et une fragilisation de celui-ci vis-à-vis du soleil (7).

On constate un système de défense anti-radicalaire au niveau de la peau avec la production d'antioxydants (vitamine C, caroténoïdes, oligoéléments). Ce système est rapidement débordé si l'exposition aux UV est trop fréquente, intense ou prolongée.

a) Les UV

Rappelons que les rayonnements sont des transporteurs d'énergie. Les effets des UV sur la peau dépendent de l'absorption des radiations électromagnétiques par des molécules cibles : les chromophores (25). Une fois le chromophore excité, il transmet l'énergie absorbée aux molécules voisines et produit des espèces réactives de l'oxygène (anion superoxyde, oxygène singulet, peroxyde d'hydrogène...). Ainsi on observe :

- Des mutations de l'ADN.
- La peroxydation des lipides de membranes cellulaires induisant une désorganisation des membranes de proche en proche et la mort cellulaire.
- Des dénaturations protéiques qui concernent la modification de leurs structures spatiales. Provoquant ainsi l'inactivation d'enzymes essentielles, transporteurs, canaux ioniques, récepteurs.
- La dégradation de lysosomes par lésion de leur membrane. Induisant la libération des enzymes lysosomiales, responsable d'une autolyse cellulaire (7).

Les radicaux libres s'accumulent au cours du temps, altèrent les cellules de la peau. La production de radicaux libres est davantage spécifique aux UVA, les UVB ont une action plus directe sur les molécules présentes dans le tissu cutané (63).

Les UV induisent également des modifications de l'activité des cellules de Langerhans et donc des modifications des réponses immunitaires. Ces modifications et mutations sont responsables du vieillissement précoce de la peau et de l'apparition de certains cancers cutanés.

Les UVA constituent 98% des UV (puisque ce sont ceux qui passent le mieux à travers l'atmosphère). Ce sont les principaux responsables du vieillissement photo-induit. Ils pénètrent profondément dans la peau, environ 20% arrivent au niveau du derme et sont responsables de la pigmentation immédiate de la peau suite à l'exposition au soleil qui disparaît rapidement après quelques heures (7).

Les UVA sont capables d'induire des mutations directement sur l'ADN ou indirectement via les radicaux libres. La peau a des systèmes de réparation de mutation de l'ADN parmi lesquels la synthèse d'une protéine p53. Cependant ce système de réparation peut être débordé lors d'expositions prolongées (le nombre de mutations étant plus conséquent) et lors d'une saturation d'ensoleillement sur la peau le gène qui permet l'expression de la protéine p53 peut subir lui même une mutation ce qui entraîne son dysfonctionnement. Les cellules concernées par les mutations d'ADN ne sont donc pas identifiées, repérées et éliminées ce qui induit la formation de lésions précancéreuses (7).

Les UVA agissent également directement en détruisant les fibres de collagène et d'élastine du derme. Ce qui induit une diminution de la souplesse cutanée et laisse apercevoir de façon précoce des rides. Le dessèchement cutané est également le fait de la diminution du nombre de fibres de la MEC du derme puisque l'eau est moins bien retenue dans une structure désorganisée du derme (une peau exposée au soleil est très souvent sèche et rugueuse). Bien sûr ce phénomène est accentué par les phénomènes intrinsèques du vieillissement cutané : dysfonctionnement des glandes sébacées, diminution de la sécrétion des glandes sudoripares (7).

Bien que les UVA aient un effet mutagène plus négligeable sur les cellules de l'épiderme que les UVB, la peau reçoit 20 fois plus d'UVA que d'UVB ce qui induit une toxicité sournoise des UVA. Leur action est répétitive, toute l'année et l'absence de brûlures ressenties rendent les UVA particulièrement dangereux.

Les UVB sont 1000 fois plus énergétiques que les UVA (63). Ils ont une action principalement sur l'épiderme. Ils sont responsables de la pigmentation retardée de la peau : le bronzage, les coups de soleil et ont une grande responsabilité dans l'induction de cancer de la peau (53).

Le coup de soleil résulte d'une exposition solaire excessive et sans protection qui entraîne l'apparition d'un érythème actinique. C'est une brûlure d'intensité variable. Les UVB sont responsables de 80% des coups de soleil (53). La durée et l'intensité de l'érythème sont dose dépendante. Cet érythème actinique est dû à une inflammation et une vasodilatation des

vaisseaux sanguins du derme suite à la production de molécules pro inflammatoires et vasoactives (7).

Au fil des expositions solaires, les lentigines (taches brunes) peuvent se transformer en mélanome. Les UVB sont responsables en grande majorité du processus de photocarcinogénèse. Il est indispensable de comprendre que le risque de développement d'un cancer à l'âge adulte est lié aux antécédents de coups de soleil durant l'enfance (7).

b) Les Infrarouges

Les rayonnements infrarouges ou IR possèdent de grandes longueurs d'onde, ils pénètrent profondément dans le tissu cutané et atteignent même l'hypoderme. Il a un fort effet calorifère, il réchauffe la peau en profondeur et induit une dilatation des vaisseaux (7). Cet effet est responsable de la prise de conscience pour un individu qu'il est fortement exposé aux UV et implique son arrêt d'exposition. Les nuages sont une situation météorologique nécessitant une grande prudence car ils filtrent très bien les rayonnements IR et laissent passer les UV ce qui supprime le signal de chaleur/danger des IR (7).

L'ensemble des rayonnements endosse donc une responsabilité dans le développement du vieillissement cutané extrinsèque précoce. La conjonction et la synergie de ces rayonnements conduisent au vieillissement photo-induit (7).

c) L'héliodermie

L'héliodermie est un terme utilisé pour qualifier le vieillissement cutané photo-induit, il regroupe les manifestations histologiques et cliniques liées exclusivement aux expositions solaires chroniques et exclut les lésions précancéreuses et cancéreuses vues précédemment (7).

Le vieillissement photo-induit, comme vu ci-dessus, est largement influencé par ses habitudes vis-à-vis du soleil et également du fait du phototype individuel. Le vieillissement photo-induit n'est pas qu'un accélérateur du vieillissement intrinsèque, il induit des modifications différentes et nous fait vieillir différemment du vieillissement physiologique.

Les manifestations cliniques de l'héliodermie sont difficiles à séparer du vieillissement cutané physiologique et ne sont observables qu'au long terme. Ces manifestations sont surtout présentes au niveau des zones photo-exposées : visage, décolleté, cou, dos des mains, avant bras (25).

➤ Les modifications des vaisseaux sanguins

L'exposition répétée et intense au soleil à un effet délétère sur la microcirculation cutanée. Elle induit la dilatation des capillaires sanguins qui deviennent plus tortueux et moins organisés.

➤ Les modifications de l'épiderme

On observe :

- Un amincissement de l'épiderme par réduction du nombre d'assises de cellules épidermiques (7).
- Une modification de l'aspect du stratum corneum avec une hyperkératose (7).
- Une horizontalisation de la JDE.
- Une défaillance du système immunitaire.
- Une xérose sénile dû à l'inégalité de cohésion entre les cornéocytes du stratum corneum (10).
- Une élastose à kystes et à comédons au niveau des tempes, front, pommettes, paupières : faux aspect de lésions d'acné. Elle est plus fréquente chez l'homme âgé (64).



Figure 20 : Élastose à kystes et à comédons du front et périorbital d'un sujet âgé (16).

- Une kératose actinique ou solaire : petites plaques squameuses qui s'épaissent surtout au niveau du visage, des mains et des bras (7).



Figure 21 : Kératose actinique ou solaire (17).

- Une peau avec un aspect atrophique, plissé laissant voir le réseau vasculaire sous-jacent là où la peau est la plus fine.
- Des angiomes rubis : taches rouge vif dues aux dilatations des capillaires du derme (7).
- Le syndrome de la nuque rhomboïdale : souvent observé chez les hommes qui ont beaucoup travaillé au soleil (7). La peau est cuirassée, citréine, parcourue de rides profondes décrivant des losanges.
- Erythrosis interfollicularis colli. Présent sur les faces latérales du cou de la femme, caractérisé par un fond érythrosique couvert de petites papules jaunâtres reproduisant

de manière caricaturale l'aspect de peau de poulet déplumé. Cet aspect est uniquement lié au vieillissement solaire (64).

- Lentigo actinique (18) : tache lisse et brune qui peut apparaître très jeune. Conséquence directe de l'exposition solaire très souvent après un coup de soleil.



Figure 22 : Lentigo actinique (18).

- Lentigo sénile (prolifération d'amas de mélanocyte) apparaît tardivement (40 ans) après exposition répétée et intense au soleil.

➤ Les modifications du derme

Les modifications et altérations du derme liées au photovieillissement concernent principalement la MEC.

On observe :

- Une élastose solaire induite par la dystrophie du tissu élastique. Elle est caractérisée par la production de fibres élastiques dysfonctionnelles, tortueuses, fragmentées, désorganisées et épaissies formant des amas hétérogènes. Elle résulte de l'action directe des UV sur les fibroblastes ainsi que d'une augmentation de la synthèse des élastases (enzymes de destruction des fibres élastiques) induisant un remodelage trop important des fibres élastiques. L'élastose rend la peau jaunâtre avec des pores dilatés, elle est dite citréine car elle ressemble à un citron (7).
- Une altération du collagène tant en quantité qu'en qualité (diminution de solubilité, structure altérée et donc qualité altérée, quantité de synthèse diminuée). On constate également (comme pour les fibres d'élastine) une augmentation de la synthèse de collagénases (enzymes de destruction des fibres de collagène) dû au soleil. Il y aura donc comme pour les fibres d'élastine un déséquilibre de la balance synthèse / dégradation (7).

Il est difficile, comme pour l'épiderme, de dissocier et discriminer les manifestations cliniques liées au vieillissement physiologique de celles liées au vieillissement photo-induit dans la mesure où les deux phénomènes se produisent en parallèle et bien souvent se complètent. Cependant, l'exposition solaire favorise l'apparition de ridules précoce siégeant sur les zones photo-exposées.

On peut classer les rides en différents groupes :

- Les rides d'expression : du front (accentuées lors de l'expression du doute), de la patte d'oie (accentuées lors de l'expression du rire), verticales intersourcilières, du sillon nasogénien induites par la traction répétitive des muscles peauciers.
- Les rides liées à l'exposition solaire.
- Les rides liées à l'atrophie de la peau : rides fines sous forme de plissement en relief par rapport à la surface de l'épiderme.
- Les rides d'affaissement responsables de l'altération de l'ovale du visage avec l'apparition de bajoues, double menton, des poches sous les yeux et proxe des paupières. Elles sont liées à la distension, à l'atrophie cutanée et à la pesanteur.
- Les rides profondes.

Concernant le mécanisme de formation des rides : la peau est en tout temps soumise à des forces de traction, avec le temps on observe un aplatissement de la JDE, une perte d'adhésion des fibres élastiques du derme superficiel, une altération des fibres d'élastine et de collagène du derme et plus généralement des molécules de la MEC ce qui induit une perte d'élasticité et un étirement cutané. Parallèlement à ces phénomènes la répartition du tissu graisseux se modifie et l'élasticité cutanée verticale diminue (loi de la pesanteur). C'est l'ensemble de ces processus qui concourent à l'accentuation des sillons cutanés perpendiculaires aux fibres musculaires sous-jacentes. La ride se forme ainsi par creusement et élargissement de ces sillons cutanés (41).

Le vieillissement photo-induit est individuel, il sera plus ou moins intense et d'apparition plus ou moins rapide en fonction des sujets. Cela résulte du fait que nous ne sommes pas tous égaux face au soleil. En fonction de notre phototype nous avons un capital soleil qui est bien différent d'un individu à l'autre. Ce capital est aussi fonction de nos comportements et notamment de nos comportements au soleil pendant le plus jeune âge.

d) La lumière bleue

La lumière bleue fait partie du spectre du visible. Sa longueur d'onde est proche de celle des UV : de 380 à 500 nm. La particularité de cette lumière est qu'elle est émise par le soleil (source naturelle) mais également par des sources artificielles dont nous sommes très exposés avec l'avènement des technologies de communication modernes : écrans de téléphone, ordinateur, télévision. Il est donc intéressant de s'intéresser à l'impact de ces rayonnements sur la peau.

Une étude de 2010 visant à étudier les effets de la lumière bleue sur les peaux normales en termes de photo dommages, de vieillissement cutané et de mélanogénèse a inclus 8 personnes en bonne santé en les exposant à une irradiation de type lumière bleue 5 jours consécutifs. Les résultats par biopsie cutanée après irradiation ont montré aucun changement dans l'expression du gène p53, MMP1 et une absence de coup de soleil. Ils ont constaté une légère hyperpigmentation. La conclusion de l'étude, à la lumière de leur résultat, est donc

que la lumière bleue n'a pas provoqué de dommages cellulaires, ni de photo-vieillissement précoce et que l'utilisation de la lumière bleue à court terme ne représente pas de danger dermatologique (65).

La courte exposition (5 jours) sur un nombre restreint de sujets doit relativiser cette étude.

En effet, une étude de 2017 tend à démontrer que la lumière bleue aurait un impact sur la peau et de façon assez similaire aux UV. Les conclusions de cette étude sont que la lumière bleue induit un stress oxydatif dans les mitochondries chez la souris mais également dans les mitochondries des kératinocytes de cellules humaines en culture. L'étude conclut sur le fait que ces résultats suggèrent que la lumière bleue contribue au vieillissement cutané de la même manière que les UVA (66).

Une autre étude de 2018 vise à étudier et modéliser la lumière visible artificielle émise par les appareils électroniques et d'évaluer son effet sur les fibroblastes humains normaux en culture. Les résultats de l'étude montrent une altération de la prolifération des fibroblastes, une diminution de synthèse de procollagène de type I, une fragmentation marquée du réseau mitochondrial et une désorganisation du cytosquelette de F-actine après exposition. L'étude conclut quant à l'induction des changements moléculaires et cellulaires drastiques dans les fibroblastes humains normaux suite à l'exposition de ces derniers à la lumière visible artificielle. Cela peut entraver les fonctions cellulaires normales et contribuer au vieillissement prématûr de la peau (67).

Une étude récente de 2023 basée sur une recherche documentaire effectuée à l'aide de bases de données (PubMed, Google Scholar et EmBase) a mis en évidence que la longueur d'onde et l'intensité de l'exposition à la lumière bleue ont un impact significatif sur la réaction de la peau. Dans de nombreuses maladies dermatologiques, sous réserve d'une exposition minimale, la lumière bleue a un effet curatif. Cependant, une exposition à long terme a de nombreux effets néfastes, notamment des dommages de l'ADN, la production de stress oxydatif, une mélanogénèse accrue avec des troubles de l'hyperpigmentation cutanée et une accélération du processus de photo-vieillissement (68).

1.2.2.2 Pollution

La pollution de l'air est définie par l'OMS comme étant : *“la contamination de l'environnement intérieur ou extérieur par tout agent chimique, physique ou biologique qui modifie les caractéristiques naturelles de l'atmosphère”* (69).

Toutes les agressions liées à la pollution atmosphérique constituent une menace de détérioration cutanée et une accélération/aggravation des signes d'un vieillissement cutané prématûr.

On observe plusieurs impacts négatifs de la pollution sur la peau. Ces impacts sont dépendants du type de polluant (soufre, dioxyde d'azote...) de la fréquence d'exposition et de l'individu.

Sous l'effet de cette pollution atmosphérique on constate (7,10) :

- Une diminution du pH de la peau.
- Un dessèchement cutané lié à l'action des dérivés soufrés (SO₂) qui altèrent le film hydrolipidique et irritent la peau.
- Une irritation cutanée liée à des agents néfastes comme le plomb, les hydrocarbures et les pluies acides.
- Une modification des lipides.
- Une rigidification du stratum corneum.
- Une altération de la barrière cutanée liée à l'action des agents oxydants (O₃, NO₂) qui augmentent le taux de radicaux libres produits par l'organisme.
- Une desquamation de la peau.
- Une perte d'hydratation.
- Une augmentation de radicaux libres.
- Un manque d'oxygénation lié aux poussières et fumées de monoxyde d'azote et dioxyde de carbone qui conduisent à une hypoxie tissulaire.
- Une induction des phénomènes inflammatoires.
- L'apparition de taches pigmentaires et de rides : Une étude a évalué l'influence de la pollution atmosphérique chez 400 femmes âgées de 70 à 80 ans. Sa conclusion était que l'exposition à la pollution de l'air (liée à la circulation urbaine) était significativement corrélée aux signes extrinsèques du vieillissement cutané, notamment aux taches pigmentaires (augmentation de 20%) et moins prononcée aux rides (70). 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. Ces lentigos séniles sont liés aux particules de la circulation urbaine, principalement des gaz d'échappement qui sont des inducteurs de radicaux libres et des activateurs des 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 ainsi la formation de lentigos (71).

Sous l'effet de la pollution atmosphérique corrélé au temps qui passe les peaux sensibles deviennent irritable, ternes, sèche, plus sensibles aux agressions extérieures.

1.2.2.3 Tabac

Le tabac, outre ses effets néfastes pour l'organisme en général, est un facteur important du vieillissement cutané précoce.

En effet, le tabagisme chronique induit une ischémie chronique du tissu cutané et notamment du derme via la libération systémique de composés toxiques contenus dans les cigarettes. La nicotine a une action vasoconstrictrice ce qui augmente cette ischémie tissulaire. La nicotine augmente les taux sériques de vasopressine et carboxyhémoglobine ainsi que la viscosité

sanguine. Cette ischémie des tissus provoque une nutrition cutanée dégradée, un teint pâle de jaunâtre à grisâtre ainsi qu'un retard de cicatrisation chez les sujets fumeurs (72).

Le tabac a également un effet anti-oestrogène. Il induit une augmentation de production d'androgènes, un blocage de leur aromatisation en œstrogènes ainsi que la synthèse de dérivés œstrogéniques ayant une activité altérée. Le tabac, du fait de son effet anti-oestrogène, entraîne un effet ménopausique cutané précoce chez les femmes fumeuses.

Le tabac favorise la production de radicaux libres (ions superoxydes) via les polynucléaires ce qui augmente le stress oxydant et est responsable de dommages sur l'ADN impliquant l'induction d'enzymes protéolytiques : les métalloprotéases matricielles (MMP) qui ont pour fonction la destruction des protéines de la matrice extracellulaire (MEC).

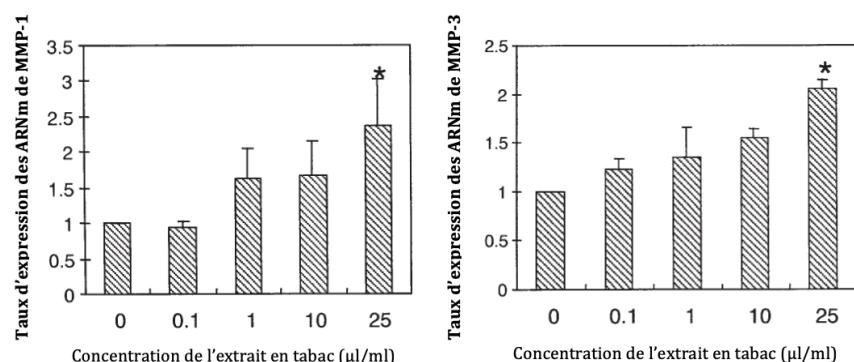


Figure 23 : Taux d'expression des ARNm MMP 1 et MMP 3 dans des fibroblastes en fonction de la concentration en tabac à laquelle ils ont été exposés (19).

Ci-dessus, nous voyons que le taux d'expression ARNm des MMPs 1 et 3 dans les fibroblastes est significativement augmenté et dose dépendante de la quantité de tabac.

En plus de cette induction de MMP qui dégradent les composants de la MEC dont les fibres d'élastine (on dit du tabac qu'il a une activité élastolytique) il stimule également la production de tissus élastique anormal. L'élastine ainsi formée sera plus fragmentée et épaisse qu'une élastine normale. On parle ainsi d'élastose tabagique.

Qui dit induction de MMP dit modification et dégradation des fibres de collagène (via les MMP collagénases) de plus, la sécrétion de collagène en présence de tabac diminue de 40% (73). En effet, le tabac diminuerait la forme active du facteur TGF- β 1 permettant la production de collagène par les fibroblastes et la régulation de sa dégradation (10). On constate également chez les fumeurs, une réticulation accrue du collagène dermique. Le phénomène de cross-linking est accru, c'est la création de nouvelles liaisons covalentes entre les chaînes de collagène, induisant un accroissement de la tension maximale cutanée tolérée (64).

La fumée du tabac provoque aussi la déshydratation du stratum corneum engendrant une diminution de son épaisseur. Les composants du tabac induisent un état pro-inflammatoire chronique affectant l'homéostasie de la peau.

Le tabac est un facteur favorisant la formation de rides précoces et l'accentuation des rides existantes. Il existe des rides typiques d'un fumeur notamment les rides radiales péri buccales et celles de la patte d'oie. Les rides du fumeur vont être plus profondes et plus larges que chez les non-fumeurs, elles résultent également des mimiques du fumeur (lèvres pincées, yeux plissés).

La vitesse du vieillissement cutané est croissante en fonction du nombre de paquets/année de cigarettes (72). Le tabac joue un rôle incontestable dans le développement précoce du processus de vieillissement cutané. Physiquement un fumeur aura une peau plus vieillie qu'un non-fumeur au même âge.



Figure 24 : Effet du tabac sur la peau. Photo de 2 frères jumeaux fumeurs dont celui de droite ayant fumé 14 ans de plus (20).

1.2.2.4 Stress

Rappelons que la peau est un organe sensoriel, elle utilise de fait des moyens de communication des émotions. Le nombre d'exemples ne manque pas : la rougeur cutanée soudaine, le psoriasis.

Toute forme de stress a une action sur la microcirculation. Cette action a un impact sur la nutrition cellulaire et notamment les cellules de la peau.

Le stress chronique est également source de mimiques crispées et l'apparition de rides d'expressions précoces notamment au niveau du front, du contour des yeux et de la bouche.

De plus, il a été mis en évidence que le stress accélérerait le raccourcissement des télomères. Une étude a comparé un groupe de mère ayant un enfant en bonne santé à un autre groupe de mère ayant un enfant malade chronique. Il a été démontré que les mères ayant un enfant malade (source de stress chronique) présentaient un niveau sérique de stress oxydant (rapport isoprostanes/vitamine E) plus élevé que l'autre groupe de mère et plus les télomères mesurés dans les leucocytes étaient courts. Par extrapolation il est légitime de penser que le raccourcissement des télomères a lieu dans toutes les cellules de l'organisme dont les

cellules cutanées. C'est une étude qui suggère donc qu'un stress psychologique chronique accentue le stress oxydant et une augmentation du raccourcissement des télomères (74).

1.2.2.5 Alimentation

L'alimentation joue un rôle non négligeable sur le vieillissement cutané. La quantité et la qualité de la nutrition d'un individu influencent son vieillissement cutané.

En effet, les carences notamment en vitamines, en oligoéléments et en acides gras essentiels favorisent les signes d'un vieillissement cutané précoce. Les vitamines A, E, C et les caroténoïdes sont de très bons antioxydants permettant de contrer le vieillissement cutané. Les oligoéléments eux interviennent bien souvent en tant que cofacteur d'enzymes antioxydantes. Les acides gras essentiels sont constitutifs des phospholipides membranaires et permettent un maintien de l'hydratation cutanée, la protection de la barrière cutanée, la kératinisation et le bon fonctionnement de la réponse immunitaire.

Par ailleurs, la ration calorique journalière intervient dans le vieillissement cutané. La production de radicaux libres sera d'autant plus importante que le métabolisme basal sera accéléré suite à la consommation de repas riches en calories. La restriction calorique est à éviter chez le sujet âgé néanmoins elle serait bénéfique dans la prévention du vieillissement cutané et la prophylaxie des pathologies cardiovasculaires chez un jeune adulte en bonne santé (5).

La qualité de l'alimentation compte également. En effet, la consommation d'aliments trop transformés, le mode de cuisson (frit ou carbonisé), l'excès de sucres ou de graisses ont des effets délétères sur le corps via la production de radicaux libres et de produits de glycation . Pour rappel la glycation est due à la présence sérique de sucres qui se fixent sur les protéines tissulaires dont le collagène, l'élastine et entraîne leur rigidification ainsi qu'une perte de souplesse cutanée. Les sucres sont également une source de stress oxydant, en présence de fer le sucre est facilement oxydable et induit la production de radicaux libres.

1.2.2.6 Alcool

L'alcool est également un facteur favorisant le vieillissement cutané précoce en générant des radicaux libres.

C'est un facteur favorisant la couperose du fait de son action vasodilatatrice. Il est également responsable de carences d'absorption.

La consommation d'alcool rend la peau grisâtre, amincie, elle perd en élasticité et tonicité on observe un relâchement cutané précoce (5,7).

Indépendamment de l'alcool une consommation insuffisante en eau accentue l'apparition des signes du vieillissement cutané notamment de rides.

1.2.2.7 Médicaments

La prise de certaines classes thérapeutiques au long cours peut provoquer une accélération de la symptomatologie du vieillissement cutané quel que soit la voie d'absorption.

- Les diurétiques induisent un dessèchement cutané du fait de la perte en eau.
- Les dérivés de la vitamine A en quantité trop importante ou en fréquence trop élevée induisent des troubles de la kératinisation et un dessèchement cutané.
- Les anti-inflammatoires stéroïdiens induisent du fait de leur mécanisme d'action une atrophie des structures cutanées.
- La cimétidine par son action faiblement anti-androgène et sébostatique peut induire une xérose.
- Les médicaments à action anti-androgène par leur mode d'action réduisent la production de sébum (par diminution de stimulation des glandes sébacées par les androgènes) ce qui peut induire une xérose.
- Les médicaments dits “photosensibilisants” contribuent à l’altération de la peau exposée au soleil.

2 RÉPONSE COSMÉTIQUE

2.1 Historique de la réponse anti-âge

Se tenter à un bref rappel historique des produits anti-âge c'est se risquer à réécrire celle de la beauté en général. Le développement de produits anti-âge est au centre des préoccupations cosmétiques avant même que cette sémantique n'existe. La peau est le seul organe laissant apparaître visuellement ce qu'est le processus de vieillissement du corps, il justifie en cela la préoccupation de l'accompagnement (par des produits, des techniques, des comportements) de ce processus inéluctable.

Rappelons quelques grandes étapes de l'histoire moderne des produits anti-âge :

➤ Les crèmes nourrissantes

Le développement des crèmes dites "nourrissantes" prend essor à la fin XIX^e début du XX^e siècle. Ce sont des pommades (*Préparations faites d'un excipient monophase dans lequel peuvent être dispersés des liquides et des solides* (75)) ou des crèmes riches également appelées "cold cream". Ce sont des produits qui sont formulés sur la base de formules de type cérat de Galien.

Le rôle principal de ces produits reposait sur l'idée de "graisser" la peau pour compenser la sensation de sécheresse cutanée associée au vieillissement de la peau. À cette époque, l'ingrédient actif est secondaire, il est rarement mis en avant, la formulation est la priorité. Les ingrédients constituant la formule ont pour propriétés principales : assouplissantes (lanoline), émollientes (huiles végétales), humectantes (glycérine) et occlusives (huiles minérales).

Nous pouvons citer comme exemple la lotion de soin Eudermine[®] de *Shiseido* lancée à la fin du XIX siècle dont la formule est au cœur du développement et l'emporte sur le rôle et l'intérêt des ingrédients actifs.

Citons également la Crème *Nivea*[®] dont l'ingrédient mis en avant est l'émulsionnant de la formule. En effet, en 1911 le Docteur Oscar Troplowitz, Pharmacien, distingue parmi les ingrédients de l'époque un émulsifiant développé par Isaac Lifschütz qui retient particulièrement son attention : l'Eucerit qui détient des propriétés d'intérêt et notamment celle de stabiliser ces formules.

Parmi les grands classiques de l'histoire de la cosmétique nous pouvons également nommer la crème Nutrix[®] dite "crème de beauté nourrissante et réparatrice, aliment pour la peau" proposée par Armand Petitjean, fondateur de *Lancôme* en 1936 (21,76).



Figure 25 : Les crèmes dites “nourrissantes” (perspective historique) (21).

➤ Les crèmes compensatrices hormonales

Ce mouvement de développement de produits repose sur la découverte du rôle des œstrogènes et notamment leurs implications dans le processus de ménopause associée au vieillissement cutané. Ainsi, naît l'idée de compenser la chute d'imprégnation hormonale chez les femmes durant cette période singulière.

Les premiers produits formulés sont à base d'extraits glandulaires telle que la gamme Amor Skin® du laboratoire allemand *Opterapia*. C'est un tournant, les cosmétiques anti-âge s'intéressent aux actifs cosmétiques et leur revendication devient un argument central.

Puis, dans les années 1930 naissent les œstrogènes de synthèses. La réglementation Américaine a autorisé l'utilisation de ces substitifs hormonaux pour la formulation cosmétique jusque dans les années 1960 où ont émergé une limitation et un encadrement plus strict de ces substances (21).

Nous pouvons citer comme exemple la crème Hormone Twin Youthifiers® de *Helena Rubinstein* (21,76).



Figure 26 : Les crèmes compensatrices hormonales (perspective historique) (21).

➤ Les crèmes placentaires

Ce type de produit est né, pendant l'entre-deux-guerre, d'une restriction plus importante en Europe vis-à-vis de l'utilisation des dérivés hormonaux et des recherches scientifiques du moment liées aux thérapies cellulaires. Une nouvelle alternative aux extraits hormonaux voit alors le jour : les crèmes dites placentaires composées d'un autre type d'extraits biologiques.

Cette idée repose sur les travaux de chercheurs et notamment du Docteur Filatov dont l'hypothèse était que tout tissu vivant mis en situation de souffrance fabrique et libère des éléments bioactifs destinés à maintenir ses cellules en vie. Le but est donc de développer des produits stimulants biologiques pour améliorer les fonctions du tissu cutané vieillissant.

Dès 1950, l'idée d'extraits placentaire s'impose en cosmétique. À l'origine, il s'agit d'utiliser des extraits placentaires humains. Le laboratoire Lyonnais *Mérieux* possédait une technique d'extraction des gammaglobulines issues de placentas humains, les résidus d'extraction étaient alors jetés. Le Professeur Cotte, Pharmacien biologiste des hôpitaux, a dès lors eu l'idée de valoriser ces résidus capables de favoriser le renouvellement cellulaire en appliquant le raisonnement du Docteur Filatov. Ces extraits biologiques sont alors commercialisés par les laboratoires *Gattefossé* sous le nom *Phylderm®*. Docteur Bertrand Guillot, Pharmacien au sein des laboratoires *Gattefossé* met au point en 1959 une crème expérimentée avec succès à l'hôpital Saint Luc de Lyon sur les grands brûlés nommée *Placentor®*.

Rapidement, la recherche des laboratoires cosmétiques s'est orientée vers des produits à base d'extraits placentaires animaux en utilisant principalement le liquide amniotique bovin. Nous pouvons citer comme exemple de crème *Skin Life Cream®* ou la gamme *Amnioderm®* des laboratoires *Payot*.

Au tournant des années 1990 naît l'interdiction des dérivés sanguins et avec elle la fin de l'usage de produits sanguins dans les produits cosmétiques.

En 1991, le Docteur Bernard Guillot s'appuyant sur la phytothérapie par les bourgeons découvre le placenta végétal issu d'une substance présente sous le pistil d'une plante. L'efficacité du placenta végétal est liée aux nutriments essentiels qu'il contient : acides aminés, peptides, sels minéraux à l'état natif. Il joue le rôle de liquide nourricier. L'actif à base de placenta végétal montre une bonne aptitude à la stimulation biologique, un bon contrôle de la perte insensible en eau et une composition en aminoacides favorisant la synthèse de collagène. Le placenta végétal remplace alors l'actif initial dans la gamme qui prendra dès lors le nom de *Placentor Végétal®* (21,76,77).

➤ Les crèmes reposant sur le progrès scientifique de la radioactivité

À travers l'histoire du développement des cosmétiques anti-âge il y a également eu des solutions reposant sur l'idée du progrès technique comme la radioactivité.

En effet, la radioactivité est au cœur des discussions scientifiques à la fin du XIXe début du XXe siècle. Des manuels à destination des Pharmaciens exposent le détail de formulation de crèmes et lotions à base de sels radioactifs. Parmi ces scientifiques attentifs à l'application de la radioactivité sur la peau : Albert Frouin, chercheur à l'Institut Pasteur qui concentre ses recherches sur des antirides au thorium.

Nous pouvons citer comme exemple emblématique la crème Tho-Radia® développée par Alexis Moussalli, Pharmacien, associé au docteur Alfred Curie. La crème est “*embellissante parce que curative*” d'ailleurs elle est vendue en pharmacie caution scientifique et thérapeutique. En France, la législation de l'utilisation d'éléments radioactifs évolue en 1937. On fait rentrer ces produits dans le monopole pharmaceutique, pourtant la marque *Tho-Radia* poursuit son succès commercial jusqu'au milieu des années 1960 (78).



Figure 27 : Publicités *Tho-Radia*, crème radioactive (perspective historique) (21).

➤ Les crèmes aux vitamines

Rappelons que l'implication de chercheurs et recherches scientifiques dans l'identification et la compréhension du concept d'existence de “vitamine” résulte d'une histoire très ancienne datant au moins de la Renaissance. Cependant, l'aventure des vitamines débute réellement après la deuxième moitié du xix^e siècle, lorsque la médecine s'essaie à l'expérimentation et lorsque la nutrition scientifique s'impose peu à peu dans le sillage des travaux de Lavoisier de Magendie. C'est un chimiste polonais, Casimir Funk qui, en 1911, finit par isoler une substance qu'il nomme “vitamine” contraction d“amines vitales”. Pressentant qu'il existait probablement d'autres vitamines, il la caractérisa en vitamine B1, ouvrant ainsi la voie d'une nomenclature qui perdurera (79).

Dès lors, dans les années 1930 quelques laboratoires cosmétiques s'emparent de l'idée et proposent des crèmes à base de vitamine. Nous pouvons citer comme exemple la crème Skin Vitamin® des laboratoires *Pond's*.

Il faut noter que quelques vitamines sont rapidement réservées à l'usage pharmaceutique comme la vitamine K ou la vitamine D, toutes les autres sont utilisées et suscite l'intérêt des laboratoires cosmétiques.

L'utilisation des vitamines A, E et C pour leurs propriétés anti-âge n'apparaît que dans les années 1970.

L'utilisation de la vitamine A (retinyl acéate) comme ingrédient actif anti-âge résulte en partie des travaux du Docteur Jarett, Dermatologue, ayant publié en 1970 une étude sur les actions de la vitamine A sur les structures de la peau.

Avec les recherches et la découverte du concept de radicaux libres naît l'utilisation de la vitamine E comme actif anti-âge. Les premiers produits contenant de l'acétate de tocophérol reviennent à la marque *Guerlain* avec sa gamme Evolution®.

La vitamine C est principalement utilisée dès les années 1970 pour ses propriétés anti-âge et notamment éclaircissante, antioxydante et stimulante de la synthèse de collagène (21,76).

➤ Les crèmes anti-âge et l'essor de la biologie

Tournant des années 1970, la biologie intègre petit à petit les laboratoires cosmétiques. Ceci est le fait de l'utilisation de nouveaux ingrédients biologiques permettant d'activer certains processus biologiques comme la vitalité ou la respiration cellulaire qui par ailleurs deviennent mesurables. Nous pouvons citer comme exemple la crème B21® d'*Orlane* ou la Crème F.R.E® de *Chanel* à base d'extraits de levure stimulant la production d'ATP.



Figure 28 : Crèmes anti-âge à base d'extraits biologiques (perspective historique) (21).

➤ L'avènement des cosmétiques telles qu'on les connaît aujourd'hui

Le début des développements de produits anti-âge tels qu'on les connaît aujourd'hui datent du milieu des années 1980. Ces développements s'inscrivent dans deux perspectives : scientifique par une meilleure connaissance de la physiologie et de la biologie de la peau puis par effet sociologique associé au baby-boom.

C'est alors la naissance de produits cultes : Night Repair® du groupe *Estée Lauder*, Niosomes® de *Lancôme*, Capture® de *Dior*.

Ces nouveaux produits sont de véritables innovations et proposent des concepts et modifications significatives :

- ➔ L'émergence de mono-produits.
- ➔ L'émergence de nouveaux types de formules.

- L'émergence de nouvelles techniques et technologies de formulation : les liposomes.
- Un nouveau mode de communication scientifique et d'expert des laboratoires.

À partir des années 1980, le développement cosmétique suit les tendances et intérêts scientifiques de son époque. La cosmétique s'intéresse alors à de nombreux processus biologiques. Nous pouvons citer la biologie et la physiologie du collagène (exemple du collagène natif et des travaux de Daniel Herbage et Alain Huc au CTC de Lyon) ainsi que celle de l'élastine (Travaux de Ladislas Robert - Laboratoire de Biochimie du Tissu Conjonctif).

De plus en plus, les laboratoires cosmétiques se dotent de paramètres (humains, matériel, méthodes) très scientifiques dans leur démarche de développement produit. Les travaux sur les actifs sont phénoménaux, leurs définitions progressent, leurs modes d'action sont de plus en plus précis et de mieux en mieux maîtrisés et leurs concepts de plus en plus exposés et communiqués.

Cette approche de la biologie reste durablement le fil conducteur de l'industrie cosmétique de nos jours (21,76).

2.2 Définition et réglementation cosmétique

Il est primordial de connaître et rappeler le cadre légal pour comprendre et appréhender la définition d'un produit cosmétique. Ce socle légal permet toute activité cosmétique en aval et limite l'exercice de la cosmétologie. Connaître ce cadre est essentiel pour la poursuite de l'étude des actifs cosmétiques anti-âge (leur mode d'action, propriétés, efficacité, sécurité) que nous allons détailler dans cette partie de la thèse.

En premier lieu, arrêtons nous sur la définition d'un produit cosmétique :

2.2.1 Définition d'un produit cosmétique

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* ». Article 2 du règlement cosmétique N 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques et article L.5131-1 du code de la santé publique (80,81).

Un produit cosmétique ne peut en aucun cas être présenté comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines, le produit relevant dans ce cas de la définition du médicament par présentation au sens de l'article L.5 111-1 du code de la santé publique (82).

Les produits destinés à être ingérés (frontière avec les compléments alimentaires), 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 (cheveux, ongles) (83).

2.2.2 Cadre réglementaire des produits cosmétiques

Les produits cosmétiques sont réglementés par :

- *Le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques* depuis le 11 juillet 2013, dénommé « règlement cosmétique ».

Les annexes de ce règlement sont régulièrement mises à jour par des règlements de la Commission européenne.

- *Le code de la santé publique (CSP).*

Les dispositions du règlement cosmétique sont identiques dans toute l'Union européenne et directement applicables dans tous les États membres de l'Union européenne (83).

2.2.3 Exigences de mise sur le marché d'un produit cosmétique en France

Une des exigences concerne la désignation de la personne responsable : à chaque produit cosmétique mis sur le marché est associée une personne responsable établie dans la Communauté (article 4 du *règlement cosmétique*). Cette personne peut être une personne physique ou morale. Elle a de très nombreuses obligations et responsabilités, notamment celle :

- De s'assurer que le produit cosmétique mis sur le marché et auquel elle est associée est sûr pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles.
- De garantir la conformité aux obligations du règlement cosmétique, pour chaque produit cosmétique mis sur le marché (83).

L'article L.5131-2 du CSP ne prévoit plus de désigner des personnes qualifiées responsables de certaines activités, à l'exception de la personne chargée de l'évaluation de la sécurité conformément à l'article 10 du règlement cosmétique (83).

Outre la désignation de la personne responsable, les exigences préalables à la mise sur le marché d'un produit cosmétique concernent notamment :

- La composition des produits cosmétiques :
- Le choix des ingrédients contenus dans les produits cosmétiques doit être conforme aux annexes II, III, IV, V et VI du règlement cosmétique (article 14 du règlement cosmétique).

- L'interdiction de substances classées comme CMR ou agents chimiques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.
- Les produits cosmétiques peuvent contenir des nanomatériaux.
- La fabrication :

La fabrication des produits cosmétiques est réalisée en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) conformément à l'article 8 du règlement cosmétique.

- La constitution du dossier d'information sur le produit cosmétique (DIP).
- Le DIP est formalisé et structuré autour du rapport d'évaluation de la sécurité. Il doit être tenu en permanence à la disposition de l'autorité compétente et est conservé par la personne responsable pendant 10 ans à partir de la date à laquelle le dernier lot du produit cosmétique a été mis sur le marché. Il est à actualiser avec les informations pertinentes recueillies au fur et à mesure de la vie du produit.

Le DIP contient :

- Une description du produit cosmétique.
- Le rapport sur la sécurité du produit est établi conformément à l'annexe I du règlement cosmétique. L'annexe I est une section du règlement. C'est elle qui décrit le contenu du RSPC, le Rapport sur la Sécurité du Produit Cosmétique, qui doit figurer dans le Dossier d'Information sur le Produit (DIP).
- Une description de la méthode de fabrication et de conditionnement ainsi qu'une déclaration de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).
- Les preuves de l'effet revendiqué lorsque la nature ou l'effet du produit le justifient. Toute revendication ou allégation est étayée et justifiée.
- Les règles d'étiquetage sur le récipient et l'emballage. Le Règlement cosmétique a rendu obligatoire, à partir de juillet 2013, le signalement de la présence de "nanomatériaux" dans la liste des ingrédients cosmétiques (*article 19*). La règle d'étiquetage prévoit que soit indiqué le terme nano entre crochets après le nom de l'ingrédient concerné.
- La déclaration d'établissement auprès de l'ANSM.
- La notification à la Commission européenne :
- La notification à la Commission européenne doit être effectuée par la personne responsable et/ou les distributeurs.
- Elle est réalisée sur le site internet de la Commission européenne.

Ces exigences relèvent des obligations de la personne responsable, à l'exception de la déclaration d'établissement qui doit être faite par l'établissement qui effectue les opérations de fabrication ou de conditionnement du produit cosmétique (83).

2.2.4 Surveillance des produits cosmétiques sur le marché Français

Les États membres surveillent la conformité au règlement cosmétique en effectuant des contrôles appropriés sur les produits cosmétiques qui sont mis sur le marché et des contrôles des opérateurs économiques.

Ils peuvent notamment :

- Examiner le dossier d'information du produit (DIP).
- Effectuer des vérifications physiques.
- Effectuer des contrôles en laboratoire sur la base d'échantillons pertinents.

Ils surveillent également la conformité aux principes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

En France, la surveillance du marché des produits cosmétiques est assurée conjointement par l'ANSM et la DGCCRF (83).

2.2.5 Allégations d'un produit cosmétique

a) La protection du consommateur contre les allégations trompeuses

Une allégation présente les caractéristiques d'un produit ou revendique une (ou plusieurs) de ses qualités et/ou son efficacité. Au niveau européen, les allégations sont encadrées par le Règlement Cosmétiques 1223/2009 et le Règlement 655/2013 sur les Critères Communs. Les allégations concernant l'efficacité ou d'autres caractéristiques des produits cosmétiques ne doivent pas être trompeuses pour les consommateurs. Ainsi, les allégations ne peuvent être utilisées pour attribuer aux produits cosmétiques des caractéristiques ou des fonctions qu'ils ne possèdent pas (83).

b) Plan d'action de la Commission et critères communs

La Commission a adopté une liste de critères communs justifiant l'utilisation d'une allégation (83).

Les critères communs retenus par la Commission sont :

- Conformité avec la législation,
- Vérité,
- Éléments probants,
- Sincérité,
- Équité,
- Choix en connaissance de cause.

La personne responsable veille à ce que le libellé de chaque allégation soit conforme aux critères communs de l'annexe I du règlement allégations et concorde avec les documents attestant l'effet allégué dans le dossier d'information du produit (DIP) (83).

En d'autres termes, les consommateurs doivent avoir accès à une information claire, concise et sans ambiguïté concernant les allégations du produit (83).

2.2.6 Exigences après la mise sur le marché d'un produit cosmétique en France

a) La déclaration des effets indésirables graves (article 23)

La personne responsable et les distributeurs, doivent déclarer, sans délai, à l'ANSM :

- Tous les effets indésirables graves (EIG),
- Le nom du produit cosmétique concerné,
- Les mesures correctives prises.

Ils peuvent également déclarer à l'ANSM les autres effets indésirables et les effets susceptibles de résulter d'un mésusage du produit (*articles L.5131-5 et R.5131-9 du CSP*).

Les consommateurs peuvent déclarer à l'agence tout effet indésirable faisant suite à l'utilisation d'un produit cosmétique, ainsi les effets susceptibles de résulter d'un mésusage (*articles L.5131-5 et R.5131-11 du CSP*).

Les professionnels de santé doivent déclarer, sans délai, à l'ANSM les effets indésirables graves, consécutifs à l'utilisation d'un produit cosmétique (83).

b) L'obligation de signalement des risques et des mesures prises

Les acteurs doivent, dès qu'ils en ont connaissance, informer les autorités compétentes, des risques présentés par les produits destinés aux consommateurs qu'ils ont mis sur le marché en indiquant notamment les actions qu'ils ont engagées afin d'écarter ces risques (83).

2.2.7 Différences fondamentales entre médicament et cosmétique

Dans le cadre de cette thèse, il est nécessaire de faire un point de comparaison et d'identifier les différences fondamentales entre un médicament et un cosmétique.

Dans le cas de l'anti-âge cette frontière est particulièrement importante car il n'existe pas réellement un nombre significatif de médicaments topiques à visée curative ou préventive de l'âge, tout simplement car le vieillissement n'est pas considéré comme une pathologie. De ce fait, l'absence (relative, il existe certaines spécialités topiques hormonales par exemple) de spécialités pharmaceutiques efficaces sur le vieillissement cutané laisse toute la place à la cosmétique. Ce qui est loin d'être le cas pour tous les marchés : les peaux atopiques ou l'acné par exemple sont des marchés qui se chevauchent entre pharmaceutique et cosmétique.

Tableau 4 : Différences fondamentales entre un médicament et un cosmétique (22).

	Médicament	Cosmétique
<p><u>Définition réglementaire :</u> La définition du médicament et d'un cosmétique pose le cadre légal de ce qu'on attend de lui (par conséquent ce que l'on n'attend pas de lui).</p> <p>Bien que ces définitions soient assez claires, elles peuvent néanmoins susciter des interprétations. Notamment qu'est ce qui est entendu par "mise en contact avec les parties superficielles du corps humain" ?</p> <p>Nous savons par expérience que les produits cosmétiques atteignent le derme de par les efficacités enregistrées scientifiquement et parce qu'il est presque impossible en galénique d'obtenir une formule qui permet 0% de pénétration cutanée. De plus, cette définition ne fait aucunement mention de ce qui est attendu du produit vis-à-vis de sa pénétration/absorption cutanée. Elle définit simplement le lieu de l'application du produit cosmétique.</p> <p>Le but, le lieu d'application et le type/moyen d'action de chaque produit cosmétique sont très bien délimités.</p>	<p>« <i>Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »</i></p>	<p>« <i>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 ». </i></p>
<p><u>Prérequis réglementaires :</u> Les prérequis réglementaires de la mise sur le marché d'un cosmétique sont beaucoup moins lourds que ceux d'un médicament par effet miroir de leurs définitions, modes d'action, buts et moyens d'action.</p> <p>Pour rappel, par définition un cosmétique ne doit pas posséder des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ni exercer une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.</p> <p>Ainsi, le développement d'un médicament sera beaucoup plus long, coûteux et exigeant que le développement d'un cosmétique.</p>	<p>-Établir, dans le cadre d'un plan de développement pré clinique, des essais <i>in vitro, ex vivo, in vivo</i> pour confirmer l'activité pharmacologique et déterminer la toxicologie de la substance active.</p> <p>-Puis conduire des études d'efficacité et de sécurité chez l'homme dans le cadre d'un plan de développement clinique.</p> <p>-Soumettre un dossier pour l'obtention d'une AMM délivrée sur la base de l'examen strict de la balance bénéfice/risque du médicament. Pour cela il faudra faire la démonstration de l'efficacité du médicament au regard des indications visées, du profil des patients auxquels il est destiné ; de la posologie recommandée (dose, durée de traitement). Déterminer les effets indésirables prévisibles liés à son utilisation et leur fréquence, recueillis au moment des essais non</p>	<p>-Les ingrédients choisis pour une composition doivent être conformes aux exigences du règlement européen et rentrer dans le cadre de l'autorisation de tels ingrédients.</p> <p>-Tester <i>in vitro</i> l'activité toxicologique et effectuer un rapport de sécurité en y intégrant les données relatives aux expérimentations toxicologiques.</p> <p>-Mettre les résultats toxicologiques à disposition des autorités compétentes en cas de demande.</p> <p>-La notion de balance bénéfice risque n'existe pas en cosmétologie. On n'admet pas de prendre un risque mesuré au vu des bénéfices éventuels.</p> <p>-Constituer un dossier d'information produit (DIP).</p> <p>-Faire une notification sur le site de la commission européenne.</p> <p>-Mettre en place des procédures de suivi des effets indésirables graves après la mise sur le marché</p>

	<p>cliniques et cliniques. Démontrer la qualité chimique, biologique ou microbiologique du médicament (substance active et produit fini) ainsi que la qualité des procédés de fabrication.</p> <p>-Suivre le médicament tout au long de sa vie en collectant des données de sécurité (pharmacovigilance).</p>	
<u>Cibles</u>	<p>La définition d'un cosmétique ne fait pas état de la notion de pénétration transcutanée et laisse un biais d'interprétation. Dans la définition "<i>parties superficielles du corps humain</i>" ne permet pas d'établir une limite franche de ce qu'on attend de la pénétration d'un cosmétique ou non.</p> <p>Une exposition systémique doit cependant être évitée car c'est une action strictement réservée au médicament.</p> <p>Cependant le but, le lieu d'application et le type/mode d'action d'un médicament et/ou d'un cosmétique sont très bien délimités.</p>	<p>-Un médicament est développé dans le but d'avoir une activité pharmacologique, immunologique ou métabolique sur une cible pharmacologique définie.</p> <p>-Pour les médicaments topiques, ils doivent être capables d'agir en surface et en profondeur des structures de la peau et ainsi atteindre la circulation systémique. Cette activité doit être prouvée cliniquement et de manière objective.</p> <p>-Les cosmétiques ont une action principalement de surface.</p> <p>-Un cosmétique ne devrait pas traverser la peau dans toute son épaisseur (action réservée au médicament). Une exposition systémique par absorption via les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, ou via d'autres tissus, doit être évitée pour garantir l'innocuité du produit.</p>
<u>La communication</u>	<p>-Interdiction légale de communiquer auprès du grand public via des messages commerciaux/publicitaires si le médicament est remboursé par l'assurance maladie.</p> <p>-Communication autorisée aux professionnels de santé via des articles publiés dans des journaux scientifiques reconnus et visites médicales pour tout médicament.</p> <p>-Publicité auprès du grand public soumise à autorisation préalable ne concerne que les médicaments non soumis à prescription obligatoire.</p> <p>-Contrôle strict de l'ANSM.</p>	<p>-Possibilité de communiquer librement sur les cosmétiques auprès du grand public et professionnels de santé en respectant toutefois les règles fixées par l'encadrement des allégations produit.</p>
<u>Le vocabulaire</u>	<p>-Utilisation d'un vocabulaire scientifique standard permettant des comparaisons inter-études et inter-produits.</p>	<p>-Pas d'obligation de vocabulaire standard. Une règle : ne pas utiliser un vocabulaire pharmaceutique. Par exemple un traitement topique de l'acné (pour un médicament)/une crème pour les peaux à tendance acnéiques</p>

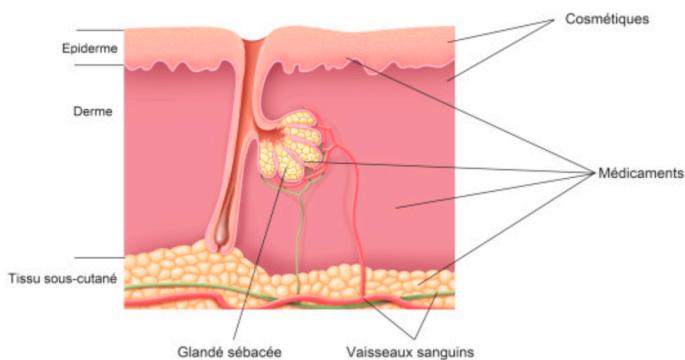


Figure 29 : Cible d'un médicament topique et d'un cosmétique (22).

2.3 Processus de pénétration cutané et optimisation de l'efficacité de l'ingrédient actif cosmétique

Il est souvent dit que la peau est une barrière à l'interface entre le milieu intérieur et extérieur. Elle limite l'entrée de substances (notamment pathogènes) et régule les pertes en eau. Mais la peau, comme présentée précédemment dans ce travail, est vivante et ne se limite pas, à bien des égards, à une simple barrière entre deux milieux. Elle est perméable et sélective à certaines molécules. Cette perméabilité est liée à l'état de la peau, aux propriétés physicochimiques des molécules en contact, aux modalités d'expositions de la substance, à la formulation et d'autres facteurs que nous verrons ultérieurement.

Ces molécules sont absorbées, distribuées dans l'organisme après un transfert passif, puis éliminées ou stockées. La mesure du pourcentage de substance absorbée est un point particulièrement important dans l'évaluation du risque cosmétique pendant son développement (84).

Pour rappel, un cosmétique se définit comme étant : «*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*» (80,81).

Cette définition pose le cadre du site d'application : “*mise en contact avec les parties superficielles du corps humain ou avec les dents et les muqueuses buccales*” et des finalités d'un cosmétique : “*nettoyer, (..) parfumer, (..) modifier l'aspect, (..) protéger, (..) maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles*”. Par ailleurs, le cadre réglementaire d'un cosmétique est conduit par la définition d'un médicament. Par définition un cosmétique ne peut en aucun cas répondre à une ou plusieurs caractéristiques issues de la définition d'un médicament auquel cas il sera de fait considéré comme un médicament. Si l'on reprend ce

qu'un cosmétique ne doit pas être (pour ne pas rentrer dans le champ d'application pharmaceutique) :

- Il ne doit pas être “*présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales*”.
- Il ne doit pas être “*administré (chez l'homme ou chez l'animal) en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques*”.
- Il ne doit pas exercer “*une action pharmacologique, immunologique ou métabolique*”.

Ces deux définitions ne posent aucunement le cadre ni les limites de la pénétration cutanée d'un cosmétique. Un cosmétique peut donc pénétrer la peau et être absorbé par les différentes couches de la peau sans être considéré comme un médicament.

2.3.1 Mécanismes et voies d'absorption

a) Cinétique

Le processus d'absorption cutanée décrit le passage de substances à travers la peau.

L'absorption transcutanée est un phénomène de diffusion passive à travers chaque niveau de couche de la peau. Cette absorption se décrit en plusieurs étapes :

1. La molécule doit quitter son excipient et se dissoudre dans le film hydrolipidique superficiel de la peau pour pouvoir traverser la barrière cutanée (zone hydrophobe).
2. La pénétration cutanée en elle-même : entrée de la molécule dans l'épiderme. La molécule entrante peut emprunter deux voies distinctes :
 - La voie transépidermique : c'est la voie majoritaire ; la diffusion se produit de manière intercellulaire ou transcellulaire à travers les cornéocytes de l'épiderme.
 - La voie trans-annexielle : la diffusion se produit de manière trans-glandulaire ou trans-folliculaire.

Une partie des molécules restent à ce niveau et forment un réservoir.

3. La perméation cutanée : c'est la diffusion de la molécule à travers les couches de la peau (superficielles vers les couches profondes). La diffusion de la molécule se fait selon une concentration linéairement décroissante vers les couches les plus profondes (41).
4. La résorption se produit au niveau du derme, c'est le transport de la molécule vers les vaisseaux sanguins (ou lymphatiques) pour atteindre la circulation générale et avoir une action systémique c'est alors la distribution de la molécule dans l'organisme.
5. La perméation ou diffusion de la molécule peut également se poursuivre dans l'hypoderme et même les tissus sous-cutanés.

Chaque étape est caractérisée par une vitesse singulière et la vitesse du processus global dépend surtout de l'étape la plus lente (41).

L'étude de la cinétique de diffusion d'une molécule à travers la peau montre que le flux ne devient constant qu'après un temps de latence variable d'une substance à l'autre. La courbe devient ensuite linéaire en atteignant un état d'équilibre (85).

La diffusion transcutanée d'une molécule obéit à la loi de Fick selon laquelle la diffusion d'une substance à travers une membrane semi-perméable est proportionnelle à la différence de concentration de part et d'autre de la membrane (41) :

$$J = K_p \times \Delta c = (K_m \times D \times \Delta c) / e$$

où :

- J : flux percutané ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).
- K_p : coefficient de perméabilité (cm/h) qui traduit la vitesse de diffusion. Ce coefficient est dépendant de la nature de la molécule et des excipients et inversement proportionnel à l'épaisseur de la membrane (plus l'épaisseur de la membrane augmente et plus K_p diminue). La valeur de K_p des substances liposolubles est 50 fois supérieure à celle des substances hydro-solubles (85).
- Δc : la différence de concentration de part et d'autre de la membrane.
- K_m : coefficient de partage couche cornée/véhicule. Plus la valeur de K_m est élevée, plus l'affinité pour la couche cornée est importante.
- D : coefficient de diffusion (cm^2/s) qui traduit la facilité pour la molécule à traverser les couches de la peau et atteindre la circulation systémique. La diffusion dépend de la masse moléculaire de la molécule entrante, plus elle est petite et plus la diffusion est grande.
- e : épaisseur de la couche cornée (μm). Le flux est inversement proportionnel à l'épaisseur de la couche cornée.

Pour que la loi de Fick soit applicable et vraie il faut que la quantité appliquée sur la peau soit suffisante. En dermatologie la quantité déposée peut être épuisée : le flux percutané diminue alors et les applications doivent être répétées (86).

b) Organisation du stratum corneum

Les lipides intra-épidermiques (acides gras libres, céramides, cholestérol) et l'architecture du stratum corneum ont un rôle primordial dans la résistance à l'absorption transcutanée.

Par ailleurs, le rôle du véhicule (excipient) est essentiel car la faculté d'une molécule à traverser l'épiderme dépend de l'affinité de la molécule pour la couche cornée mais aussi pour son véhicule.

Un autre paramètre à prendre en compte pour la diffusion transcutanée est la saturation de la substance active ou de l'ingrédient actif cosmétique dans le véhicule. La diffusion sera d'autant plus forte que la concentration est voisine de la saturation (86).

2.3.2 Facteurs d'influence de l'absorption

L'absorption transcutanée d'une molécule ou substance est dépendante de multiples facteurs et paramètres qui peuvent agir en synergie et/ou interagir entre eux de façon agoniste ou antagoniste.

➤ État de la peau, hydratation et âge

Toute altération de l'intégrité de la peau aura pour conséquence une augmentation de la pénétration (41).

Par ailleurs, certains états pathologiques influencent l'absorption cutanée. Par exemple, la dermatite atopique (anomalie de maturation des lipides, notamment des céramides) modifie la structure des bicouches membranaires ce qui augmente la perte insensible en eau et la sécheresse cutanée. La fonction barrière est diminuée. La perméabilité et la fragilité de la peau seront donc augmentées.

Le Docteur Scheuplein démontre que l'augmentation de l'hydratation du stratum corneum multiplie l'absorption cutanée par dix (85).

Plus l'état d'hydratation cutané sera satisfaisant, mieux les substances actives et/ou ingrédients actifs cosmétiques seront absorbés.

La peau de l'enfant semble être plus perméable que celle de l'adulte. La quantité de produit absorbé par unité de poids sera plus importante chez l'enfant d'où la nécessité d'adapter la posologie et la quantité de produit (41). La peau d'une personne âgée sera également plus perméable que celle de l'adulte car au cours du processus de vieillissement cutané l'épaisseur de l'épiderme sera diminuée et sa structure altérée.

➤ Site d'application

La variabilité de l'absorption cutanée selon le site anatomique n'est pas exclusivement due à l'épaisseur de la couche cornée mais également à sa structure. Notamment la qualité des lipides intra-épidermiques qui définissent le ciment intercellulaire, le flux sanguin cutané, la densité des annexes cutanées, les expositions éventuelles au soleil (41).

➤ Épaisseur de la couche de produit appliquée, occlusion, surface et fréquence d'application

Si le produit est appliqué en couche épaisse, il va créer un effet occlusif qui est un phénomène qui accroît la vitesse d'absorption. L'occlusion va augmenter la teneur en eau du stratum corneum et faire gonfler les cornéocytes qui deviennent alors hyperperméables. Ceci

multiplie l'absorption par 10 (85). De plus, l'occlusion augmente la température locale, empêche l'évaporation du CO₂ et prolonge le contact de la préparation avec la peau. La perte insensible en eau ou PIE trans-épidermique, qui est le résultat de phénomènes composés de diffusion passive et de perspiration insensible menant à l'évaporation d'eau, sera diminuée (41).

La surface d'application cutanée du produit est proportionnelle à l'absorption cutanée. Plus la surface d'application sera grande, plus l'absorption sera grande.

L'absorption consécutive à une seule application de haute concentration est supérieure à celle obtenue après l'application de la même concentration divisée en doses égales. (Phénomène de saturation) (41).

➤ Nature physico-chimique de la substance active (substance active et/ou ingrédient actif cosmétique)

Les caractéristiques physico-chimiques de la substance active ont un effet majeur sur l'absorption cutanée. Pour avoir une absorption cutanée optimale il faut une molécule active :

- ➔ Peu encombrante, de poids moléculaire inférieur à 1000 Dalton (quelques exceptions comme l'héparine).
- ➔ Sans charge électrique, non ionisée. Lorsque le pH est égal au pKa de la molécule (pKa d'une substance correspond au pH pour lequel un acide faible se présente à 50% sous forme ionisée et à 50% sous forme non ionisée) celle-ci est non ionisée, sa diffusion sera donc optimale.
- ➔ Avec un point de fusion bas.
- ➔ Avec un log P inférieur à 4.
- ➔ Amphiphile eu égard aux zones hydrophiles et lipophiles qu'elle traverse.
- L'influence du véhicule et de la forme galénique.

Le véhicule :

Élucidons tout de suite une question, l'excipient universel parfait n'existe pas. Chaque substance active et/ou ingrédient actif cosmétique a un excipient idéal.

Le véhicule ou excipient a pour fonction de transporter la substance active de la formulation galénique jusqu'à l'épiderme tout en facilitant sa pénétration. Un point très important à noter est que la substance active doit diffuser hors du véhicule puis traverser la barrière cutanée pour avoir une action. Pour favoriser la pénétration de la substance active le véhicule peut avoir différents modes d'action :

- ➔ En solubilisant la substance active.
- ➔ En favorisant le partage véhicule/peau.
- ➔ En augmentant l'hydratation par occlusion.
- ➔ En modifiant le degré d'ionisation de la substance active (85).

Plus la proportion de substance active solubilisée dans l'excipient est grande et plus la quantité susceptible d'être absorbée augmente (85). Toutefois, la solubilisation de la substance active (indispensable à toute absorption cutanée) ne doit pas empêcher sa diffusion. Il faut que le coefficient de partage K_m (K_m traduit l'index d'affinité de la substance active entre la couche cornée et le véhicule) reste élevé (41). Une valeur élevée de K_m traduit une grande affinité de la substance active pour la couche cornée.

La forme galénique :

Le choix de la forme galénique est tout aussi important que la nature physico-chimique de la substance active et son choix de véhicule associé. La forme galénique n'est pas toujours choisie pour optimiser la pénétration cutanée de la substance active, elle sera utilisée en fonction de ce que l'on attend de la substance active.

Les émulsions sont des dispersions d'un liquide dans un autre ayant comme particularité d'être non miscibles entre eux. Elles sont constituées d'une phase dispersée ou discontinue (interne) et d'une phase dispersante ou continue (externe). On dit que l'émulsion à un sens et qu'il est déterminé par le choix du tensioactif :

- Elle est dite eau/huile (E/H) lorsque la phase dispersée est hydrophile et la phase dispersante est lipophile.
- Elle est dite huile/eau (H/E) lorsque la phase dispersée est lipophile et la phase dispersante est hydrophile (41).

Il existe également des émulsions multiples (H/E/H ou E/H/E) qui peuvent avoir un intérêt dans la libération prolongée de substance active. Il est à noter que les émulsions E/H ont un effet plus occlusif et donc limitant dans la perte insensible en eau (PIE) que les émulsions H/E et favorisent la pénétration cutanée. Parmi les galéniques de produits cosmétiques, les crèmes de nuit sont souvent des émulsions E/H avec une phase nourrissante quantitativement plus importante que les crèmes de jour qui elles sont souvent des émulsions H/E avec une phase hydratante plus importante.

2.3.3 Optimisation de l'efficacité d'un ingrédient actif cosmétique

En plus de toutes les considérations décrites précédemment et à prendre en compte lorsqu'on formule un produit, on peut intégrer un ou plusieurs ingrédients qualifiés de promoteurs d'absorption dont le but est de favoriser la perméabilité du stratum corneum.

Une liste non exhaustive intègre les tensioactifs, les alcools avec comme chefs de file les alcools éthylique et isopropylique, les glycols avec le propylène glycol, les acides gras comme l'acide oléique, l'isopropyl myristate. Les modes d'actions étudiés font état de leurs capacités à interagir avec les constituants du stratum corneum, en modifiant les lipides, en fluidifiant les bicouches et en réduisant la résistance de la peau à la diffusion (84).

La formulation galénique joue un rôle absolument majeur dans l'optimisation de l'efficacité d'un ingrédient actif cosmétique. La formulation permet de réfléchir autour des notions de

site d'action optimisé, on essayera de cibler pour amener l'ingrédient actif cosmétique à l'endroit où il doit être le plus actif. Beaucoup de processus d'encapsulation sont développés.

Les liposomes, de l'ordre du nanomètre, sont des vésicules de bicouches lipidiques fermées entourant un cœur aqueux. Les liposomes peuvent donc transporter les substances lipophiles dans leurs bicouches lipidiques et les substances hydrophiles dans leur cœur aqueux. Les liposomes sont des véhicules favorisant considérablement le franchissement de la barrière cornéocytaire (41).

Les niosomes sont préparés à partir d'un mélange de cholestérol et de tensioactifs non ioniques. Structurellement similaires aux liposomes, ils sont constitués d'une bicouche lipidique. Ils sont plus stables que les liposomes.

Les éthosomes ont une plus grande élasticité des vésicules due à la présence de 20 à 45% d'éthanol (87).

La figure 30 ci-dessous reprend quelques types d'encapsulation.

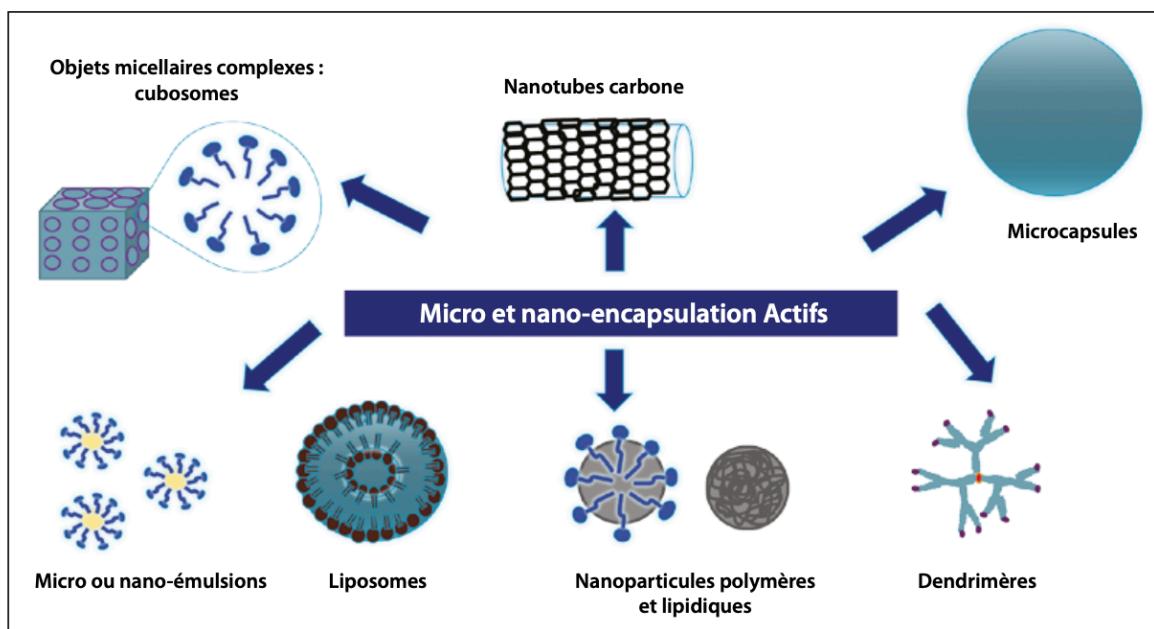


Figure 30 : Différentes techniques d'encapsulation d'ingrédient actif cosmétique (23).

2.4 Classes d'ingrédients actifs cosmétiques impliqués dans la prévention du vieillissement cutané

Dans cette partie nous allons définir et caractériser l'ensemble des ingrédients actifs cosmétiques relatifs à la prévention du vieillissement cutané.

2.4.1 Humectants

Un agent humectant retient l'eau grâce à son pouvoir hygroscopique, ils permettent de maintenir l'hydratation cutanée.

2.4.1.1 Acide Hyaluronique

L'acide hyaluronique (AH) représente l'une des principales molécules de la MEC dermique où il est présent en grande quantité (l'AH est également présent en moindre quantité dans l'épiderme). Il est synthétisé à la surface des fibroblastes par l'intermédiaire d'enzymes (acide hyaluronique synthétase) par la liaison de l'UDP-N-acétyl-D-glucosamine et d'UDP-acide-glucuronique. Cette association libère la fonction UDP pour former l'acide hyaluronique qui, une fois synthétisé, est soit retenu dans la cellule, soit libéré dans la MEC (10).

Avec l'âge, le taux d'AH dans la peau diminue. On estime qu'à 50 ans, le corps a perdu la moitié de l'acide hyaluronique qu'il possédait dans l'enfance (7). La peau perd donc en hydratation, devient plus fine et plus sèche et perd en fermeté. Ainsi, les rides se creusent et laissent apparaître le phénotype classique de la peau sénesciente.

La propriété principale de l'AH est son pouvoir hydratant du fait de sa capacité de rétention d'eau. Il peut fixer jusqu'à 1000 fois son poids en eau (7). Schématiquement, on peut le comparer à une éponge et repulpe, redensifie et donne du volume aux tissus. Ses fonctions structurantes lui confèrent également des propriétés de maintien de densité dermique et donc de fermeté de la peau.

C'est un ingrédient actif cosmétique qui a plusieurs fonctions :

- Un agent antistatique : il évite et/ou réduit l'électricité statique.
- Un agent d'entretien de la peau : il permet le maintien de la peau dans un bon état.
- Un humectant et hydratant : il maintient l'humidité et augmente la teneur en eau de la peau.

Chimiquement, l'acide hyaluronique est un polysaccharide linéaire composé d'unités disaccharidiques d'acide glucuronique et de N-acétyl glucosamine liées entre elles par des liaisons glycosidiques. Il fait partie de la famille des glycosaminoglycanes.

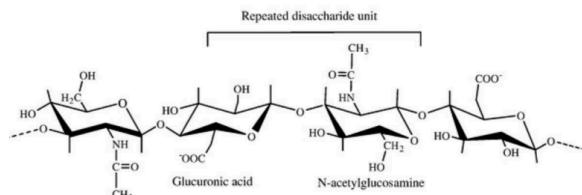


Figure 31 : Structure de l'acide hyaluronique (24).

Il existe trois principaux procédés de synthèses industrielles. La plus ancienne consiste en l'extraction de l'acide hyaluronique des crêtes-de-coq. Cette technique n'est plus celle utilisée par la majorité des industriels. Actuellement, la majorité de l'acide hyaluronique est obtenue par biotechnologie à partir de fermentation de culture de *streptocoques* modifiés ou par recombinaison de l'acide hyaluronique à partir de culture de *bacillus subtilis*. Il est ensuite hydrolysé pour obtenir un poids moléculaire voulu. Il est à noter que l'acide hyaluronique obtenu industriellement peut subir des modifications pour améliorer sa résistance face aux oxydants ou à certaines enzymes (5) et qu'il est le plus souvent utilisé par les industriels sous sa forme sel (hyaluronate de sodium) pour sa stabilité.

Les AH synthétisés par les industriels existent sous différentes formes :

➤ *Les formes de haut poids moléculaire (plus de 1000 kDa)*

Le poids moléculaire détermine le mode d'action et les propriétés de l'AH. Ici on recherche une action hydratante en favorisant la capture et le maintien de l'eau en surface et protectrice en formant un film de surface. Les AH de haut poids moléculaire ne pénètrent pas en profondeur dans la peau et permettent de limiter la PIE.

➤ *Les formes de moyen poids moléculaire (entre 550 et 1000 kDa)*

Ils pénètrent plus profondément que les précédents au niveau de la couche superficielle de l'épiderme. Ici on recherche une action "repulpante" et hydratante tout en lissant le micro-relief cutané et les ridules (63).

➤ *Les formes de faible et très faible poids moléculaire (moins de 550 kDa)*

Ce sont des fragments d'AH. Ils sont qualifiés de très faible poids moléculaire lorsque leur poids moléculaire est inférieur à 50 kDa.

Ici on recherche une action en profondeur (on les retrouve jusqu'à 100 µm de profondeur) pour redonner à la peau un aspect pulpeux et rebondi.

Grâce aux études de Farwick *et al*, on sait dorénavant que le poids moléculaire optimal pour l'AH fractionné est de 50 kDa (25). Ce poids moléculaire permet d'obtenir la meilleure balance entre efficacité et sécurité. En effet, il faut noter que l'AH de poids moléculaire

inférieur ou égal à 20 kDa induit l'expression de médiateurs pro-inflammatoires (TNF- α) et des métalloprotéases (dégradant la MEC) par les kératinocytes et cellules immunitaires.

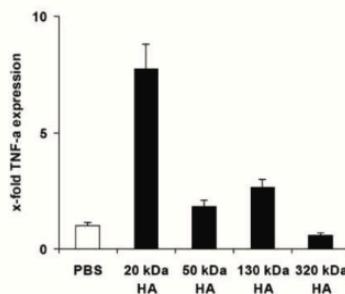


Figure 32 : Expression de TNF- α en réponse aux différents poids moléculaires d'acides hyaluroniques (25).

➤ *Les formes encapsulées d'acide hyaluronique*

Dans ces formes l'AH est encapsulé pour permettre une action plus en profondeur. Ces formes consistent en un acide hyaluronique de haut poids moléculaire encapsulé dans un système de vectorisation souvent breveté par le laboratoire. Il existe également de l'AH de très faible poids moléculaire (50 kDa) encapsulé dans des vésicules niosomales avec un flavonoïde inhibiteur de la hyaluronidase. Le but ici est de stimuler la synthèse d'acide hyaluronique endogène et d'éviter sa dégradation.

➤ *Les formes réticulées d'acide hyaluronique*

Ici l'AH de faible poids moléculaire est réticulé avec des polysaccharides de konjac de haut poids moléculaire ce qui permet de former des sphères qui seront, par processus industriel, déshydrater. Elles peuvent pénétrer dans les couches supérieures de l'épiderme et capter l'eau qui s'évapore du derme pour "gonfler". Elles peuvent prendre jusqu'à dix-sept fois leur volume en eau. L'action recherchée ici est principalement lissante (63).

Dans une logique de cosmétique anti-âge l'association de deux types d'acides hyaluroniques (de haut et bas poids moléculaires) dans les formulations permet de jouer à la fois sur l'hydratation de surface et en profondeur sur l'activité cellulaire.

2.4.1.2 Polyols

➤ Le glycérol

Le glycérol aussi appelé glycérine a pour formule chimique $\text{CH}_3\text{H}_8\text{O}_3$. C'est l'un des composés hydratants les plus courants en cosmétique. Comme tous les polyols, il a un fort pouvoir hygroscopique. C'est un triol soluble dans l'eau.

La peau possède des aquaporines qui lui permettent de réguler l'hydratation de la peau en contrôlant l'absorption et l'excrétion de l'eau. Cependant, les aquaporines ne sont pas exclusives à l'eau, certaines sont spécifiques comme l'aquaporine 3 qui possède une affinité pour l'eau, le glycérol et d'autres petites molécules. Ces aquaporines régulent donc la balance absorption/excrétion eau et/ou glycérol. Le glycérol est donc un élément important dans l'équilibre hydrique de la peau.

La synthèse de glycérol vient :

- De l'hydrolyse des triglycérides en acides gras libres en présence d'eau et de lipase.
- De la transestérification des huiles végétales.
- De la saponification des corps gras (hydrolysés en milieu alcalin par de la soude ou de la potasse).
- De la synthèse de dérivés pétrochimiques (10).

➤ Le xylitol

Le xylitol est un pentitol qui a pour formule chimique $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_5$. Il possède, comme tous les polyols, un pouvoir hygroscopique qui lui confère des propriétés hydratantes pour la peau.

La synthèse du xylitol se fait à partir du xylane qui subit une hydrolyse par l'acide sulfurique donnant ainsi le xylose puis celui-ci subit une hydrogénéation en présence de nickel de Raney pour donner du xylitol (10).

➤ Le sorbitol

Le sorbitol est un hexitol et a pour formule chimique $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$

Sa synthèse est le résultat de l'hydrogénéation d'une solution de glucose en présence d'un catalyseur au nickel ou de ruthénium (10).

Le sorbitol est plus agréable en termes de texture que le glycérol, il colle moins et son évaporation est moins rapide mais en revanche son efficacité est moins bonne. Il est souvent utilisé dans la formulation de dentifrices pour enfant du fait de son goût sucré.

➤ Le mannitol

Le mannitol est un hexitol et a pour formule chimique $C_6H_{14}O_6$. Il possède comme tous les polyols des propriétés d'hydratation cutanée. Sa synthèse est obtenue par hydrogénéation du mannose en présence de nickel ou de ruthénium (10).

2.4.1.3 Composants du natural moisturizing factors ou facteurs naturels d'hydratation

Les “natural moisturizing factors” ou facteurs naturels d'hydratation (NMF) sont un ensemble de substances hydrosolubles et hygroscopiques qui fixent l'eau au niveau de la couche cornée. Ces NMF contenus dans les cornéocytes sont formés au cours de la différenciation des kératinocytes épidermiques et peuvent représenter jusqu'à 10% de la masse du cornéocyte. L'eau qui est fixée par les NMF représente l'hydratation cutanée statique (88). L'hydratation cutanée statique représente les phénomènes de captation et de maintien de l'eau en surface grâce aux composants du NMF. Parallèlement, le ciment lipidique intercellulaire qui assure l'imperméabilité de la couche cornée et qui limite la PIE assure l'hydratation cutanée dite dynamique.

Parmi ces NMF on retrouve :

➤ L'urée

Dont la formule chimique est $CO(NH_2)_2$, c'est une molécule polaire hygroscopique qui contribue à la préservation de l'hydratation cutanée. L'urée représente 7% du NMF mais sa quantité diminue avec l'âge.

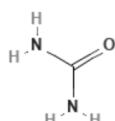


Figure 33 : Structure de l'urée (26).

Elle est synthétisée au niveau du foie dans le cycle de l'urée à partir de la combinaison de deux molécules d'ammoniac (NH_3) et d'une molécule de dioxyde de carbone (CO_2).

La synthèse industrielle de l'urée 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 $200^{\circ}C$). Il en résulte du carbamate d'ammonium ionisé qui est ensuite déshydraté pour former l'urée (10).

Classiquement les formulations cosmétiques d'urée ayant une concentration :

→ > 10% d'urée auront une action kératolytique, exfoliante permettant de lisser les irrégularités de la peau et d'améliorer la pénétration d'autres ingrédients actifs cosmétiques.

→ ≤ 10% d'urée auront une action hydratante.

➤ Acide pyrrolidone carboxylique

L'Acide pyrrolidone carboxylique (PCA) est un lactame avec un groupement carboxyle. Il représente 12% du NMF et est retrouvé quasi exclusivement sous forme de sel dans la couche cornée.

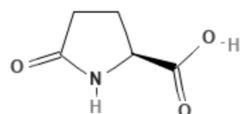


Figure 34 : Structure de l'acide pyrrolidone carboxylique (27).

Le PCA est obtenu de façon endogène suite à la protéolyse de la filaggrine lorsque le kératinocyte se différencie en cornéocyte. Sa synthèse industrielle est obtenue par déshydratation de l'acide glutamique. Le PCA est le plus souvent utilisé dans les formules cosmétiques sous forme de sel (10).

➤ Acide lactique

L'acide lactique est souvent associé à l'urée dans les formulations. Il est utilisé à des concentrations comprises entre 4 et 7%. C'est un acide carboxylique hydroxylé faisant partie de la famille des alpha-hydroxyacides dont on détaillera les caractéristiques ultérieurement. Il fait partie des composants du NMF de la couche cornée à hauteur de 12%.

➤ Les acides aminés

Ils représentent 40% des composants du NMF. Ils sont souvent formulés en mélanges d'acides aminés et associés aux sucres pour leur pouvoir hygroscopique dans les formulations cosmétiques.

➤ Les sucres

Ils font partie du NMF à hauteur de 2% environ et ont un pouvoir hygroscopique qui permet le maintien de l'eau dans le stratum corneum. Ce sont des sucres qui restent actifs même à des taux d'humidité relativement bas (30%) (10).

2.4.2 Emollients

Un agent émollient a pour vocation d'assouplir et d'adoucir la peau.

2.4.2.1 Céramides

Les céramides sont des sphingolipides résultant de l'alliance d'un acide gras à longue chaîne avec la sphingosine par une liaison amide.

A l'heure actuelle, neuf types de céramides ont été identifiés dans le stratum corneum humain : de CER1 à CER9.

➤ Fonction des céramides

Les céramides participent à la composition du film hydrolipidique de la peau. Ils participent au ciment intercellulaire du stratum corneum. Plus la structure et la cohésion cornéocyttaire sont solides et plus on évite l'évaporation de l'eau contenue dans les couches de la peau.

➤ Synthèse biologique

Il existe trois voies principales de synthèse des céramides :

→ La synthèse de novo qui se déroule au niveau du réticulum endoplasmique selon le schéma suivant :

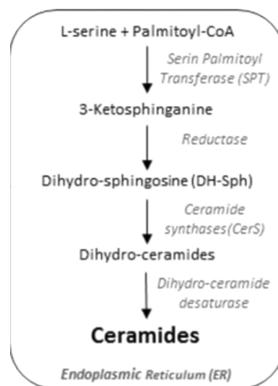


Figure 35 : Synthèse de novo des céramides (10).

- L'hydrolyse des sphingomyélines en céramides par l'enzyme sphingomyélinase.
- Une voie de recyclage : les céramides de la membrane plasmique peuvent être dégradés en sphingosine par une céramidase. Cette sphingosine peut être utilisée pour la synthèse de novo de nouveaux céramides (10).

➤ Utilisation dans les cosmétiques

L'usage de céramide dans les cosmétiques a pour principal intérêt de maintenir l'hydratation cutanée et l'intégrité de la barrière cutanée. Ils sont souvent retrouvés dans la formulation de produits pour les peaux très sèches ou fragilisées.

Initialement, comme beaucoup d'ingrédients actifs cosmétiques, leur origine était animale. Par ailleurs, l'extraction de céramides à partir de plantes est difficile car les rendements ne sont pas optimums et les produits obtenus sont trop coûteux. Les sociétés cosmétiques d'ingrédients actifs cosmétiques synthétisent des analogues de céramides naturels.

2.4.2.2 Acides gras et alcools gras

a) Les acides gras

Un acide gras est constitué d'une chaîne de longueur variable et de nombre pair de carbones liés à des hydrogènes et terminée par un groupement carboxyle.

Les acides gras sont une famille qui comprend les acides gras saturés, mono-insaturés, et poly-insaturés.

➤ Les acides gras saturés

Les acides gras saturés ont pour caractéristique une chaîne aliphatique avec des carbones reliés entre eux par de simples liaisons C-C (voir annexe 1 : tableau liste non exhaustive des acides gras saturés les plus communs).

➤ Les acides gras mono-insaturés

Les acides gras mono-insaturés ont pour singularité une chaîne aliphatique caractérisée par une seule double liaison C=C entre deux atomes de carbone dans la chaîne carbonée.

Parmi les acides gras mono-insaturés on retrouve les oméga-7 (ω -7) et les oméga-9 (ω -9) (voir annexe 2 : tableau liste non exhaustive des acides gras mono-insaturés les plus communs).

➤ Les acides gras poly-insaturés

Les acides gras poly-insaturés ont pour caractéristique une chaîne aliphatique qui contient plusieurs doubles liaisons C=C entre 2 atomes de carbone.

Parmi les acides gras poly-insaturés on retrouve les oméga-3 (ω -3) et les oméga-6 (ω -6) (voir annexe 3 : tableau liste non exhaustive des acides gras poly-insaturés les plus communs).

Ce sont des acides gras dits essentiels : ils ne peuvent être synthétisés en quantité suffisante par le corps humain, leur apport est donc majoritairement exogène.

➤ Les utilisations d'acides gras en cosmétique

1. Les huiles végétales naturelles

Les huiles végétales naturelles sont fréquemment retrouvées dans les formulations de produits cosmétiques pour les peaux sèches. Du fait du dessèchement cutané lié à l'âge, certaines huiles végétales sont privilégiées dans les cosmétiques anti-âge. Nous pouvons citer comme exemple l'huile de carthame (*Carthamus tinctorius seed oil*), l'huile d'abyssinie (*Crambe abyssinica seed oil*) et l'huile d'argan (*Argania spinosa kernel oil*) (10).

2. Les huiles végétales hydrogénées

L'utilisation d'huiles végétales hydrogénées dans les formulations cosmétiques est fréquente. L'hydrogénéation industrielle est faite dans le but d'optimiser l'huile végétale en limitant sa dégradation et son oxydation améliorant donc sa stabilité.

L'hydrogénéation 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 (10)). Dans les produits cosmétiques, nous pouvons retrouver par exemple de l'huile de coco hydrogénée ou de l'huile de ricin hydrogénée.

3. Les huiles végétales estérifiées

Les industriels cosmétiques ont également fréquemment recours à des huiles végétales naturelles estérifiées dont ils peuvent maîtriser et modifier les propriétés. Les huiles estérifiées seront plus légères et plus sèches avec un toucher moins gras (proche du silicone) que les huiles végétales naturelles n'ayant subi aucune réaction de transformation. La propriété filmogène de l'huile (estérifiée ou non) ne varie pas, elle empêche la PIE (10).

Le processus d'estérification industriel est une réaction qui 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.

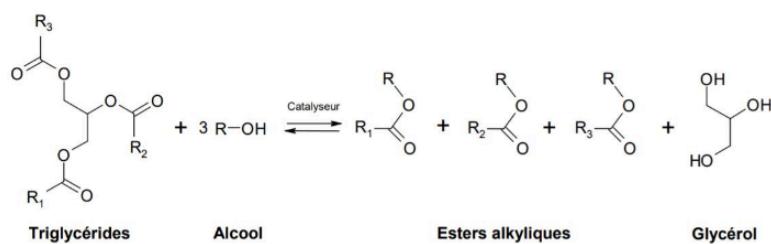


Figure 36 : Processus industriel d'estérification des triglycérides d'une huile végétale (10).

Les glycérides sont des esters de glycérol et d'acide gras. En fonction du nombre d'acides gras greffés sur le glycérol, les glycérides sont définis par les préfixes mono/di/tri (glycérides).

Les cérides sont des esters d'acides gras et d'alcools gras. Les cérides sont les composants principaux des cires fréquemment utilisées en cosmétologie (10).

Parmi les esters d'acides gras les plus communs dans les cosmétiques on peut citer comme exemple : triglycéride caprylique/caprique, palmitate d'isopropyle, stéarate de glycérol.

b) Les alcools gras

Un alcool est gras lorsque sa chaîne carbonée est longue (supérieure ou égale à 14 atomes de carbone). Les alcools gras à courte chaîne carbonée ou insaturée sont utilisés comme émollients alors que les alcools gras à longue chaîne saturée sont plutôt utilisés comme facteurs de consistances (pour la formulation) mais également comme des agents occlusifs et filmogènes. Ils sont retrouvés généralement dans les huiles végétales ou peuvent également être issus de la pétrochimie. Les alcools gras industriels sont synthétisés 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 (10).

2.4.2.3 Squalène et squalane

On retrouve ces deux ingrédients actifs cosmétiques dans la formulation de produits pour les peaux sèches à très sèches et les produits anti-âge. Ils permettent de restaurer la barrière lipidique et de protéger la peau de la déshydratation. Le squalène et squalane ont plusieurs fonctions, ce sont :

- Des agents d'entretien de la peau : ils maintiennent la peau en bon état.
- Des agents de restauration lipidique : ils reconstituent le film hydrolipidique protecteur de la peau.
- Des émollients pour la peau : ils permettent d'assouplir et d'adoucir la peau en agissant comme un lubrifiant.
- Des conditionneurs capillaires.

Le squalène fait partie des constituants du sébum et par cette occasion, il participe au film hydrolipidique de surface. Sa synthèse endogène se passe dans le cytoplasme des cellules par la voie du mévalonate puis il est sécrété par les glandes sébacées (10).

Le squalane est la forme saturée et hydrogénée du squalène. Il sera moins sensible à l'oxydation et donc plus stable que le squalène.

2.4.2.4 Cholestérol et stérols végétaux

Le cholestérol a pour formule chimique C₂₇H₄₆O, c'est une molécule amphiphile.

Il fait partie de la composition du film hydrolipidique mais également du ciment intercellulaire dans la couche cornée. Il joue de nombreux autres rôles dans le corps humain dont celui d'être un stabilisateur de membrane cellulaire. Le plus souvent, le cholestérol formulé en cosmétologie est d'origine animale (extrait de lanoline) cependant des alternatives végétales existent on les appelle les phytostérols (principalement issus de graines oléagineuses). On peut citer comme exemple de phytostérol le β -sitostérol, sigmastérol, le campestérol, et le brassicasterol (10).

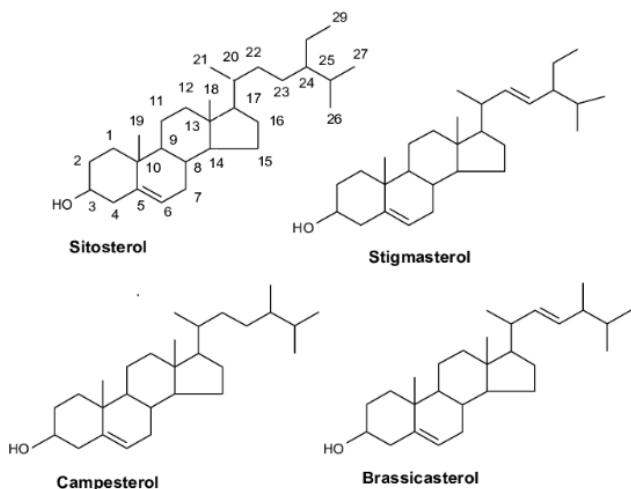


Figure 37 : Structure de différents phytostérols (10).

2.4.3 Agents filmogènes hydrophiles

2.4.3.1 Macromolécules biologiques (chitosane, élastine, collagène)

a) Le chitosane

Le chitosane est un biopolymère polysaccharidique, il est le produit dérivé de la chitine. C'est un ingrédient actif cosmétique répandu dans les produits anti-âge. Il est employé pour ses propriétés filmogènes, émollientes et hydratantes. On le considère parfois comme un substitut de l'acide hyaluronique car son coût est beaucoup moins élevé.

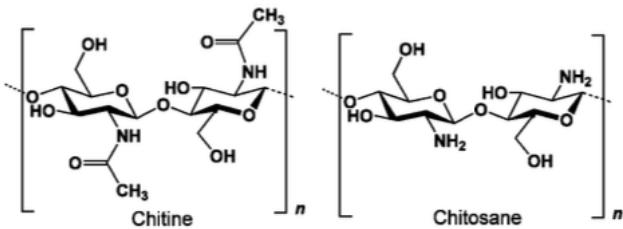


Figure 38 : Structure de la chitine et du chitosane (10).

Le procédé industriel d'obtention du chitosane débute à partir de la chitine obtenue par pulvérisation de carapaces de crevettes, langoustes et crabes. Ces petites particules pulvérisées sont ensuite déprotéinisées par des solutions alcalines et déminéralisées par de l'acide chlorhydrique. Un pourcentage de la chitine ainsi obtenu subit ensuite une désacétylation pour obtenir du chitosane sous forme de poudre après lavage et séchage (10).

b) L' élastine

Ses propriétés élastiques et mécaniques sont dues à la présence d'acides aminés aromatiques : la desmosine et l'isodesmosine.

L'origine industrielle de l'élastine est soit animale (à partir de l'aorte ou de ligaments bovins) soit marine. Les formulations cosmétiques incluent généralement la forme hydrolysée de l'élastine. Ses propriétés dépendent du degré d'hydrolyse de l'élastine. Si elle est peu hydrolysée elle aura des propriétés hydratantes et filmogènes et si elle est très hydrolysée elle aura des propriétés plutôt anti-rides (du fait de ses acides aminés).

Il existe également des peptides (par exemple le Biopeptide EL) de synthèse qui permettent de stimuler la synthèse endogène d'élastine (10).

c) Le collagène

Initialement, le collagène utilisé dans les cosmétiques était d'origine animale (aux Etats-Unis, le collagène le plus utilisé est encore le collagène d'origine bovine) mais aujourd'hui en Europe, le collagène le plus répandu est extrait de la peau de poisson (le plus souvent de la sole). Celui-ci contient une quantité significative de collagène et dispose de beaucoup d'avantage : un faible poids moléculaire, très peu de contaminants et une réponse inflammatoire faible par rapport au collagène d'origine animale.

Il peut également être d'origine synthétique (exemple : Collagen Potentiating Peptide (CPP) ou le Biopeptide CL) et certaines sources de synthèse se basent sur la production de protéines recombinantes issues de levures et bactéries. En règle générale, ce sont des collagènes de haute qualité cependant le rendement est très faible et les coûts de production

sont bien supérieurs aux autres sources de collagène aujourd’hui. C’est pourquoi le collagène d’origine marine reste la solution la plus utilisée à l’heure actuelle.

Outre leur origine, il existe en cosmétique plusieurs formes de collagène (10) :

➤ *Le collagène natif ou tropocollagène intégral*

C’est une forme qui présente l’avantage d’être sous forme liquide prête à être dispersée dans les émulsions. Cependant, son poids moléculaire élevé limite sa pénétration cutanée, il jouera donc un rôle d’hydratation essentiellement à la surface de la peau.

➤ *Les hydrolysats de collagène : peptides et acides aminés*

C’est une forme obtenue par hydrolyse du collagène. En fonction du degré d’hydrolyse on retrouvera des solutions de peptides ou d’acides aminés. Du fait de leurs bas poids moléculaire ils pénètrent plus facilement que le collagène natif la barrière cutanée et seront donc plus spécifiques aux cosmétiques anti-âge pour agir en profondeur. Ils seront retrouvés au niveau du derme pour stimuler la synthèse endogène de collagène.

2.4.4 Protection solaire

La photoprotection, qu’elle soit réalisée avec un filtre organique ou un écran minéral, est un élément clé dans la prévention du photovieillissement cutané induit.

L’efficacité d’un filtre solaire se mesure par la longueur d’onde au maximum d’absorption (λ_{max}) et par l’intensité de cette absorption. La loi de base qui gouverne l’absorption en solution est exprimée par la relation de Beer-Lambert, $A = \mathcal{E}cl$. Où A est l’absorbance, \mathcal{E} le coefficient d’extinction molaire, c la concentration de l’espèce chimique absorbante et l la longueur du trajet parcouru par la lumière dans le milieu considéré.

D’un point de vue pratique, on caractérise l’efficacité d’un filtre UV par la valeur d’absorption K, obtenue après solubilisation dans un solvant. K est le rapport entre l’absorbance du filtre au λ_{max} , mesurée en cuve de 1cm de parcours optique, et sa concentration en g/L dans le solvant de mesure (28).

$$K = \frac{\text{Absorbance } \lambda_{\text{max}}}{\text{Concentration g/l}}$$

La valeur d’absorption K permet par la suite de classer les filtres sur une même échelle d’absorption.

Pour déterminer les indices de protection on se base sur la visualisation d’effets biologiques *in vivo* sur un panel de volontaires humains sur lesquels on applique 2 mg/cm² de produit solaire à tester. On détermine le facteur de protection solaire ou FPS à partir de la mesure de

la dose érythémateuse minimale (DEM) avec et sans protection. La DEM sera la dose d'UV à partir de laquelle une rougeur de la peau est perceptible.

$$\text{FPS} = \frac{\text{DEM protégé}}{\text{DEM non protégé}}$$

On réalise par la suite la moyenne des FPS individuels ce qui donnera le FPS déclaré.

Selon la récente recommandation européenne, le FPS déclaré ne peut prendre qu'un nombre limité de valeurs : 6-10 (protection faible), 15-20-25 (protection moyenne), 30-50 (haute protection) et 50+ (très haute protection).

2.4.4.1 Filtres organiques

Les filtres organiques sont d'origine synthétique et assurent une protection par absorption sélective du rayonnement. La plupart de ces substances organiques ne protègent que dans une frange de spectre bien définie UVB et/ou UVA courts ou longs (28). Le choix de formulation est donc souvent un choix d'association de filtres pour obtenir une meilleure photostabilité et un spectre d'absorption maximal. (Voir annexe 4 : Tableau des principaux filtres chimiques).

Les filtres organiques sont des composés aromatiques conjugués avec au moins un groupe insaturé. Un groupement donneur d'électrons permet une délocalisation électronique.

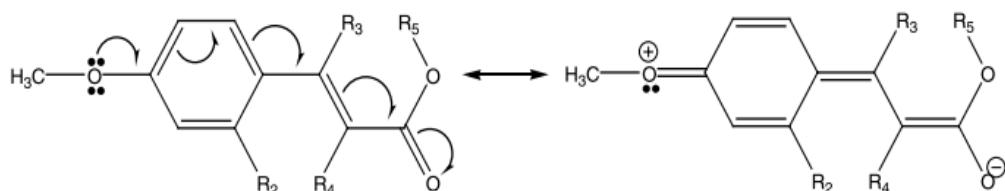


Figure 39 : Exemple de délocalisation d'électrons du cycle aromatique du filtre ethylhexyl methoxycinnamate (filtre organique UVB) (28).

Cette délocalisation d'électrons permet à la molécule de passer de son état fondamental (π) à un état excité d'énergie supérieure (π^*) après absorption d'un photon UV à la longueur d'onde λ max. La molécule retourne ensuite à l'état fondamental en émettant un photon, le principe étant de convertir l'énergie UV absorbée sous une forme moins agressive (28).

Il faut noter qu'en absorbant les UV les filtres organiques vont petit à petit être détruits ce qui explique l'importance de réappliquer plusieurs fois dans la journée ce type de filtres solaires. Les conditions et facteurs de bon usage garantissant l'efficacité d'un produit de protection solaire sont :

- La quantité appliquée (2 mg/cm², quantité qui sert pour définir le SPF étiqueté),
- La régularité des applications,
- L'information et l'éducation des consommateurs.

2.4.4.2 Filtres minéraux

Les filtres minéraux ou écrans minéraux sont des poudres inertes et opaques d'origine minérale. Ils ont l'avantage de ne pas engendrer de réactions allergiques ou de photoallergies de contact, contrairement aux filtres organiques. En revanche, ils forment inéluctablement un masque blanc très inesthétique sur la peau dès que leur concentration dépasse les 5%. Ces écrans réfléchissent et diffractent les rayonnements solaires quelle qu'en soit la longueur d'onde. Ils ont donc un spectre photoprotecteur non sélectif et très étendu (53).

Plus la taille de la particule de poudre sera petite, plus la longueur d'onde réfléchie sera courte (UVA, UVB). Si la particule est grande le spectre d'action s'étendra vers les IR et le visible ainsi certains UV ne seront pas arrêtés. Il faut donc que les particules de poudres soient les plus petites possible pour avoir une efficacité maximale.

Les filtres minéraux les plus fréquents sont le dioxyde de titane (efficace surtout pour les UVB) ou par l'oxyde de zinc (plutôt pour les UVA). En lien avec l'utilisation de particules les plus petites possibles, 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 cancérogenèse 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. Concernant les formes aérosols, l'ANSM recommande de ne pas les utiliser dans des applications pouvant conduire à l'exposition des poumons de l'utilisateur final par inhalation. Par ailleurs, leur concentration dans les cosmétiques ne doit pas dépasser 25 % (formes nanoparticulaires et non nanoparticulaires additionnées).

Tableau 5 : Tableau comparatif des filtres chimiques et minéraux utilisés dans la formulation de produits de protection solaire.

	Filtres organiques	Filtres minéraux
Origine	Molécules d'origine synthétique	Particules minérales
Action	Absorption des UV	Réflexion et diffraction
Spectre d'action	Sélectifs (UVA et/ou UVB)	Non sélectifs (UVA, UVB, Visible, IR)
Photostabilité	Variable	Oui
Tolérance	Risque de réactions allergiques	Excellent tolérance

	et d'irritation	
Esthétique	Invisible, facile à étaler	Laisse un masque blanc sur la peau
Recommandation pour les peaux sensibles, les bébés et peaux à tendance réactionnelles	Déconseillés	Recommandés

2.5 Classes d'ingrédients actifs cosmétiques impliqués dans la réparation du vieillissement cutané

2.5.1 Dépigmentants, anti-taches et éclaircissants

L'hyperpigmentation liée à l'âge fait partie des signes d'un vieillissement cutané. Elle résulte de facteurs environnementaux et de mécanismes hormonaux. Une partie de cette hyperpigmentation étant due au photovieillissement induit il est recommandé de façon préventive d'appliquer des filtres solaires à larges spectres et d'indice de protection élevé pour contrer leur survenue. Cependant, lorsque les taches pigmentaires sont installées il peut être nécessaire d'utiliser des ingrédients actifs cosmétiques dépigmentants qui permettent d'unifier le teint. Il faut noter qu'une autre approche anti-pigmentaire consiste en l'élimination des cellules chargées en pigments mélaniques et déclencher un renouvellement cellulaire, c'est le mode d'action des kératolytiques qui sera vu ultérieurement.

La grande majorité des ingrédients actifs cosmétiques dépigmentants sont des anti tyrosinases qui agissent en profondeur pour freiner la mélanogénèse. Ils bloquent ainsi la transformation de L-tyrosine en L-Dopa et en Dopaquinone (précurseurs des eumélanines et phaeomélanines) et donc la production de mélanine cutanée. Il existe également d'autres types de modes d'action qui consistent à inhiber d'autres hormones intervenant dans la mélanogénèse ou encore à intervenir sur la migration des mélanosomes vers les kératinocytes pour éviter l'apparition de nouvelles taches (23).

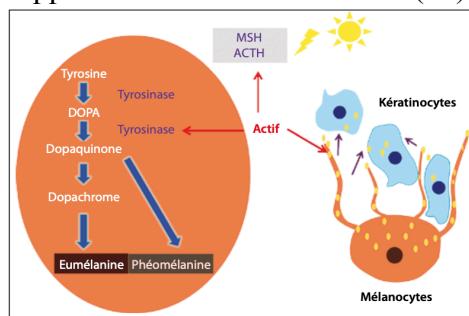


Figure 40 : Mode d'action des ingrédients actifs cosmétiques dépigmentants (23).

Parmi ces dépigmentants nous pouvons citer :

- L'arbutine contenue dans des extraits végétaux comme les extraits de poirier (*Pyrus Communis Extract*), de feuille de busserole (*Arctostaphylos Uva Ursi Leaf Extract*) ou bien d'airelle rouge (*Vaccinium Vitis-Idaea Extract*). L'arbutine agit comme substrat alternatif de la tyrosinase et induit ainsi son inhibition (25).
- La réglisse, riche en glabrene, glabridine et isoliquiritigenine a un fort pouvoir dépigmentant.
- Le magnésium ascorbyl phosphate (MAP), à des concentrations supérieures ou égales à 10%, est capable d'inhiber la formation de mélanine par la tyrosinase.
- L'acide kojique inhibe la tyrosinase en chélant le cuivre du site actif de l'enzyme, il empêche donc la cascade de réaction qui permet de produire la mélanine. Sous acide kojique, les mélanocytes perdent leur concentration pigmentaire.
- La mélatonine inhibe le processus pigmentaire via la diminution du taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et la diminution de l'hormone de stimulation des mélanocytes α . En application topique la mélatonine est utilisée comme agent hypo-pigmentant dans le traitement des mélasmas et permettrait de réduire les signes de l'âge (25).
- L'acide azélaïque exerce une inhibition compétitive réversible de la tyrosinase mais ses effets dépigmentants sont plus ou moins convaincants (25).

2.5.2 Antioxydants

Les radicaux libres sont, comme vu précédemment, des molécules très réactives utiles à l'organisme en quantité raisonnable mais lorsqu'elles sont produites en trop grande quantité débordent les mécanismes de régulation et induisent des dégâts de peroxydation cellulaire, d'oxydation de protéines et au niveau de l'ADN en provoquant des cassures et mutations du matériel génétique.

Les radicaux libres et substances réactives à l'oxygène (ROS) sont des acteurs majeurs du vieillissement cutané en provoquant des stress oxydatifs. C'est pourquoi, les antiradicalaires ou antioxydants font partie de l'arsenal des ingrédients actifs cosmétiques anti-âge.

L'action des antioxydants consiste soit à piéger de façon directe les radicaux libres (*Figure 41A*), soit à piéger de façon indirecte les produits d'oxydation (*Figure 41B*). Les antioxydants agissent également sur des facteurs qu'on appelle des "facteurs de transcription" (*Figure 41C*). Ces derniers agissent sur les enzymes de dégradation de la MEC dermique ce qui permet de lutter contre son altération et ainsi lutter contre les effets du vieillissement (23).

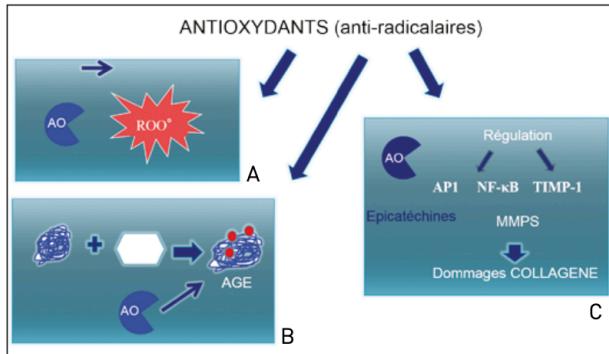


Figure 41 : Schéma des mécanismes d'action des antioxydants A. Piège des radicaux libres B. Piège des produits d'oxydation C. Action sur les enzymes de dégradation de la MEC (23).

2.5.2.1 Vitamine E

La vitamine E est un groupe de 8 composés (tocophérols et tocotriénols) liposolubles constitués d'un hydrogène phénolique qui leur confère la propriété antioxydante. La vitamine E est lipophile et sa forme α - tocophérol possède l'activité vitaminique la plus puissante.

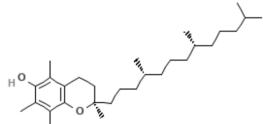


Figure 42 : Structure de la vitamine E (29).

La vitamine E est présente naturellement dans de nombreuses huiles végétales. En cosmétologie on l'utilise le plus souvent sous sa forme estérifiée. Son absorption cutanée est bonne et se produit par deux voies principales de pénétration : transépidermique et trans annexielle via le canal pilo-sébacé et les follicules pileux (7,25).

La vitamine E est un puissant réducteur et agit en piégeant les radicaux libres. Elle capte l'électron célibataire grâce à son radical hydroxyl qui lui permet de donner un atome d'hydrogène pour désactiver les radicaux libres en les transformant en molécules ou ions stables.

Elle protège la peau contre l'oxydation des substances réactives à l'oxygène et limite la formation de radicaux libres. La vitamine E prévient la peroxydation des structures lipidiques du stratum corneum, limite l'oxydation des acides gras des membranes des cellules cutanées, protège les lipoprotéines et les protéines membranaires nécessaires à la communication intercellulaire et transport moléculaire. Sa propriété antioxydante est

également largement utilisée dans les formulations pour préserver les produits cosmétiques huileux de l'oxydation et du rancissement (7,25).

2.5.2.2 Vitamine C

La vitamine C, aussi appelée acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble retrouvée naturellement dans les agrumes et les légumes. La forme lévogyre de l'acide ascorbique est la forme biologiquement active de la vitamine C. Il existe une voie de récupération endogène de la vitamine C qui s'effectue en présence de glutathion.

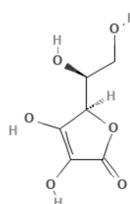


Figure 43 : Structure de la vitamine C (30).

La vitamine C a plusieurs propriétés :

- Elle se transforme en radical ascorbyle au contact de radicaux libres ce qui lui confère des propriétés antiradicalaires et antioxydantes permettant de lutter contre les effets néfastes des radicaux libres.
- Elle est un coenzyme pour les enzymes prolyl et lysyl hydroxylases qui hydroxyle la proline et la lysine nécessaires à la formation du collagène. Elle est aussi un agent de contrôle de réplication de gènes codant pour la synthèse de procollagène (précurseur du collagène). Elle a donc des propriétés de stimulation de la synthèse de collagène.
- Elle permet une inhibition de la tyrosinase, enzyme impliquée dans le processus de pigmentation de la peau. Elle a donc des propriétés d'éclaircissement et limite l'hyperpigmentation cutanée.
- Elle permet de lutter contre les signes du vieillissement vasculaire.
- Elle réduit le radical issu de la vitamine E lui permettant d'être la source de la régénération de la vitamine E. Du fait de cette dépendance, la vitamine E aura un meilleur rendement antioxydant en présence de vitamine C (7,25).

La grande difficulté dans la formulation de la vitamine C est son instabilité. En effet, il s'agit d'une vitamine sensible à la chaleur et à la lumière (action des UV). Elle est instable, très vite dégradée par l'oxydation, ce qui la rend très fragile. Elle doit être formulée en milieu acide ce qui rend la formule très irritante notamment pour les peaux sensibles. En cosmétologie, on utilise très souvent ses dérivés (*ascorbyl palmitate, magnésium ascorbyl phosphate, 3-O-cetyl ascorbic acid*) qui seront transformés *in vivo* en vitamine C. (7,25).

2.5.2.3 Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont un groupe de pigments liposolubles aux propriétés antioxydantes. Étant liposolubles, ils disposent d'une grande faculté de pénétration cutanée. Dans ce groupe des caroténoïdes on distingue le β -carotène, le lycopène, la zéaxanthine, la luteine et deux composés incolores, le phytoène et phytofluène.

Ils captent les espèces réactives de l'oxygène et permettent d'atténuer les cascades de réactions qui causent des dommages (5).

Les caroténoïdes ont également des propriétés de protection contre l'inflammation et l'héliodermie. Les carotènes, composés poly-insaturés et conjugués, absorbent les rayonnements des UV au bleu, ce qui leur donne leur couleur rouge-orangée et leur confère une activité photoprotectrice.

2.5.2.4 Co enzyme Q10

Le Coenzyme Q10 ou Ubiquinone, est un dérivé de quinone. L'idébénone est son analogue synthétique, plus soluble et dont les propriétés antioxydantes sont plus puissantes. Son taux endogène diminue avec l'âge.

C'est un élément essentiel dans la chaîne de transport d'électrons mitochondriaux et c'est par ailleurs un excellent antioxydant. Il possède ainsi une double activité : énergétique et antioxydante :

- Le coenzyme Q10 est nécessaire à la production de 95 % de notre énergie cellulaire. Il contribue donc directement au bon fonctionnement des cellules cutanées et donc au maintien du bon état de la peau en favorisant son hydratation et sa nutrition.
- Le coenzyme Q10, en les piégeant, permet la réduction de l'action des radicaux libres notamment sur les dommages du matériel génétique. Il est capable de pénétrer dans les couches cutanées profondes et d'abaisser le taux d'oxydation globale de la peau (25).

Le Coenzyme Q10 permet également de favoriser la prolifération des fibroblastes, d'augmenter la synthèse de glycosaminoglycanes (notamment l'AH), d'inhiber la production de métalloprotéinases induites par les rayons UV néfastes aux composants de la MEC et de réduire la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires produits par les fibroblastes.

Une synergie d'action est observable lorsque le Coenzyme Q10 est utilisé avec les caroténoïdes incolores. Ces derniers permettent d'ailleurs de protéger le Coenzyme Q10 de la dégradation (25).

2.5.2.5 Sélénum

Le sélénum est un oligoélément apporté exclusivement par l'alimentation. C'est un antioxydant qui permet de protéger la peau contre les altérations induites par les rayonnements UV et ainsi prévenir le photovieillissement. Lors d'une déficience en sélénum, l'activité de l'enzyme glutathion peroxydase est diminuée et les radicaux libres s'accumulent.

2.5.2.6 Polyphénols

Les polyphénols sont de puissants antioxydants. Parmi cette famille de molécules organiques on peut citer :

- Les extraits de thé vert et de thé noir qui contiennent des polyphénols notamment sous la forme d'épicatéchine, d'épicatechine-3-gallate, d'épigallocatéchine et d'épigallocatéchine-3-gallate. Il faut noter que l'épigallocatechin-3-gallate a des propriétés anti-inflammatoires, anti-carcinogénèse et inhibe l'activité de la collagénase (10).
- Les isoflavones de soja contiennent de la génistéine qui permet de réduire l'oxydation induite par les UV et de stimuler la production de fibroblastes augmentant ainsi la production de collagène, d'élastine et d'AH (10).

2.5.2.7 Niacinamide

Le niacinamide est un dérivé de l'acide nicotinique et fait partie du groupe des vitamines B. Il est également appelé vitamine B3, vitamine PP ou nicotinamide. C'est une vitamine hydrosoluble et antioxydante possédant des propriétés très variées.

Le niacinamide se compose de l'acide nicotinique (niacine) et de son amide, le nicotinamide.

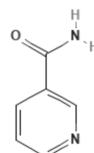


Figure 44 : Structure du niacinamide (31).

Au-delà de ses propriétés antioxydantes, la niacinamide concourt également à l'amélioration de la fonction barrière de la peau en augmentant la synthèse de précurseurs des céramides cutanés et en favorisant la synthèse d'acides gras et de cholestérols constitutifs de la barrière cutanée. Il participe à limiter la PIE et lutte donc contre la sécheresse cutanée en favorisant son hydratation. Le niacinamide permet également d'augmenter la production de collagène dans les fibroblastes mêmes âgés. De plus, selon Bissett *et al.* une application topique de 5% de niacinamide sur une peau présentant des signes de photovieillissement améliore

significativement l'apparence, réduit les rides, les taches brunes et augmente l'élasticité (25).

2.5.3 Stimulants cellulaires

2.5.3.1 Rétinoïdes : vitamine A et dérivés

Les rétinoïdes regroupent des substances naturelles et synthétiques dont : le rétinol, rétinal, acide rétinoïque, phosphate de rétinyl et l'isotrétinoïne.

Le règlement cosmétique CE n°1223/2009 interdit dans l'annexe II l'usage de l'acide rétinoïque et ses sels dans les formulations cosmétiques. Son usage est strictement réservé au monopôle pharmaceutique. Seuls le rétinol et ses dérivés esters sont autorisés en formulation cosmétique.

La forme bioactive est l'acide rétinoïque. Les formulations cosmétiques intègrent comme ingrédient actif cosmétique le rétinol et ses dérivés qui ont la capacité d'être converti physiologiquement en leur métabolite actif l'acide rétinoïque dans la peau. L'activité du rétinol et ses dérivés dépend de leurs conversions en acide rétinoïque dans la peau.

Le rétinol est absorbé au niveau cutané puis il se lie à des protéines spécifiques, les CRBP (*Cellular Retinol Binding Protein*). Les CRBP lui permettent d'être internalisé dans les cellules dans lesquelles se produisent une cascade de transformations produisant des métabolites intermédiaires réversibles comme le rétinaldéhyde qui donneront par la suite l'acide rétinoïque. Dans un second temps l'acide rétinoïque se lie aux CRABP (*Retinoic Acid Binding Protein*) qui l'acheminent jusqu'au noyau. La liaison de l'acide rétinoïque aux récepteurs nucléaires entraîne une modulation transcriptionnelle de gènes cibles. Cette modulation activatrice ou inhibitrice de gènes cibles influence la synthèse protéique. L'acide rétinoïque est dégradé en métabolites moins actifs par une mono-oxygénase dépendant du cytochrome P450 (7).

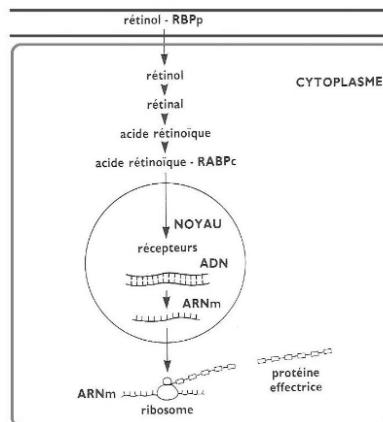


Figure 45 : Mécanisme de transformation endogène du rétinol en acide rétinoïque et mode d'action (7).

Les rétinoïdes de façon générale et le rétinol sont fortement instables et particulièrement délicats à formuler. Le rétinol est sensible aux UV, à l'oxygène et à la chaleur. La forme ester est la plus stable et la mieux tolérée, mais son absorption cutanée n'est pas bonne. Au vu de ce caractère instable, ils sont très souvent associés à un antioxydant pour éviter leur détérioration (notamment par l'oxydation).

Les rétinoïdes sont des substances actives bien connues et largement employées en dermatologie. Ils ne se limitent pas à la prise en charge des affections liées au vieillissement cutané et sont employés dans d'autres pathologies comme l'acné par exemple.

Cependant leur utilisation en guise d'anti-âge est très largement étayée et documentée dans la littérature.

L'étude *Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol)* datant de 2007 consiste en l'application 3 fois par semaine durant 24 semaines d'une lotion de rétinol à 0,4% sur la peau de 36 sujets dont la moyenne d'âge est de 87 ans. Elle révèle une augmentation significative de l'expression de glycosaminoglycans et de procollagène. L'induction significative de glycosaminoglycans, connus pour retenir une quantité importante d'eau, et une production accrue de collagène est très probablement responsable de l'effacement des rides (89).

Par ailleurs, le rétinol stimule la synthèse de facteur de croissance transformant (TGF) qui stimule la synthèse de collagène et de fibronectine par le fibroblaste. Il permet également l'inhibition de la synthèse de collagénase (enzyme de dégradation du collagène) par les kératinocytes et l'inhibition de la stimulation des métalloprotéinases induite par les UV.

Une étude de 2016 qui compare les effets du rétinol et de l'acide rétinoïque sur la structure cutanée et l'expression des gènes liés à la fonction cutanée a mis en évidence dans l'application des deux topiques une régulation positive des gènes du collagène de type I (COL1A1) et du collagène de type III (COL3A1) (avec une augmentation de l'expression des protéines procollagène I et procollagène III). Par ailleurs, l'analyse des images faciales a montré une réduction significative des rides du visage après 12 semaines d'application de rétinol (90). Les rétinoïdes ont également une action dépigmentante du fait de l'inhibition de la mobilité, de l'adhésion et de la croissance du mélanocyte. Au-delà de leur action stimulante dans la production de glycosaminoglycans et de collagène, les rétinoïdes activent la division des cellules basales et augmentent le "turn over" et le renouvellement cellulaire cutané (25).

Par ailleurs, sous l'influence de rétinoïdes, on observe un basculement du processus d'aplanissement des crêtes de la jonction dermo-épidermique qui apparaît épaisse, plus uniforme, moins affaissée. On observe également un doublement du nombre des fibrilles d'ancre à la jonction dermo-épidermique (7).

Le rétinol influence la multiplication des cellules endothéliales dermiques. Cette action favorise donc une meilleure oxygénation, nutrition tissulaire et élimination des déchets au niveau de la peau. Un autre effet bénéfique du rétinol est de prévenir la formation des rides dues au vieillissement photo-induit qui s'accompagne d'une modification de l'expression de certains gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. En dermatologie, l'acide rétinoïque par voie topique est la molécule de référence dans le traitement médical de l'héliodermie. On constate une réversibilité du processus d'héliodermie sous rétinoïdes topiques (7).

Le rétinol peut être moyennement toléré et entraîner des picotements ou des rougeurs. Il est photosensibilisant, comme tous les rétinoïdes, il est donc recommandé de se prémunir d'une application le matin ou la journée, préférant une application le soir et éviter une exposition au soleil après son application. Par ailleurs, commencer par appliquer le produit avec une grande amplitude de fréquence au début puis progressivement utiliser le produit de façon plus régulière en pratiquant les réflexes d'arrêt d'utilisation par précaution si le produit induit des réactions cutanées.

2.5.3.2 *Peptides*

Les peptides produits industriellement sont des polymères d'acides aminés dont la chaîne peut être modifiée à volonté pour obtenir différentes fonctions souhaitées. Ils représentent un pool de molécules actives extrêmement conséquent pour les produits cosmétiques anti-âge.

Les propriétés de ces peptides sont très variées, nous pouvons citer sans s'y limiter leur effet antioxydant, stimulant cellulaire et moléculaire, anti-microbien, botox-like.

Certains peptides jouent sur la cascade de signalisation cellulaire. D'autres ont pour modèle des peptides naturels, endogènes de la MEC. Ils permettent ainsi d'augmenter la production des composants de la MEC (Protéoglycans, glycosaminoglycans, collagène, élastine...) (25). Ils participeront donc à la réduction des rides et l'augmentation de l'élasticité cutanée. Dans le tableau ci-dessous figure une liste non exhaustive de peptides et leurs effets.

Tableau 6 : Liste non exhaustive de peptides stimulants moléculaires (25).

Nom INCI du peptide	Effet(s)
Hexapeptide-14	Stimule la migration cellulaire, la prolifération fibroblastique et la synthèse de collagène.
Tetrapeptide-21	Stimule la production de collagène de type I, de fibronectine et de l'enzyme de synthèse de l'AH.
Acetyl-Tetrapeptide-9/11	Le tetrapeptide 9 stimule la production de collagène type I et le tetrapeptide 11 stimule la croissance keratinocytaire.

Tripeptide-10 Citrulline	Permet une meilleure organisation et cohésion des fibres de collagène. Favorise l'uniformité des diamètres de fibrilles.
Palmitoyl Tripeptide	Stimule la synthèse de collagène (peptide messager du renouvellement collagénique) et de glycosaminoglycane.
Palmitoyl Tripeptide-3/5	Mime l'action de la protéine thrombospondine-1 qui augmente l'activité de TGF β et donc augmente la synthèse de collagène et de fibronectine par le fibroblaste. Lutte contre la dégradation du collagène. Empêche <i>in vitro</i> la dégradation de collagène en interférant sur matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) et matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) qui sont des enzymes de dégradation de la MEC.
Palmitoyl Pentapeptide 4	Stimule la production de glycosaminoglycane, d'élastine, de fibronectine et de collagène (I, III, IV).
Palmitoyl Hexapeptide-12	Stimule la production de glycosaminoglycane, d'élastine, de fibronectine et de collagène.

D'autres peptides sont des inhibiteurs directs ou indirects enzymatiques. Par exemple, les oligopeptides de soja, le peptide de fibroïne de soie et les peptides de riz agissent sur les cellules cutanées (25).

2.5.3.3 Bakuchiol

Le bakuchiol est un méroterpène, il a une structure terpénoïde partielle. On le retrouve également sous le nom de sytenol dans les produits cosmétiques.

Son activité est similaire à celle du rétinol. Il induit la stimulation de la production des protéines de la MEC.

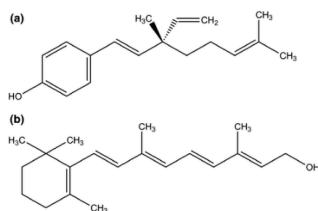


Figure 46 : Structure du bakuchiol (a) et du rétinol (b) (10).

Une étude menée en 2019 a comparé l'efficacité clinique et les profils d'effets secondaires du bakuchiol et du rétinol dans l'amélioration des signes courants du vieillissement cutané du visage en mesurant l'efficacité d'une crème au rétinol à 0,5 % (application une fois par jour) et d'une crème au bakuchiol à 0,5 % (2 applications par jour) (91).

Le bakuchiol et le rétinol ont tous deux diminué de manière significative la surface des rides (diminution d'environ 20%) et l'hyperpigmentation (diminution de 59% pour le groupe sous bakuchiol contre 44% pour le groupe sous rétinol), sans différence statistique entre les composés. Les utilisateurs de rétinol ont signalé davantage de désquamation et de picotement de la peau du visage, le bakuchiol a été mieux toléré que le rétinol (91).

Le bakuchiol est également antioxydant du fait de son activité piège de radicaux libres et son action activatrice sur un facteur de transcription nucléaire impliqué dans la protection du stress oxydant cellulaire. C'est également un inhibiteur de la tyrosinase lui conférant donc un pouvoir anti-tache.

2.5.4 Ingrédients actifs cosmétiques anti-glycation

Pour rappel, la glycation est une réaction non enzymatique entre un sucre et un groupement aminé dont résultent des produits glyqués (AGEs). Cette réaction induit des liaisons irréversibles endommageant les structures matricielles cellulaires et tissulaires.

Plusieurs stratégies d'ingrédients actifs cosmétiques antiglycation sont développées : créer une compétition entre les molécules, préserver le glucose, cibler le collagène, "dé-glyquer" et éliminer les glycotoxines (25).

2.5.4.1 Extraits de fruits

Certains extraits de peau de fruits sont de bons ingrédients actifs cosmétiques anti-glycation. Nous pouvons citer comme exemple les extraits de grenade (*Punica granatum*), de mube (*Stauntonia hexaphylla*) et de pomme « san fuji » (*Malus pumila*).

2.5.4.2 Carnosine

La carnosine est un dipeptide bêta-alanyl-L-histidine. C'est une molécule endogène principalement présente dans le muscle, le cerveau et le cœur. Sa concentration diminue avec l'âge. Elle a la capacité de piéger les radicaux libres et présente des propriétés antioxydantes. Elle stimule également la maturation des cellules immunocompétentes et réduit l'inflammation (7).

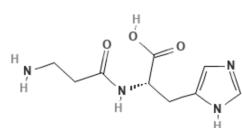


Figure 47 : Structure de la carnosine (32).

Cependant en cosmétologie on l'utilise très souvent pour ses propriétés anti-glycation. Son mode d'action est d'empêcher le surplus de sucre de se fixer sur les fibres de collagène et d'élastine. Pour empêcher cette fixation, la carnosine réagit avec les sucres pour former de

la carnosine glyquée, elle entre donc en compétition avec d'autres sources de groupement aminé pour la glycation. Elle a également la capacité d'inactiver les protéines glyquées (7). Elle permet donc de réduire le phénomène de glycation et d'empêcher la formation des AGEs. Par ailleurs, la carnosine glyquée n'est pas toxique pour l'organisme qui la métabolise et l'élimine sans difficulté.

2.5.4.3 *L-arginine*

La L-arginine est utilisée pour ses propriétés de prévention de glycation. Elle réduirait l'accumulation d'AGEs grâce au groupe guanidine qui entre en compétition avec les autres groupes aminés pour s'associer aux sucres réducteurs au cours de la réaction de glycation. L'arginine serait capable de former des bases de Schiff avec des sucres pour donner des produits de glycation. Ils agissent comme un leurre pour les sucres responsables de la glycation des protéines dermiques (7).

2.5.4.4 *Silicium*

Le silicium est un oligoélément indispensable au bon fonctionnement et à la croissance de l'organisme. La réserve endogène en silicium diminue avec l'âge. Ses bienfaits et propriétés ne sont pas limités aux structures cutanées, cependant au niveau de la peau il a une action :

- Cyto stimulante : il induit le renouvellement cellulaire de la peau.
- Prolifération et induction de la différenciation kératinocytaire.
- Régénération des fibroblastes vieillissants.
- Stimulation de la synthèse de l'élastine, de collagène et de protéoglycans.
- Structurante pour les tissus conjonctifs (en interagissant avec les glycosaminoglycans et les protéines).
- Équilibre hydrique : ils forment des sphères d'eau du fait de leur structure.

Les silanols sont des molécules constituées de silicium qui empêchent la liaison entre les protéines et les sucres et s'opposent donc aux réactions de glycation des protéines dermiques et à la formation d'AGE.

2.5.5 Kératolytiques et desquamants

2.5.5.1 *Alpha hydroxyacides*

Les alpha hydroxy-acides ou AHA sont des acides carboxyliques substitués sur le carbone alpha par un groupement hydroxyle.

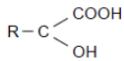


Figure 48 : Structure générale d'un alpha hydroxyacide (7).

Le radical R peut être constitué d'un ou plusieurs carbones (jusqu'à 25 C) portant d'autres groupements hydroxyles ou carboxyles.

Les AHA peuvent être sous forme :

- Libres, sous cette forme les AHA sont le plus susceptibles d'être irritant.
- Estérifiés de façon réversible permettant de limiter les effets irritants des AHA libres.
- Neutralisés sous forme de sel, faiblement réversible et cette réaction permet de limiter les effets irritants.

Les AHA sont retrouvés de façon endogène au niveau de l'épiderme et de façon exogène le plus souvent issu de sucre de fruits ou du lait. Les AHA les plus fréquemment utilisés dans l'industrie cosmétique sont : l'acide glycolique (issu de la canne à sucre, de la betterave ou du raisin), l'acide lactique (issu du lait), l'acide malique (issu de la pomme), l'acide citrique (issu du citron) et tartrique (issus du vin).

Acides	Forme	Formules
Glycolique $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_3$	alpha	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{COOH} \end{array}$
Lactique $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$	alpha	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{COOH} \end{array}$
Malique $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$	alpha	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \\ \diagup \\ \text{COOH} \end{array}$
Tartrique $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$	alpha	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{COOH} \end{array}$
Citrique $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_8$	alpha	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{COOH} \end{array}$

Figure 49 : Structures des principaux AHA : acide glycolique, acide lactique, acide malique, acide citrique et acide tartrique (7).

Les AHA à chaîne courte seront kératorégulateurs et les AHA à chaîne longue seront plus utilisés pour leur effet hydratant.

De même la concentration en AHA influencera son action :

- À des concentrations < 2 % : l'effet sera surtout hydratant.

- À des concentrations de 2 à 5 % : l'effet sera principalement exfoliant doux.
- À des concentrations > 5 % : l'effet sera kératolytique et dépigmentant.
- Avec une concentration supérieure à 50% : ils sont utilisés en peeling effectué par un dermatologue. Il faut noter que l'utilisation d'AHA à des concentrations supérieures à 20% (exemple de l'acide glycolique) peut augmenter la sensibilité de la peau aux rayons UV.

Le site d'action peut également être dépendant de la concentration en AHA. Par exemple l'acide lactique concentré à 5% agit uniquement au niveau de l'épiderme, lorsque sa concentration est de 12% il a une activité irréversible au niveau du derme (5).

Les actions des AHA au niveau de l'épiderme :

- *Influence des AHA sur la cohésion cornéocytaire et l'hydratation : effet exfoliant*

Pour comprendre le mode d'action d'exfoliation des AHA, revenons sur les forces cohésives entre les cornéocytes qui sont dépendantes de plusieurs mécanismes exercés par les cornéocytes et par le ciment intercornéocytaire qui garantissent son architecture solide.

Les cornéocytes sont porteurs de charges ioniques négatives (liées aux groupements phosphates et sulfates membranaires) et positives (liées aux groupements amines membranaires). Ces charges opposées induisent des forces d'attraction. Lorsque la peau est en bon état et suffisamment hydratée, la distance intercornéocytaire permet de maintenir ces forces d'attraction et de cohésion avec un processus de desquamation physiologique. Lorsque la peau est déshydratée, la distance intercornéocytaire est réduite et les forces de cohésions sont alors démultipliées ce qui inhibe tout processus de desquamation physiologique, le stratum corneum devient alors très épais et la desquamation est dysfonctionnelle.

Les AHA modifient les forces de cohésions intercornéocytaires à trois niveaux :

- ➔ Ils diminuent l'électronégativité des cornéocytes.

Les AHA entrent en compétition avec les phosphotransférase, sulfate transférase et kinase, qui fixent les groupements phosphates et sulfates (induisant les charges ioniques négatives) à la surface des cornéocytes. Les AHA empêchent donc la fixation de ces groupements sur les cornéocytes ce qui induit une chute de l'électronégativité. La desquamation sera alors facilitée du fait d'une cohésion cornéocytaire affaiblie (7).

- ➔ Ils participent à la régulation de l'hydratation

Les AHA possèdent des capacités hygroscopiques et plastifiantes en s'adsorbant sur les groupes polaires de la kératine. Comme vu précédemment, en maîtrisant l'hydratation de la couche cornée, les AHA influencent la distance intercornéocytaire et favorise la desquamation en favorisant l'hydratation cutanée (7).

→ Ils influencent la composition de l'espace intercornéocytaire

Les AHA étant des acides ils contribuent à la dissolution des desmosomes qui sont les structures d'attachments des cornéocytes ce qui favorise la desquamation. Par ailleurs, le pH acide modifie l'environnement des kératinocytes ce qui stimule leur prolifération et donc le renouvellement cellulaire.

De plus, certains AHA (acide citrique, acide malique et acide lactique notamment) augmentent l'apoptose des kératinocytes par activation de récepteurs spécifiques de l'apoptose ce qui induit un renouvellement cellulaire.

➤ *Influence des AHA sur la production moléculaire et action sur les taches pigmentaires*

Les AHA induisent la production de glycoaminoglycans par les kératinocytes du stratum spinosum et augmentent le taux de céramides épidermiques. Ils ont également un effet dépigmentant. D'autre part, on observe une diminution des amas de mélanine et une répartition plus homogène de la mélanine sur les peaux exposées aux AHA (7).

2.5.5.2 Béta hydroxyacides

Les bêta hydroxy acides ou BHA agissent comme exfoliants. Parmi les BHA les plus utilisés en cosmétologie nous retrouvons l'acide salicylique et ses substances apparentées : le salicylate, le salicylate de sodium et l'extrait de saule (*Salix Alba Bark Extract* ou *Salix Nigra Bark Extract*) (25). La concentration en acide salicylique dans les produits cosmétiques est réglementée et limitée à 2 % pour un produit visage et 3 % pour un produit rincé.

2.5.5.3 Cétoacides

Les cétoacides, alpha keto acides ou AKA sont des acides organiques. Ils sont moins irritants que les AHA, sont de très bons kératolytiques et représentent une bonne alternative aux AHA et BHA. Parmi les cétoacides les plus utilisés en cosmétologie nous pouvons citer l'acide pyruvique (25).

2.5.6 Relaxants musculaires

➤ *Les ingrédients actifs cosmétiques dits "botox-like"*

L'utilisation de relaxants musculaires est une stratégie anti-âge à part entière. En influençant la contraction musculaire on peut agir sur les rides et notamment les rides d'expression dues aux mouvements répétés et contractures des muscles du visage qui au fil du temps deviennent très marquées. Les ingrédients actifs cosmétiques emblématiques sont les "

“botox-like” qui miment l’action de la toxine botulique (monopole pharmaceutique) sur les muscles faciaux. Ces actifs permettent d’agir sur les rides et de prévenir leur apparition.

On peut citer deux catégories :

1. *Le gluconate de manganèse* qui bloque l’entrée du calcium intracellulaire provoquant une diminution de la contractilité des fibres de collagène dues aux forces de tension (63).
2. *Les peptides “botox-like”* en mimant l’effet de la toxine botulique en induisant une relaxation musculaire. Ils ont des mécanismes d’action variés et parmi ces peptides botox-like on peut citer :

L’Acetyl-hexapeptide-3 : C’est un inhibiteur de la libération de neurotransmetteurs. C’est un peptide qui a pour séquence Acetyl-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH2 mimant la séquence d’acides aminés de la protéine SNAP-25 qui fait partie d’un complexe médiateur de libération de neurotransmetteurs synaptiques : le complexe SNARE. L’acetyl-hexapeptide-3 agit par compétition en se fixant dans le complexe SNARE en se faisant passer pour une protéine constitutive du complexe et ainsi déstabilise le complexe SNARE. C’est donc un peptide qui inhibe la neurosécrétion ayant pour effet la relaxation musculaire (63).

Le pentapeptide-3 : C’est un peptide dérivé du venin de serpent ayant pour séquence Gly-Pro-Arg-Pro-Ala. Il s’agit d’un antagoniste des récepteurs de l’acétylcholine, neurotransmetteur induisant entre autres la contraction du muscle squelettique. Ce peptide induit donc une relaxation musculaire (63).

Le tripeptide-3 : C’est un peptide ayant pour séquence β -Ala-Pro-Dab-NHB n-2-Acetate mimant le peptide Waglerin 1 retrouvé dans le venin de vipère. C’est un antagoniste réversible des récepteurs de l’acétylcholine. Il agit donc comme le pentapeptide-3 (63).

Le Pentapeptide -18 : C’est un peptide ayant pour séquence Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu qui mime les enképhalines. Il inhibe l’activité neuronale et la libération de catécholamines et donc induit une relaxation musculaire et par ailleurs une vasodilatation ce qui lui confère des propriétés d’amélioration du teint (63).

2.5.7 Actifs hormonaux

a) Les phytoestrogènes

Ce sont des composés phytochimiques organiques non stéroïdiens. Ces hormones végétales sont des analogues structurels du 17- β -estradiol ou œstradiol. Leur mécanisme d’action repose donc principalement sur le mimétisme dû à leur similarité structurelle avec le 17- β -estradiol métabolique.

Parmi ces phytoestrogènes on retrouve les isoflavones (les plus largement utilisés), les stilbènes, les lignanes, les coumestans, les coumarines, les dihydrochalcones et triterpénoides (25).

Leur mode d'action repose sur leur capacité à être des ligands et activateurs des récepteurs nucléaires à œstrogènes ER- α et ER- β (retrouvés au niveau du derme).

Les phytoœstrogènes sont donc souvent utilisés dans la formulation de cosmétiques à visée anti-âge pour contrer notamment le vieillissement cutané connexe à la ménopause durant laquelle on observe une baisse du taux œstrogénique.

1. Les isoflavones

Les isoflavones sont les phytoœstrogènes les plus abondants dans les formulations cosmétiques et sont principalement issues du soja. La génistéine et la daidzéine sont les phytohormones qui ont les effets les plus significatifs. Ils permettent, selon la littérature, d'augmenter la quantité de collagène de type I et de type III et d'augmenter l'épaisseur de la peau, sa flexibilité et sa fermeté (25).

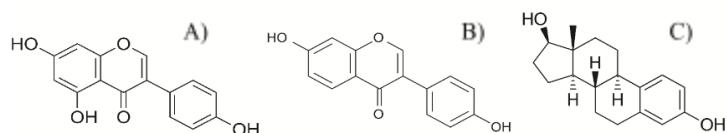


Figure 50 : Structure des principales isoflavones et du 17- β -estradiol

A) Génistéine B) Daidzéine C) 17- β -estradiol (25).

2. Les stilbènes

C'est la deuxième classe de phytoœstrogène la plus utilisée en cosmétologie. La plus connue des stilbènes et surtout la plus utilisée actuellement en cosmétologie est le resvératrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene).

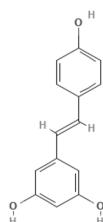


Figure 51 : Structure du resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) (33).

Le resvératrol est principalement issu du raisin rouge et active une enzyme désacétylase, la SIRT1, qui régule l'activité de plusieurs facteurs de transcription et enzymes sensibles à la disponibilité des nutriments. De ce fait, en activant SIRT1, il participe à la régulation cellulaire en réponse aux facteurs de stress (25). C'est également un très bon antioxydant préservant les cellules cutanées des effets des radicaux libres sur la peau et un inhibiteur de tyrosinase (enzyme nécessaire à la synthèse de mélanine) agissant ainsi sur les taches cutanées.

b) Les facteurs de croissance

Le but recherché par les laboratoires dans l'élaboration d'ingrédients actifs cosmétiques similaires aux facteurs de croissance est le renouvellement cellulaire particulièrement intéressant dans la stratégie anti-âge. Les facteurs de croissance cutanés suscitant le plus d'intérêt sont : *L'Epidermal Growth Factor* (EGF), *l'Insulin like Growth Factor-1* (IGF-1) et le *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF).

- L'EGF exerce plusieurs effets biologiques dont la prolifération et la différenciation cellulaire mésenchymateuses et épithéliales. Il est synthétisé sous la forme d'une protéine transmembranaire qui une fois clivée peut libérer sa forme active soluble.
- L'IGF-1 est produit par les fibroblastes dermiques et les kératinocytes de la couche granuleuse. Il a la capacité d'influencer le fonctionnement des fibroblastes dont l'inhibition des collagénases et l'induction de l'expression de collagène.

La vraie difficulté pour les industriels réside dans le fait que les facteurs de croissances issus des biotechnologies reproduits en laboratoires ont une efficacité très limitée du fait de leur haut poids moléculaire qui limite leur pénétration cutanée et sont instables en formulation. Leur formulation est donc très complexe et concentre beaucoup de recherches dans les laboratoires du fait de leur grand intérêt potentiel.

3 LE MARCHÉ DE LA DERMO-COSMÉTIQUE ANTI-ÂGE EN PHARMACIE ET LES TENDANCES ÉMERGENTES

3.1 Le marché dermo-cosmétique

3.1.1 La dermo-cosmétique, une approche singulière

Pour appréhender le marché dermo-cosmétique Français il convient de définir ce qu'est un dermo-cosmétique.

Les dermo-cosmétiques sont des produits qui se veulent par essence frontières de la cosmétique et du médicament. Le cadre de ce concept repose sur l'expertise des acteurs (laboratoires spécialisés dans la physiologie et physiopathologie cutanée) la composition des produits, la démonstration clinique et l'exigence de leur efficacité, l'utilisation du produit ainsi que le canal de distribution spécialisé.

Le concept de la dermo-cosmétique revient au *laboratoire Pierre Fabre*, qui perçoit courant des années 1970, le besoin de proposer de nouvelles solutions pour le soin de la peau et des cheveux. Pierre Fabre, Pharmacien, considérait, à l'instar de la définition de la santé de l'OMS, que "*la santé et la beauté forment un tout indissociable et exigent la même approche éthique et scientifique*". Le *laboratoire Pierre Fabre*, fondateur du concept, donne alors sa définition d'un produit dermo-cosmétique : c'est un soin ayant une activité biologique démontrée et destiné à corriger un déséquilibre cutané et nécessitant l'accompagnement d'un médecin ou d'un pharmacien, dans la mesure où ils traitent d'un problème de peau particulier.

Bien que concept marketing réussi, le produit dermo-cosmétique en tant que tel ne fait pas l'objet d'un statut réglementaire particulier. En effet, les produits dermo-cosmétiques relèvent de la définition, du champ d'expertise et des exigences réglementaires liées au produit cosmétique définis par l'article L.5131-1 du Code de la santé publique (81).

Cependant, ils bénéficient d'une distinction et sont décrits par une saisine comme "*produits cosmétiques et d'hygiène corporelle distribués par l'intermédiaire de systèmes de distribution sélective et offerts avec le conseil d'un pharmacien*". Toutefois, n'entrant pas dans la catégorie de médicament d'après la définition de l'article L.5111-1 du CSP, ils ne sont pas soumis au monopole pharmaceutique prévu par l'article L. 4211-1 du même code (92) et le cadre réglementaire ne s'oppose pas à la libre commercialisation de ces produits en dehors du circuit officinal (93).

Le concept de produit dermo-cosmétiques repose sur quatre piliers :

- La sécurité : nécessitant l'expertise formulatoire des laboratoires, un sourcing rigoureux et un cahier des charges contraignant des ingrédients composant le produit et des tests cliniques à grande échelle.
- L'efficacité : le produit dermo-cosmétique a pour vocation d'être la réponse la plus légitime aux problématiques de peau du fait de l'efficacité de ces ingrédients actifs cosmétiques. Ainsi, la dermo-cosmétique est légitimée par les connaissances médicales et l'expertise formulatoire optimisée par les laboratoires. Son efficacité est mesurée et mesurable. La preuve est apportée par des études cliniques d'efficacité. Dans le cadre du développement de produits dermo-cosmétiques anti-âge nous pouvons citer comme études cliniques d'efficacité :
 - Les études biométrologiques : topographie de la surface cutanée avec des critères de profilométrie, paramètres de rugosité, indices de surface et volume, index d'indentation (résistance, souplesse de la peau), taille et profondeur des rides, index de pigmentation.
 - Les études sensorielles : signes cliniques évalués par scorage (effet du produit évalué par des experts et/ou dermatologues), validation sensorielle des allégations par un petit groupe de personnes qui décrit le produit en répondant à une liste d'attributs sur les revendications attendues du produit, le ressenti du produit avant, pendant et après l'application du produit.
 - Les tests consommateurs : questionnaires après l'utilisation de produits testés pour évaluer l'efficacité perçue.
- Le réseau de prescripteurs : qui légitime et apporte un gage de confiance dans les produits. Les prescripteurs (dermatologues, médecins généralistes, sages-femme, kinésithérapeutes) sont régulièrement visités par des équipes dédiées des laboratoires cosmétiques et parfois participent (souvent les dermatologues) au processus R & D des laboratoires. De même, certains essais cliniques sont réalisés dans le cadre de services hospitaliers.
- La distribution : via les canaux de distribution pharmaceutiques (physiques et online), la pharmacie est le lieu privilégié de la distribution de produits dermo-cosmétiques en cela elle permet d'offrir au client/patient un conseil expert (94).

Les produits dermo-cosmétiques ont un positionnement marketing hybride santé/beauté. Ils convergent en certains points avec les médicaments dermatologiques. En effet, ils ont une cible partagée : soulager des affections cutanées et des problèmes de peau. C'est un produit frontière induisant une rigueur scientifique du fait de son approche plus liée au soin nécessitant une analyse de sa sécurité et une attente de résultats probants. Les études sont un point convergent et pose le cadre de la légitimité et de la preuve d'efficacité. Elles divergent de celles des médicaments dermatologiques dans le sens où elles ne sont pas menées dans un but curatif d'une pathologie. Elles ont généralement pour but de prouver le maintien physiologique, la prévention et le traitement de maux mineurs qui ne relèvent pas d'une prise en charge pathologique. Par ailleurs, elles sont conduites sur des volontaires sains et

leur cadre réglementaire est beaucoup plus souple. Cependant, certains laboratoires, dont majoritairement des laboratoires dermatologiques, vont plus loin que les seules contraintes réglementaires imposées par le cadre légal relatif aux produits cosmétiques et essayent de tendre vers une rigueur et qualité pharmaceutique.

La dermo-cosmétique se différencie également de la cosmétique classique/ traditionnelle par son positionnement, ce qui lui confère des avantages concurrentiels (94). Le tableau ci-dessous reprend quelques différences entre les produits dermo-cosmétiques et les cosmétiques classiques.

Tableau 7 : Les différences entre un produit dermo-cosmétique et un produit cosmétique classique.

Dermo-cosmétique	Cosmétique classique
S'adresse à une peau fragile, sensible, ayant une tendance à certaines affections (peaux à tendance acnéique ou à tendance atopique par exemple).	S'adresse à une peau saine.
Circuit de distribution pharmaceutique impliquant un conseil expert	Tout circuit de distribution sans conseil préalable ou encadrant l'achat.
Études cliniques.	Test d'usage consommateur en auto-évaluation uniquement.
Formulation optimisée composée d'ingrédients actifs cosmétiques ciblés souvent plus concentrés avec une recherche d'une formule efficace qui peut parfois accompagner certaines prises en charge thérapeutiques (en acné par exemple).	Formulation beauté, recherchant la sensorialité et le plaisir.
Un packaging standardisé, étudié pour cibler le consommateur mais qui reprend certains codes des packagings plus pharmaceutiques.	Un packaging ciblé qui répond à une logique principalement commerciale et qui fait partie de l'expérience consommateur.

3.1.2 Analyse du marché dermo-cosmétique 2023

Tableau 8 : Marché dermo-cosmétique segment visage vendu en circuit officinal Français en CF de janvier 2023 à novembre 2023 - données en milliers (43).

	Rang fonction du CA	Chiffre d'affaire (CA)	Evolution CA	PDM CA	Unités (Un)	Evolution Un	PDM Un	Evol prix moyen par produit (PMP)
Marché général		640 515	13,6%	100%	35 160	7,6%	100%	5,5%
Avène	1	102 447	9,5%	16,0%	6 560	0,7%	18,7%	8,7%
La Roche Posay	2	90 924	10,8%	14,2%	4 993	0,3%	14,2%	10,5%
Caudalie	3	62 347	10,4%	9,7%	2 333	12,2%	6,6%	-1,7%
Bioderma	4	35 680	5,8%	5,6%	3 024	-1,1%	8,6%	7,0%
Nuxe	5	32 765	-0,8%	5,1%	1 231	-4,5%	3,5%	3,9%
La Rosée	6	27 469	105,5%	4,3%	1 507	81,2%	4,3%	13,4%
SVR	7	23 126	42,4%	3,6%	1 440	35,3%	4,1%	5,3%
Uriage	8	20 381	17,6%	3,2%	1 574	6,8%	4,5%	10,2%
Eucerin	9	17 727	15,0%	2,8%	660	6,2%	1,9%	8,3%
Filorga	10	17 153	-3,9%	2,7%	476	-6,5%	1,4%	2,8%

Le marché dermo-cosmétique visage représente 640 515 000 euros de chiffre d'affaires (CA) pour 35 160 000 unités vendues en pharmacie en France sur la période de janvier 2023 à novembre 2023 (43). C'est un marché en évolution de 13,6% de CA, ce qui en fait un marché extrêmement dynamique. Nous analysons ici le résultat chiffré des marques de produits dermo-cosmétiques pour le visage vendus en circuit officinal Français uniquement. Dans ce cadre, le marché Français est dominé par deux laboratoires dermo-cosmétiques qui caracolent largement en tête. Le leader est le laboratoire *Eau Thermale Avène* qui pèse 16% du marché et est en évolution de 9,5% en valeur et 0,7% en volume et *La Roche Posay* qui représente 14,2% des parts de marché (PDM) du segment et également en évolution positive en valeur de 10,8% et en volume 0,3%. Ces deux laboratoires constituent à eux deux 30,2% du marché en pharmacie (43). Leur positionnement marketing analogue et leur dynamisme

halent le marché et constituent pour eux un véritable défi dans l'imposition de leadership. Pendant la période de janvier 2023 à novembre 2023, sur le segment de marché visage, *Eau Thermale Avène* et *La Roche Posay* évoluent moins vite que le marché. Les deux laboratoires perdent des parts de marché (PDM). Sur le segment de l'acné, *Eau Thermale Avène* est en évolution de son CA mais perd des PDM contrairement à *La Roche Posay* qui évolue plus vite que son concurrent et gagne des PDM. Sur le segment de l'anti-âge, les deux laboratoires sont en évolution et gagnent des PDM. Cependant sur ce segment *Eau Thermale Avène* évolue plus vite (+36,8% de CA vs +13,8% pour *La Roche Posay*) et gagne plus de PDM que *La Roche Posay*. Sur le segment de l'hydratation, *Eau Thermale Avène* est en évolution et gagne des PDM là où *La Roche Posay* est en involution de son CA (-32,9%) et de PDM (-6,7 points). Cependant, sur les segments de marché des nettoyants, apaisants, anti-rougeurs et nutritifs *La Roche Posay* est en évolution alors que *Eau Thermale Avène* est en involution.

Le troisième protagoniste du secteur est *Caudalie*, qui détient un positionnement marketing relativement différent de ses deux concurrents précédents. *Caudalie* détient 9,7% des PDM en valeur et 6,6% des PDM en volume, c'est un acteur dynamique en évolution positive de 10,4% de son CA. Il vend plus d'unités en moyenne 12,2% par rapport à l'année dernière sur la même période et est le seul acteur du top 10 des marques de dermo-cosmétiques vendues en officine à avoir opté pour une stratégie de diminution de 1,7% le prix moyen par produit ou PMP sur cette période (43). Le quatrième acteur du segment est le laboratoire *Bioderma* dont le positionnement marketing est proche mais les performances creusées des deux leaders du marché. Cependant, les résultats pour l'année 2023 sont positifs pour *Bioderma*, il pèse 5,6% du marché en valeur et 8,6% en volume, il vend moins d'unités (en baisse de -1,1%) tout en évoluant positivement son CA. Par ailleurs, son augmentation de prix moyen par produit s'aligne sur les deux leaders concurrents du secteur, le laboratoire réussit donc à se maintenir parmi les acteurs les plus influents du marché (43). Le cinquième protagoniste du marché est le laboratoire *Nuxe*, dont le positionnement marketing est proche de *Caudalie*, qui cette année 2023 est dans une position déstabilisante. Bien que solide acteur du segment, il pèse 5,1% du marché en valeur et 3,5% en volume, son CA est en involution de -0,8% en valeur là où le marché évolue de 13,6% et en involution d'unités vendues de -4,5%. Son évolution de prix est en dessous de l'évolution des prix des produits du marché (3,9% chez *Nuxe* vs 5,5% pour le marché), il vend donc moins de produits que l'année dernière avec des évolutions de prix moins conséquentes que l'évolution des prix du marché (43). *Nuxe* reste néanmoins un acteur influent et incontournable du segment vendu en pharmacie. Les trois acteurs suivants sont des acteurs soit émergents soit en regain de forme qui dynamisent fortement le segment de marché. Parmi eux, *La Rosée*, acteur novice mais très audacieux, détient de loin la palme du dynamisme et de contributeur à la croissance du marché. Son bilan hautement positif : +105,5% de CA, +81,2% d'unités vendues en officine doit être pondéré eu égard à son poids sur le marché (43). En effet, à titre comparatif *Eau Thermale Avène* pèse 3,75 fois son poids et *La Roche Posay* 3,3 fois son poids en valeur. Le segment de marché sur lequel *La Rosée* gagne le plus de PDM est celui des hydratants. Son dynamisme, sa singularité de positionnement marketing par

rapport à tous les autres acteurs du secteur, sa force de fédération et implantation ainsi que sa stratégie de prix offensive (augmentation du PMP de 13,4% chez *La Rosée* là où le PMP du marché est en évolution à 5,5%) font de *La Rosée* un concurrent underdog surveillé de très près par les autres acteurs du marché. De la même façon *SVR* obtient des résultats très positifs et remarquables à mettre au regard de son poids sur le marché : 3,6% des PDM en valeur et 4,1% des PDM en volume. C'est un acteur très actif qui contribue grandement au dynamisme du marché. Il est en évolution positive de 42,4% de son CA c'est-à-dire plus de 3 fois l'évolution de CA du marché au global et il gagne des PDM. Le segment de marché sur lequel il gagne le plus de PDM est celui des apaisants et anti-rougeurs. Sa stratégie d'augmentation du PMP est calquée sur celle du marché. *Uriage* est le huitième acteur du segment, il pèse 3,2% du marché en valeur et 4,5% en volume. C'est un laboratoire qui affiche un bilan positif pour la période de janvier 2023 à novembre 2023. En effet, il est en évolution de 17,6% de son CA et 6,8% de ses ventes en unités (43). Tout comme *Uriage*, *Eucerin*, bien que petit acteur du segment : 2,8% de PDM en valeur et 1,9% de PDM en volume est en bonne santé et affiche une évolution de son CA supérieure à l'évolution de CA du marché. Enfin, *Filorga* représente l'acteur du segment qui acquiesce la situation la moins favorable juste devant *Nuxe*. Il pèse 2,7% du poids du marché en valeur et subit une involution de son CA de l'ordre de -3,9% là où, rappelons-le, le marché est en évolution de 13,6%. Par ailleurs, son évolution en termes d'unités vendues décroît également (-6,5%) et son évolution de prix moyen par produit est inférieure à celle du marché (2,8% vs 5,5%) (43).

3.1.3 Perspectives pour le canal de distribution officinal de la dermo-cosmétique et tendances à horizon 2025 pour le marché

a) Les perspectives pour le circuit officinal et projection à horizon 2025

Le canal de la pharmacie d'officine reste majoritaire dans la distribution des produits dermo-cosmétiques. Cette tendance est une donnée invariante même pendant la crise sanitaire, en 2019 le canal de la pharmacie d'officine représentait 67% des ventes en valeur de produits dermo-cosmétiques.

La pharmacie d'officine affirme et renforce son positionnement par nécessité économique. En effet, elle voit une stagnation de son activité économique depuis plusieurs années liée en grande partie à la pression budgétaire sur les dépenses de médicaments remboursables (baisse des prix des médicaments remboursables et mesure de maîtrise des coûts et prescriptions) (94). Les pharmacies d'officine cherchent donc des relais de croissances et des axes de diversification économique dont les orientations sont :

- La diversification de l'activité autour de la santé depuis plusieurs années déjà : l'optique, le matériel médical, l'orthopédie... ,
- Le renforcement de la parapharmacie et notamment du conseil associé, le développement de service au patient : entretiens pharmaceutiques, suivi pharmaceutique, vaccination, tests de diagnostics rapides (covid, trod angine...),

- La digitalisation de son exercice : téléconsultation, téléexpertise.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de référence et de confiance pour 91% des Français selon un sondage Harris Interactiv de Mars 2019. Il bénéficie d'une image positive dans une très large mesure et est considéré "compétent", "qualifié" et "responsable" selon 93% des Français. Son diplôme est valorisé, 87% des Français jugent important d'être conseillé par un pharmacien lorsqu'ils se rendent en pharmacie. Par ailleurs, il est considéré comme "honnête" pour 86% d'entre eux, paradoxalement 47% des Français pensent qu'il les incite à acheter un produit dont ils n'ont pas réellement besoin, replaçant ainsi la perspective commerciale de l'exercice.

Le circuit de la pharmacie d'officine capitalise donc sur l'image du pharmacien : son expertise et son rôle de conseil. C'est un garant et gage de confiance des produits dermo-cosmétiques (94).

Les facteurs positifs du circuit officinal pour les dermo-cosmétiques sont :

- Une clientèle centrée et captée liée au monopole pharmaceutique sur le médicament qui bénéficie aux ventes de parapharmacie et notamment de dermo-cosmétiques. Le canal officinal, du fait du monopole pharmaceutique, est un canal exclusif pour les patients venant en officine pour une délivrance pharmaceutique, ce fait constitue une singularité et un avantage concurrentiel phénoménal pour ce circuit de distribution.
- Un maillage territorial étroit et historique de pharmacies d'officine sur le territoire national qui référencent entre autres de la dermo-cosmétique.
- Une légitimité du canal de distribution : le circuit officinal est gage de qualité, conseil, expertise, caution médicale qui favorise l'image et l'idée d'un achat santé pour le produit dermo-cosmétique.
- Une compétitivité du prix des dermo-cosmétiques de plus en plus significative avec l'essor des mégapharmacies, groupements.

Les facteurs et leviers d'amélioration du circuit officinal pour les dermo-cosmétiques sont :

- Une image prix qui reste élevée.
- Un merchandising inégal en fonction des pharmacies : un écart se creuse entre certaines pharmacies d'officine expertes sur les questions de merchandising et optimisation du point de vente et d'autres dont la mise en avant des produits de parapharmacie n'est pas idéale.
- Une offre qui ne suit pas toujours la demande d'un marché toujours plus naturel, bio ce qui pousse certains consommateurs de dermo-cosmétiques à ouvrir d'autres portes, d'autres canaux de distribution pour leur achat.

b) Principaux leviers positifs et facteurs négatifs sur la croissance du marché dermo-cosmétique à horizon 2025 (94)

Les principaux leviers positifs sur la croissance du marché dermo-cosmétique à horizon 2025 sont :

- Le dynamisme de l'e-commerce. La crise sanitaire a généré de nouvelles habitudes d'achat en ligne et l'effort des marques de dermo-cosmétiques sur l'instrument digital justifie ce levier positif de croissance.
- La place de la pharmacie d'officine au cœur du parcours patient/ client. Son avantage concurrentiel du fait de son monopole et l'essor de la multiplication de ses activités et champs d'expertises favorise le renforcement de la place de la pharmacie d'officine dans le parcours patient (ce qui, indirectement, profite au marché dermo-cosmétique).
- Les questions de l'impact des problématiques environnementales et sanitaires au sens large et plus particulièrement sur la santé et la santé de la peau : pollution, soleil, stress, écran... dont la dermo-cosmétique peut constituer la principale réponse en capitalisant sur son image d'expertise, d'efficacité et de sûreté.
- Le développement et l'exigence de produits cosmétiques plus sains, plus sûrs et efficaces qui correspondent en tout point au produit dermo-cosmétique. Pour peu que les laboratoires dermo-cosmétiques se penchent sur la question de la dermo-cosmétique dite "verte" remplaçant la "chimie blanche" et donc la recherche d'ingrédients dont le sourcing et la production sont responsables, le développement de packagings respectueux des différentes composantes environnementales, écologiques et sociales.

Les facteurs potentiellement négatifs sur la croissance du marché dermo-cosmétique à horizon 2025 :

- Les crises économiques et politiques (baisse du pouvoir d'achat, instabilité des marchés, hausse des prix, inflation...).
- Le risque d'une perte de confiance dans la chimie de synthèse avec le développement d'un sentiment de défiance et l'avènement de la multiplication d'applications décryptant les formules chimiques des produits cosmétiques. Ou au contraire un risque de défiance vis-à-vis du marché dit "green" ou "vert" dans lequel le consommateur pourrait se sentir perdu et fourvoyé par la multiplication de l'offre et des critères et des labels consommateurs.
- Le risque que les leaders du marché soient coupés de leurs consommateurs. Ces grands leaders font face à de plus en plus de jeunes marques engagées, très actives et qui maîtrisent à la perfection l'image de marque et entretiennent avec ses clients une relation privilégiée via un déploiement et une activation multicanal.

3.2 Analyse du marché dermo-cosmétique anti-âge en 2023

Tableau 9 : Marché dermo-cosmétique sous segment anti-âge vendu en circuit officinal Français en CF de janvier 2023 à novembre 2023 - données en milliers (44).

	Chiffre d'affaire (CA)	Evolution CA	PDM CA
Marché général	182 976	8,5%	100%
Caudalie	24 326	2,7%	13,3%
Nuxe	20 062	2,8%	11,0%
Avène	18 857	35,4%	10,3%
La Roche Posay	17 689	15,5%	9,7%
Filorga	14 883	-4,0%	8,1%
Eucerin	11 548	14,7%	6,3%
Vichy	8 588	-2,6%	4,7%
SVR	8 118	36,1%	4,4%

Le marché anti-âge pèse près de 29% du marché dermo-cosmétique visage vendu en pharmacie en France. Il présente donc des intérêts stratégiques pour les laboratoires. C'est un marché vecteur de valeur, générateur de dynamisme et qui permet d'asseoir l'identité de marque (44).

Le marché des produits anti-âge vendu en pharmacie en France représente 182 976 000 euros de chiffre d'affaires (CA) sur la période de janvier 2023 à novembre 2023, par ailleurs c'est un marché dynamique qui évolue de 8,5% en valeur par rapport à l'année dernière (44).

Ce marché est très largement dominé par deux acteurs au positionnement beauté : *Caudalie* et *Nuxe*. À eux deux, ils représentent 24% du marché. Cette position de leader s'est imposée depuis quelques années et se pérennise. Cependant, le dynamisme de ces deux laboratoires est nettement moins significatif que le dynamisme du marché lui-même. Les deux laboratoires sont en involution de leur unité vendue en 2023 par rapport à 2022. En 2023, *Caudalie* capitalise principalement sur le lancement particulièrement appuyé de sa nouvelle gamme Premier Cru (lancement 2022) qui évolue de 7,1% en valeur. Sa gamme historique anti-âge Resveratrol Lift est en involution (-1,7%) en volume et est en légère évolution de 0,9% en valeur. (45). Bien que Resveratrol Lift soit en légère difficulté, elle demeure la gamme qui génère le plus de CA sur le segment anti-âge en 2023. Ces résultats justifient le lancement de sa nouvelle version et l'appui de médiatisation colossale que déploie *Caudalie* pour maintenir son positionnement de leader incontesté du segment. *Nuxe* quant à lui,

obtient de bons résultats en 2023 sur le segment anti-âge, bien que sa première gamme n'apparaisse qu'en 5^e position du top 5 des gammes anti-âge 2023 (45). *Nuxe* est en évolution de 2,8% de son CA anti-âge, il évolue moins vite que le marché qui lui évolue de 8,5% en valeur (44). *Merveillance Lift*, nouvelle et première gamme anti-âge chez *Nuxe*, évolue de 1,5% en volume (là où le marché évolue de 5,8% en volume) et 3,1% en valeur. La gamme *Merveillance Lift* (classée au 5^e rang des gammes anti-âge vendues en pharmacie) vend presque le même nombre d'unités que la gamme *Premier Cru* de *Caudalie* mais génère la moitié de CA. En effet, les produits de la gamme *Merveillance Lift* sont vendus 1,9 fois moins cher que ceux de la gamme *Premier Cru* (45). C'est un tour de maître stratégique de *Caudalie* qui a lancé *Resveratrol Lift*, gamme dans les codes des produits anti-âge appréciés par les consommatrices en officine (prix, packaging, sensorialité, discours marketing..) et *Premier Cru*, gamme vendue comme une expérience plus haut de gamme avec des prix plus élevés que le marché et qui permet de générer du CA et d'élargir sa clientèle. *Nuxe* n'adopte pas la même stratégie de gamme. *Merveillance Lift* est en concurrence directe avec *Resveratrol Lift* et *Nuxe* ne dispose pas de la puissance et du potentiel de vente de toute une gamme prémium mais seulement d'un produit premium héros : le *Super Sérum*. Ce produit repose sur l'image d'expertise de la marque sur les huiles et connaît un véritable succès. Le *Super Sérum* se défend sur le marché, seul, non supporté par une gamme il est en évolution de 59% en volume et 63,8% en valeur. La gamme *Crème Prodigieuse Boost* (cible : 25 ans, jeunes consommatrices) est également en évolution de 9,4% en valeur, ce dynamisme est à mettre au regard de son poids sur le marché (45). A titre d'exemple, *Resveratrol Lift* de *Caudalie* pèse près de 3,9 fois la gamme *Crème Prodigieuse Boost*. Par ailleurs, chez *Nuxe*, les autres gammes anti-âge : *Nuxuriance Ultra* est en involution de -0,7% en valeur, *Nuxuriance Gold* est également en involution de -4,9% en valeur (45).

Juste derrière ces deux acteurs au positionnement marketing beauté se trouvent les acteurs dermo-cosmétiques historiquement vendus en pharmacie : *Eau Thermale Avène* et *La Roche Posay*. *Eau Thermale Avène* constitue un des premiers contributeurs à la croissance en valeur. Le laboratoire évolue de 35,4% sur le segment, il évolue donc plus vite que le marché (8,5%) (44). Son dynamisme vient de la gamme *Hyaluron Activ B3*, lancée pendant l'année. La gamme se positionne au deuxième rang des gammes les plus vendues en officine (de janvier 2023 à novembre 2023) (45). À titre d'exemple, c'est la seule gamme sur le marché qui génère plus de CA qu'une gamme *Caudalie*. En effet, *Hyaluron Activ B3* génère plus de CA que *Premier Cru*, cependant pour créer plus de valeur elle vend 2,5 fois plus d'unités. Le lancement de la gamme a su capitaliser sur le réseau officinal du laboratoire, son taux d'implantation et son image d'expertise dermatologique auprès des consommateurs. Cependant, le dynamisme d'*Eau Thermale Avène* sur ce segment est dépendant de sa nouvelle gamme. Effectivement, leur autre gamme anti-âge *DermAbsolu* (cible : peaux plus matures) est en perte de vitesse. Elle est en involution en valeur et en volume. Il faut noter que bien que la gamme *DermAbsolu* soit en nette involution elle se positionne tout de même au 4^e rang des gammes les plus vendues en pharmacie en 2023. *La Roche Posay* quant à lui est en nette évolution de 15,5% et évolue plus vite que le marché

(44). Son CA sur le segment anti-âge est proche du CA de son concurrent direct *Eau Thermale Avène*. Le Sérum Hyalu B5 est son produit héros, il évolue de 11,7% en valeur et pèse à lui seul plus qu'une gamme entière, par exemple plus que Nuxuriance Ultra de *Nuxe* (45). *La Roche Posay* capitalise sur son image d'expertise, son réseau d'implantation et s'empare de la tendance du marché des ingrédients actifs cosmétiques avec la déclinaison de nombreux sérum : Pure Vitamin C10, Retinol B3, Pure Niacinamide 10, Hyalu B5. Le laboratoire axe sa stratégie sur un créneau très différenciant en élargissant sa cible marketing.

L'acteur suivant, *Filorga*, détient 8,1% des PDM en valeur et est en involution de son CA de -4% (44). C'est le laboratoire qui contribue le moins à la croissance du marché. Son orientation, sa stratégie et son positionnement en font un acteur singulier du segment anti-âge en circuit officinal. La marque *Filorga* repose quasi exclusivement sur le segment anti-âge, la plupart de ses gammes sont des gammes anti-âge. Le laboratoire capitalise sur une diversification de gammes en fonction des besoins clients (éclat, anti-rides, anti-âge global, anti-âge premium, soin contour des yeux, unification du teint, nutrition...). *Filorga* capitalise également sur son image prémium avec sa gamme Global Repair et son concept autour de la médecine esthétique avec notamment NCEF-Reverse vendu sous format "shot" (code de médecine esthétique) avec un produit contenant 50 ingrédients actifs cosmétiques anti-âge. En 2021, le laboratoire lance sa gamme Skin Unify ciblant le besoin d'unification et illumination du teint ainsi que sa gamme Age Purify qui agit sur deux problématiques : les rides et les imperfections en ciblant un consommateur plus jeune. En 2022, *Filorga* lance Time Filler 5XP, cette gamme répond davantage aux codes des produits anti-âge vendus en pharmacie. La gamme est en évolution de son CA de 27,7% et constitue la gamme la plus vendue en officine chez *Filorga* (45).

Tableau 10 : Marché dermo-cosmétique sous segment anti-âge des gammes vendues en circuit officinal Français en CF de janvier 2023 à novembre 2023 - données en milliers (45).

Rang fonction du CA	Chiffre d'affaire (CA)	Evolution CA	PDM CA	Unités (Un)	Evolution Un	PDM Un
Marché général	182 976	8,5%	100%	5 116	5,8%	100%
Resveratrol lift	13 098	0,9%	7,2%	331	-1,7%	6,5%
Hyaluron Activ B3	11 964	388,9%	6,5%	357	387,8%	7,0%
Premier Cru	10 164	7,1%	5,6%	147	4,3%	2,9%
DermAbsolu	5 209	-10,2%	2,8%	133	-14,6%	2,6%
Merveillance	5 201	3,1%	2,8%	141	1,5%	2,8%

Lift						
Hyalu B5 sérum	4 681	11,7%	2,6%	125	5,4%	2,4%
Nuxuriance Ultra	4 556	-0,7%	2,5%	109	-5,4%	2,1%
Hyaluron filler+ ELAST	4 281	36,3%	2,3%	116	24,5%	2,3%
Hyaluron filler+3X EFF	3 901	13,6%	2,1%	141	12,2%	2,8%
Densitium 45+	3 460	25,4%	1,9%	97	19,9%	1,9%
Super Sérum 10	3 452	63,8%	1,9%	55	59,0%	1,1%
Crème Prodigieuse BOOST	3 338	9,4%	1,8%	133	12,6%	2,6%
Hyalu B5 gamme	3 113	10,7%	1,7%	102	4,7%	2,0%
Time filler 5XP	2 562	27,7%	1,4%	51	31,6%	1,0%

3.3 Analyse consommateur

3.3.1 Le comportement du consommateur en circuit officinal

Comme vu précédemment le circuit officinal reste le canal de distribution majoritaire de la dermo-cosmétique en France. C'est pourquoi il est essentiel de mesurer et de saisir le comportement des consommateurs en pharmacie pour pouvoir appréhender au mieux la perspective d'un lancement produit sur le marché. Au-delà des lancements de produits, il est capital d'assimiler les caractéristiques consommateur pour faire vivre les produits sur un marché très concurrentiel. Le but *in fine* est de susciter la rencontre continue entre un produit et un client dont on a compris les comportements, sources d'influence, préoccupations et exigences.

D'après l'étude shopper pharmacie réalisée en 2019 (95), on observe que 56% des clients de pharmacie font partie d'une tranche d'âge supérieure à 45 ans appartenant pour 61% à la classe sociale CSP -, la personne qui réalise l'achat est dans 69% des cas l'utilisateur final. Parmi les clients se rendant en pharmacie, 79% sont des visiteurs réguliers, 84% visitent une

pharmacie au moins une fois par mois, il est à noter que 65% d'entre eux font du nomadisme officinal. Les raisons majoritaires de choix d'une officine à une autre sont pour 27% la proximité, 19% le choix, 18% le prix pratiqué dans la pharmacie, 17% le conseil, 11% le parking et 8% autres raisons.

Concernant l'objet de la visite en pharmacie, en moyenne 41% des clients sont porteurs d'ordonnance et 35% ont prévu d'acheter autre chose or 46% ont effectivement acheté un produit hors ordonnance. L'achat additionnel n'est donc pas un détail puisque presque la moitié des visites se soldent par un achat hors ordonnance additionnel dont une marge de 11 points entre l'intention d'achat initial et l'achat effectif. Pour 53% des clients, l'intention d'achat dans une pharmacie reste portée sur la parapharmacie, 41% sur les ordonnances et 29% sur l'OTC et l'automédication. La demande en parapharmacie est pour 75% des cas formulée par une marque et un produit, seulement dans 25% des cas sous forme de besoins. 73% des clients achètent des produits hors ordonnance et c'est une tendance plus forte que les années précédentes qui s'explique par de multiples facteurs. Dans un cas sur trois le client ressort de la pharmacie avec des achats qui n'étaient pas prévus. Pour 49% d'entre eux, l'explication du déclenchement de l'achat supplémentaire est une impulsion et pour 21% il est dû à un conseil de l'équipe officinale.

Au niveau du parcours d'achat du consommateur, le temps moyen passé dans une pharmacie d'officine est de 8 minutes et 27 secondes, 70% des clients passent moins de 10 minutes dans la pharmacie, ce temps est en constante baisse par rapport aux années précédentes. Le temps passé dans la pharmacie est proportionnel à la surface de l'officine. Il est à noter que 81% des clients porteurs d'une ordonnance se rendent directement au comptoir alors que 87% des clients qui ont acheté de la parapharmacie circulent d'abord dans les rayons avant de se rendre au comptoir. Parmi ces rayons, le rayon beauté est celui qui induit le plus d'arrêts, il est souvent la vitrine et l'image de la pharmacie. Le fait de circuler dans les rayons et spécifiquement l'arrêt devant un rayon est capital puisque dans huit cas sur dix il se traduit par un achat.

3.3.2 Le profil du consommateur de dermo-cosmétique, ses préoccupations et attentes

Il est très intéressant pour un laboratoire de dresser le profil consommateur type de produit dermo-cosmétique pour identifier sa cible marketing. Le profil, bien que généraliste et souvent composé de traits volontairement forcés, est un excellent moyen de comprendre le marché en opposant le profil type à celui de son cœur de cible en tant que marque.

Le portrait ou profil type du consommateur de dermo-cosmétiques est le suivant : une femme de 35 à 45 ans ayant une ou plusieurs problématiques de peau spécifiques recherchant des conseils experts et des soins efficaces, sûrs, de qualité, exigeant une transparence et un engagement éthique quant au choix des ingrédients et aux valeurs véhiculées par la marque (94).

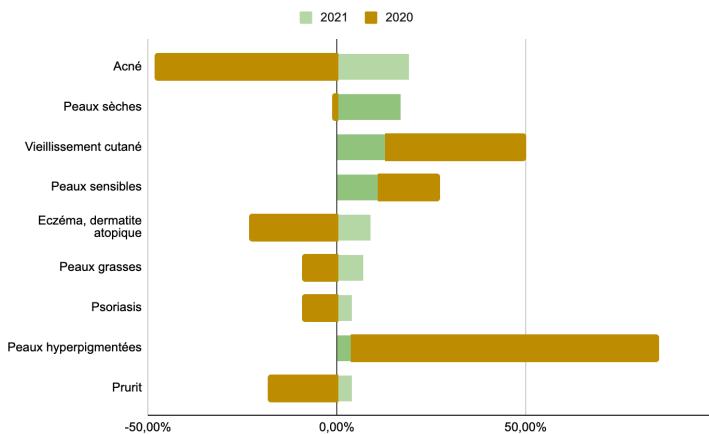


Figure 52 : Préoccupations et problèmes de peaux des consommateurs de dermo-cosmétiques (34).

Sur ce graphique sont présentées les principales problématiques de peau mise en avant par les consommateurs de dermo-cosmétiques. Il reprend le pourcentage que représente l'intérêt d'une problématique de peau donnée en 2021 (barre verte) et son évolution en pourcentage par rapport à l'année précédente (barre marron).

En 2021, l'acné reste la préoccupation numéro un à hauteur de 19% toutefois elle est en net déclin et subit par rapport à 2020 un recul de - 48% (pour partie expliquée en 2020 par le phénomène d'acné suite au port du masque pendant la crise sanitaire ce qui a porté l'acné parmi les préoccupations numéro un pendant la crise de covid 19).

Le vieillissement cutané est la troisième grande préoccupation des consommateurs de dermo-cosmétiques à hauteur de 13% et jouit d'une nette progression de 37% par rapport à l'année précédente. On observe que les grandes catégories de problèmes de peaux liées aux problématiques de l'âge sont les seules qui bénéficient d'un progrès positif par rapport à l'année précédente (barre verte plus foncée) : les peaux sensibles en progression de 16%, les peaux hyperpigmentées en progression à 81%. Par ailleurs, le recul le moins significatif est également une catégorie qui concerne les problématiques liées à l'âge : les peaux sèches subissent le recul le plus faible avec -1% par rapport à l'année précédente.

On observe donc une nette progression de l'intérêt que portent les consommateurs de dermo-cosmétique aux problématiques liées à l'âge parallèlement à une décote de l'ensemble des autres problématiques de peau. C'est donc les problématiques de l'anti-âge qui dynamisent les préoccupations sur le marché de la dermo-cosmétique actuellement.

Concernant les préoccupations des consommateurs de dermo-cosmétiques en matière de produits, ceux majoritairement mis en avant sont : (du plus cité au moins cité) (34).

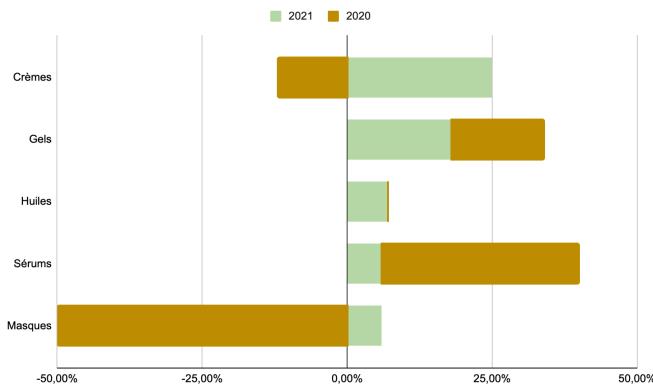


Figure 53 : Préoccupations galéniques des consommateurs de dermo-cosmétiques (34).

Sur ce graphique sont présentées les principales formes galéniques crèmes, gels, huiles, sérum et masques mis en avant par les consommateurs de dermo-cosmétiques. Il reprend le pourcentage que représente l'intérêt de chaque type de produit donné en 2021 (barre verte) et son évolution en pourcentage par rapport à l'année précédente (barre marron).

On observe que les crèmes restent la forme galénique préférée des consommateurs de dermo-cosmétiques à hauteur de 25% mais que c'est une présentation qui subit une involution de - 12% par rapport à l'année dernière. Une crème est une dispersion c'est-à-dire un système comprenant une phase dispersée au sein d'une phase dispersante. Ces deux phases ont la particularité de ne pas être miscibles entre elles. Dans le cas d'une crème, ces deux phases sont liquides, on appelle cette forme galénique une émulsion (dispersion d'un liquide dans un liquide), elle est formulée et stabilisée grâce à un ou plusieurs tensioactif(s). La crème reste challengée par des types de produits de plus en plus attractifs comme les gels, en progression de 16%, et les sérum qui concentrent la plus belle progression avec une évolution de 34%. Un gel et un sérum sont tous les deux des solutions. C'est-à-dire un mélange homogène de constituants (le soluté et le solvant) parfaitement miscibles entre eux. Un sérum est une solution colloïdale c'est-à-dire obtenue par dissolution de macromolécules dans l'eau, la viscosité d'un sérum sera fonction de la concentration en soluté. Un gel est une solution constituée de macromolécules qui gonflent en présence du solvant et forme un réseau qui emprisonne celui-ci. On observe par ailleurs que les masques sont en net recul à hauteur de -50%. L'intérêt des formes galéniques est en miroir des préoccupations en fonction des problématiques de peaux. En effet, les crèmes, huiles et sérum sont des formes galéniques très fréquemment retrouvées en cosmétique anti-âge alors que les produits sous forme de masques sont assez représentatifs de la catégorie acné.

Si l'on s'intéresse plus spécifiquement à quelles sont les exigences du consommateur type de dermo-cosmétiques on constate que ses priorités sont les suivantes (94):

➤ La santé

C'est une des exigences et aspiration fondamentale chez les consommateurs de dermo-cosmétiques. La recherche du bien-être et l'introduction du champ de la santé dans notre quotidien est une tendance qui ne cesse de croître depuis une dizaine d'années. De

surcroît la vision holistique de la santé a gagné une très large part de la représentation collective. Le cloisonnement et la vision biologiquement centrée ne sont plus une constante chez les consommateurs. Plus particulièrement pour ce qui nous intéresse dans ce travail, la dermo-cosmétique est vue comme la solution se rapprochant le plus des préoccupations de la santé dans le domaine des cosmétiques et elle capitalise sur cette position singulière. Par ailleurs, les consommateurs sont de plus en plus exigeants et quêteurs de conseils d'experts scientifiques dans le domaine. De nombreuses marques entreprennent des campagnes de communication multifocales sur l'éducation et la vulgarisation scientifique des problématiques de peau et des ingrédients actifs cosmétiques. La dermo-cosmétique n'est plus simplement un produit mais elle tend à être une expérience client.

➤ La sécurité

Cette notion fait partie des aspirations importantes pour les consommateurs qui exigent des produits plus sûrs, mieux tolérés et dont l'innocuité a été scientifiquement démontrée. Par ailleurs, on constate une défiance des consommateurs envers la chimie blanche et certains ingrédients dont l'origine est synthétique ou dit "controversés" comme les PEG, les parabènes. Toutes ces notions font référence dans l'esprit du consommateur à un manque de sécurité du produit. De nombreuses applications de consommateurs ont vu et voient encore le jour pour décrypter de façon spécifique ou non des listes d'ingrédients. Les éléments très souvent mis en avant sont le degré de dangerosité supposée de l'ingrédient. Par ailleurs, nous pouvons constater une exigence de transparence de la part des marques quant à leurs engagements et valeurs mais également quant à l'élaboration et la composition qualitative de leur formule.

➤ L'efficacité

C'est un autre souhait des consommateurs qui voient dans ces produits une réponse légitime, étudiée, efficace et basée sur une expertise médicale dans la formulation des soins. Les consommateurs sont de plus en plus exigeants quant à la valeur de la preuve scientifique du produit (tests indépendants, à grande échelle, non biaisée par la marque...).

➤ La naturalité et éco-responsabilité

Ces deux notions constituent des axes et défis majeurs pour les marques de dermo-cosmétiques poussés par l'exigence de plus en plus vigoureuse des consommateurs (boycott de certains produits ou marques, dénonciations d'agissements non éthiques de la part de certaines marques, relais de certains paradoxes ..).

➤ L'innovation

C'est une notion également importante pour les consommateurs de dermo-cosmétiques et plus particulièrement en anti-âge. L'innovation fait partie des grands intemporels des exigences clients dans les produits cosmétiques qui doivent apporter une plus value à ce qui existe déjà sur le marché.

3.3.3 Le consommateur de dermo-cosmétiques anti-âge

a) Le profil type du consommateur anti-âge

En France, le profil type du consommateur de dermo-cosmétiques anti-âge est une femme de 54 ans. Près de quatre clientes du circuit sur dix ont entre 60 et 79 ans (35). Par ailleurs, 42% des acheteuses anti-âge en parapharmacie et pharmacie font partie de la catégorie socio-professionnelle des inactifs, 33% de la classe des CSP+ et 25% de la classe des CSP- (35). Ce sont pour la majorité d'entre elles (34%) des consommatrices qui habitent dans des villes de taille moyenne, vivant en couple avec ou sans enfant dans 65% des cas. Elles sont 75% à affirmer qu'elles sont fidèles à leur marque de produits de soin anti-âge achetés en parapharmacie ou pharmacie. Elles sont particulièrement en demande de soins de qualité, dont l'efficacité a été scientifiquement prouvée et qui répondent aux critères de sensorialité et de naturalité.

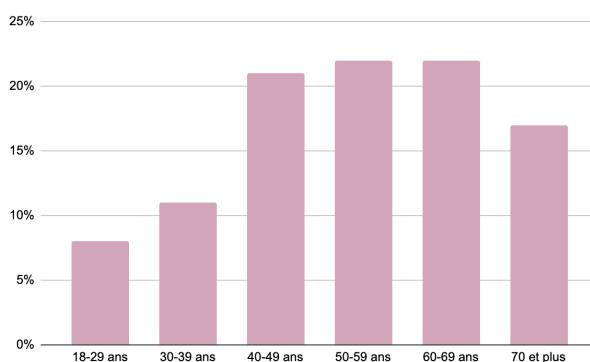


Figure 54 : Profil du consommateur anti-âge en fonction de son âge (circuit parapharmacie et pharmacie) (35).

Les consommatrices anti-âge répondent à la règle de 3. Elles sont fidèles à trois marques, achètent en moyenne trois types de produits différents et fréquentent en moyenne deux circuits de distribution de plus que la pharmacie d'officine (trois canaux de distribution différents) (35).

Les circuits de distribution parapharmacie et pharmacie sont plébiscités par ces consommatrices de produits anti-âge. Les raisons majoritaires du choix de ces circuits sont :

- “J'ai confiance dans ces produits anti-âge vendus dans ces circuits de distribution” pour 38% d'entre elles.
- “C'est un circuit que j'ai l'habitude de fréquenter pour 35% d'entre elles.
- “Le budget est raisonnable/ me convient” pour 28% d'entre elles, chiffre à relativiser car 63% des consommatrices estiment que le prix est le frein majoritaire à l'achat de soins du visage anti-âge en parapharmacie et pharmacie.
- “Ces produits sont plus sûrs à utiliser” pour 28% d'entre elles.
- “J'ai confiance dans les conseils du pharmacien” pour 26% d'entre elles.

Le nombre de produits anti-âge achetés par les Françaises en 2023 est en croissance :

Tableau 11 : Nombre moyen de types de soins anti-âge achetés en fonction de l'âge des consommatrices (35).

	Française de 18 à 79 ans	18-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	60-79 ans
A acheté des produits anti-âge en 2023	53%	18%	35%	57%	68%	70,5%

D'après l'étude d'Arcane Research en 2023, 53% des Françaises ont acheté un produit anti-âge en parapharmacie et pharmacie. Ce chiffre est en augmentation de deux points relativement à l'étude Arcane de 2020. Ce qui témoigne de l'importance du marché et des enjeux associés pour les laboratoires cosmétiques.

Le cœur de cible marketing anti-âge conventionnel, les femmes de 40 à 59 ans, ont pour 62,5% d'entre elles acheté un produit cosmétique anti-âge en parapharmacie et pharmacie en 2023. Les femmes de 60 à 79 ans restent un cœur de cible marketing non négligeable sur le marché et représentent le groupe de Françaises ayant le plus acheté de produits anti-âge à hauteur de 70,5% en 2023.

La stratégie actuelle de nombreux laboratoires dermo-cosmétiques anti-âge est d'élargir leur portefeuille clientèle et ne plus se cantonner à un besoin de peau en fonction de l'âge. En effet, on observe un élargissement des cibles dans les lancements marketing des nouvelles gammes anti-âge. Cette stratégie est le reflet et l'adaptation du marché aux comportements et demandes consommateurs.

En 2023, on observe un marché anti-âge de plus en plus opportuniste et élastique qui ne cible plus l'état de la peau d'une consommatrice liée à son âge mais plutôt son besoin et surtout un ingrédient actif cosmétique star. On constate effectivement un lissage et une harmonisation dans l'achat du type de produit anti-âge pour les catégories des 40 à 79 ans. Par exemple, elles sont 27% des 40-49 ans à acheter un soin anti-rides en 2023 et 33% des 50-59 ans, 32% des 60-69 ans et 29% des 70-79 ans. À l'exception des produits pour le relâchement cutané, qui concernent toujours significativement les 60 ans et plus, tous les autres produits spécifiques pour un signe du vieillissement cutané (contour de l'œil, lissant, anti-taches, éclat du teint...) sont achetés de façon quasi égale chez les 40-79 ans soit l'âge de la consommatrice. Un décrochage net s'observe pour tous les types de produits anti-âge chez les moins de 40 ans comparativement aux 40-79 ans. Le marché anti-âge en circuit pharmaceutique n'est donc plus segmenté en fonction de l'âge comme ce fut le cas pendant de nombreuses années.

b) Les préoccupations en fonction des besoins du consommateur anti-âge

Plus de neuf Françaises sur dix déclarent rencontrer des problèmes de peau liés à l'âge et 47% d'entre elles stipulent une gêne occasionnée. Pour les 50-79 ans, 96% d'entre elles déclarent rencontrer des problèmes de peau liés au vieillissement cutané (35). Leurs préoccupations principales en termes de besoins sont les rides, la perte de fermeté et d'élasticité de la peau, la perte de volume, les poches et cernes, le manque de vitalité, les taches pigmentaires, la peau sèche, l'éclat du teint et les paupières tombantes. Plus précisément, la figure ci-dessous reprend la fréquence des besoins mis en avant par les consommatrices de dermo-cosmétiques anti-âge.

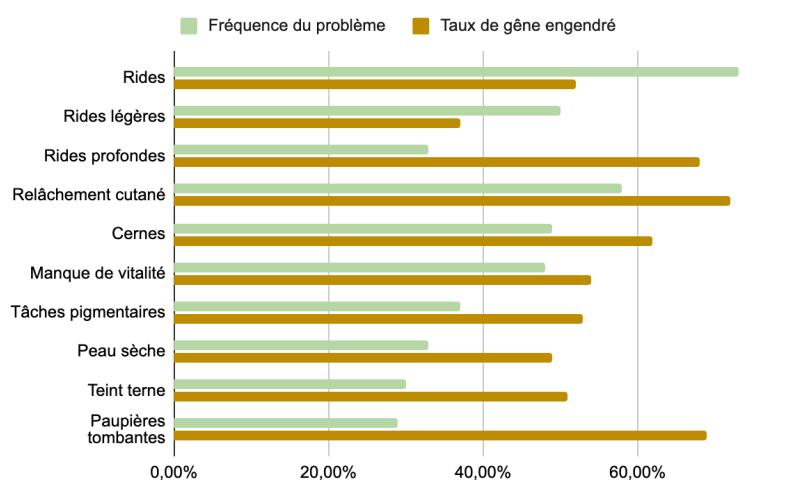


Figure 55 : Préoccupations des consommatrices de dermo-cosmétiques anti-âge et le taux de gêne associé (35).

Le sujet des rides revient pour 73% des consommatrices, c'est le besoin majoritaire qui engendre une gêne dans 52% des cas. Parmi la préoccupation liée aux rides on distingue les rides légères qui concernent 50% des consommatrices mais n'engendrent que 37% de gêne comparativement aux rides profondes/marquées qui induisent 68% de gêne.

Concernant la localisation des rides, elles se situent pour 76% des consommatrices (18-79 ans) au niveau du contour des yeux, 57% au niveau du contour des lèvres, 47% au niveau du front et 30% au niveau du cou. Les rides du front sont davantage citées par les jeunes et les quadragénaires (56%) tandis que les rides autour des yeux sont principalement citées par les quadragénaires (85%) et les quinquagénaires (78%). Enfin, les sexagénaires déclarent plutôt les rides autour des lèvres (72%) et dans le cou (40%) (35).

Le sujet du relâchement cutané/manque de fermeté arrive en deuxième position des préoccupations, c'est le problème engageant le plus de gêne : 72% des cas. Viennent ensuite les cernes pour 49% des consommatrices suscitant également un fort taux de gêne à hauteur

de 62%. La fatigue et le manque de vitalité de la peau sont également cités pour 48% des consommatrices. On constate que les taches pigmentaires et le teint terne ne sont cités que pour trois consommatrices sur dix mais occasionnent une gêne importante pour cinq consommatrices sur dix. Enfin, les paupières tombantes sont peu mentionnées, chez 29% de consommatrices, cependant elles représentent l'un des plus forts taux de gêne avoisinant sept consommatrices sur dix (35).

Par ailleurs, les consommatrices d'anti-âge ont de l'intérêt pour les traitements bio et les formules naturelles dont les ingrédients actifs cosmétiques sont dits "physiologiques". Les consommateurs de produits anti-âge s'inscrivent dans un comportement continu dans le temps, c'est pourquoi cette notion de produits naturels est accentuée et jugée meilleure pour la peau sur le long terme (34).

Au-delà des préoccupations des symptômes du vieillissement cutané déjà installés, la prévention est un point important et en nette évolution chez les consommateurs. En effet, la protection quotidienne pour contrer et limiter les effets du soleil est un sujet de plus en plus mis en avant par les professionnels et les consommateurs. Par ailleurs, les sujets liés au dérèglement climatique et leurs effets sur la peau ainsi que la pollution atmosphérique et numérique sont de plus en plus significatifs dans les préoccupations des consommateurs.

c) Les préoccupations en fonction de la forme galénique du consommateur anti-âge (34,35)

Les formes galéniques préférées des consommateurs anti-âge sont les crèmes. Selon l'étude Arcane Research, 75% des Françaises ont acheté une crème de jour anti-âge en parapharmacie/pharmacie en 2023 contre 54% de crème de nuit. Par ailleurs, si l'on regarde par catégorie d'âge, on observe que les crèmes de jour sont majoritairement achetées par la tranche d'âge des 60 ans et plus, alors que celles de nuit sont achetées dans la même proportion qu'importe l'âge.

Les attributs déterminants des crèmes sont la texture, la première impression que laisse la crème sur la peau. Les textures légères et veloutées, avec un nouvel intérêt pour les gels crèmes, sont privilégiées. Les deux autres attributs déterminants pour le choix d'une crème sont sa capacité d'absorption sans effet collant et sa mention sans parfum.

Les produits contour des yeux sont en 3^e position des produits anti-âge les plus achetés en 2023. En effet, 42% des Françaises ont acheté ce type de produit en 2023. L'achat est plutôt présent chez les quadragénaires et quinquagénaires ce qui recoupe l'information sur les mentions de localisation des rides en fonction de l'âge vu précédemment. Il est à noter que les trentenaires et les sexagénaires achètent ce type de produit dans la même proportion.

Par ailleurs, les sérum sont des produits très appréciés des consommateurs. Selon l'étude Arcane Research, 37% des Françaises ont acheté un sérum anti-âge en parapharmacie/pharmacie en 2023. C'est un produit très apprécié des catégories 30-39 ans et

40-49 ans qui pour 44,5 % d'entre elles ont acheté un sérum en parapharmacie/pharmacie. C'est un produit un peu moins consommé chez les 60 ans et plus qui portent leur achat principalement sur les crèmes de jour et de nuit.

Les sérum sont souvent associés dans leurs esprits au produit le plus concentré en ingrédient actif cosmétique dans leur routine de soin. Les attributs déterminants sont leur facilité d'application, notamment la rapidité avec laquelle il pénètre dans la peau et sa texture qui est plus appréciée lorsqu'elle est non grasse. Par ailleurs, l'odeur et le rapport qualité prix sont les deux autres attributs déterminants dans le choix d'un sérum.

d) Les préoccupations en fonction des ingrédients du consommateur anti-âge (34,35)

En 2023 et pour 2/3 des consommatrices, la composition des soins anti-âge à base d'ingrédients actifs reconnus pour leur efficacité contre le vieillissement cutané, demeure le driver d'achat le plus décisif. La naturalité et la haute concentration en ingrédients actifs ainsi qu'une liste d'ingrédients courte sont des critères importants pour la moitié des consommatrices.

Les ingrédients dits "naturels" ou "physiologiques" sont priorisés chez les consommateurs de produits anti-âge. Les ingrédients suscitant le plus d'intérêts sont :

- Les vitamines : parmi lesquelles la vitamine A qui est très appréciée des consommateurs et assimilée dans leur esprit à la capacité d'agir sur la fermeté de la peau. Les vitamines B3 et B5 sont également très appréciées et souvent citées comme ayant des propriétés de lutte contre le vieillissement cutané précoce.
- L'acide hyaluronique : c'est l'ingrédient cosmétique phare par excellence en anti-âge. Il reste une référence et un gage d'efficacité dans l'esprit des consommateurs.
- Le collagène : c'est également un ingrédient actif de référence qui est par ailleurs souvent consommé également en complément alimentaire. Il est souvent associé à l'élasticité dans l'esprit des consommateurs.

e) Les principaux critères d'achat des soins dermo-cosmétiques anti-âge

Les trois principaux critères d'achats sont pour 71% les bénéfices peau ciblés, pour 65% des actifs anti-âge reconnus et pour 63% la recherche d'une sensorialité (35).

Parmi les effets bénéfiques ciblés, l'efficacité longue durée, l'apport d'élasticité et de tonicité ainsi que la prise en charge globale de tous les signes du vieillissement cutané sont les trois critères les plus importants et déterminants dans l'acte d'achat pour sept acheteurs sur dix.

Par ailleurs, les effets de régénération de la peau, de ralentissement du processus de vieillissement cutané et de rendre les rides moins visibles représentent chez 67,7% des acheteurs un élément déterminant dans leur achat.

Parmi les effets dermatologiques, l'hydratation, la spécialisation du soin dans le type de peau et le fait que le soin nourrit la peau sont les trois éléments les plus déterminants dans les achats de plus des ¾ des acheteuses (96).

Par ailleurs, plus de six consommatrices sur dix de soins anti-âge considèrent que la démonstration de la preuve par le biais d'études scientifiques de la tolérance (y compris sur les peaux sensibles) de l'efficacité de la formule sont des éléments déterminants lors de leurs achats.

Il est important de noter également que les mentions suivantes influencent les achats des consommatrices anti-âge. À titre d'exemple la mention :

- “sans ingrédients controversés” est déterminante dans l’acte d’achat pour les ¾ des consommatrices.
- “testé sous contrôle dermatologique-ophtalmologique” est déterminant pour les ½ des consommatrices (35).

3.4 Orientation et tendances émergentes sur le marché

3.4.1 Neurocosmétique

Les ingrédients actifs neurocosmétiques visent à améliorer les interactions entre la peau et le système nerveux. Les produits neurocosmétiques manifestent leur activité sur le système nerveux cutané en influençant les neuromédiateurs de la peau à travers différents mécanismes d'action. Ce sont des produits qui ne sont pas exclusivement réservés au marché anti-âge cependant ce marché reste un élément moteur dans le développement de ces ingrédients actifs cosmétiques. Dans le cadre de produits anti-âge, ils ont en majorité des cas pour cible les voies du stress corrélées au vieillissement cutané ainsi que des propriétés neuro-relaxantes (97).

Dans son rôle d'organe récepteur sensoriel, la peau produit des stimuli qui, par l'intermédiaire de médiateurs (synthétisés par les terminaisons de fibres nerveuses, les cellules cutanées et le système immunitaire), sont transmis au système nerveux et de même elle reçoit des informations provenant du système nerveux. Cette connexion entre peau et système nerveux induit la réponse du système neuro-immunitaire-cutané-endocrinien (NICE). Ainsi, la recherche d'ingrédients actifs neurocosmétiques s'est originellement portée sur la synthèse d'ingrédients ayant des analogies structurelles avec des neuromédiateurs endogènes (97).

Les principaux, mais non exclusifs, ingrédients actifs neurocosmétiques anti-âge ciblent :

a) Le stress cutané via le rôle du cortisol

Le stress est la réponse physiologique à des facteurs qui perturbent l'homéostasie. Dans le cadre d'une exposition chronique au stress, les cellules cutanées n'arrêtent pas la production de cortisol, ce qui produit une inflammation prolongée. La libération du cortisol est médiée par le cerveau via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Un taux élevé de cortisol :

- Augmente le taux sérique de sucre ce qui favorise le processus de glycation des protéines (collagène, élastine) impliqué dans le vieillissement cutané précoce.
- Augmente la dégradation des protéines dermiques due à l'effet catabolique du cortisol.
- Favorise la sécheresse cutanée, la diminution des propriétés fonctionnelles de barrière cutanée, l'apparition de rides, amincissement cutané et la perte d'élasticité.

Nous pouvons citer comme exemple d'ingrédient actif neurocosmétique les molécules inhibitrices réversibles de l'enzyme 11 β -HSD1, enzyme qui convertit la cortisone inactive en cortisol biologiquement actif (97).

b) Les neuro-relaxants comme les β -endorphines

Les β -endorphines opioïdes sont des peptides neurotransmetteurs produits au niveau du système nerveux central qui induisent une analgésie. Ils sont également liés aux récepteurs des cellules du système immunitaire, impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire. Les récepteurs β -endorphines sont exprimés dans les cellules cutanées. Dans les kératinocytes, il a été mis en évidence la présence d'un système récepteur β -endorphine/ μ -opiacé impliqué dans la différenciation des kératinocytes, dans le processus de cicatrisation et de migration cellulaire.

Parmi les ingrédients actifs neurocosmétiques, nous pouvons citer les molécules impliquées dans la libération contrôlée de phyto-endorphines (Happybelle-PE[®] de *Mibelle biochemistry*), dans la stimulation de production des β -endorphines (Happy Skin[®] de *Provital*) et dans la prolongation de la durée de vie des enképhalines en ciblant les enképhalinases (Nirvanesque[®] de *Nuxe*).

c) Les réponses inflammatoires liées au stress cutané

L'exposition prolongée au stress affecte le facteur de transcription NF- κ B (facteur nucléaire kappa-light-chain-enhancer des cellules B activées) dans les kératinocytes cutanés, augmente les cytokines, les chimiokines et les synthases d'oxyde nitrique inducibles (iNOS), favorise l'inflammation cellulaire, la rougeur, la déshydratation cutanée et le teint terne.

Nous pouvons citer comme exemple d'ingrédient actif neurocosmétique les molécules inhibitrices de la libération de cytokines et du mouvement du facteur de transcription NF- κ B vers le noyau qui permet de concourir à la réduction de l'inflammation cutanée (Agascalm[®] de *Provital*) (97).

d) La neurodégénérescence et la communication cellulaire

Dans ce processus, le rôle d'un peptide neurotoxique, la bêta-amyloïde (A β), impliqué dans la formation de plaques séniles à la surface des terminaisons nerveuses a été mis en évidence. Le processus de vieillissement et le stress oxydatif conduisent à un déséquilibre entre peptide neurotoxique A β et neuroprotecteur sAPP α , dans lequel la neurotoxine devient dominante, renforçant le neuro-vieillissement qui lui-même favorise le fibro-vieillissement. Il a été démontré que le vieillissement des neurones influence la communication entre les nerfs et les fibroblastes ce qui induit une diminution de l'activité des fibroblastes et de la qualité du collagène et de l'élastine.

Nous pouvons citer comme exemple d'ingrédient actif neurocosmétique Neuroguard[®] de CODIF qui cible le vieillissement des terminaisons nerveuses en stimulant le neuroprotecteur sAPP α ou Glistin[®] de Biosil Technologies qui favorise la bonne communication cellulaire.

Les neurocosmétiques sont des produits "limites". Ils induisent une évaluation au cas par cas des caractéristiques du produit : voie d'administration, fréquence et site d'application, concentration, absorption, degré de pénétration afin de qualifier le produit et d'y appliquer les contraintes réglementaires dont il relève.

3.4.2 Microbiome de l'âge

La compréhension du microbiome cutané permet d'appréhender les enjeux du vieillissement cutané et l'extension des connaissances cutanées. Parallèlement au développement du séquençage du microbiome, la bio-informatique permet de compiler un très grand nombre, des milliards, de données biologiques. Ouvrant la porte non seulement à l'amélioration de la compréhension du rôle du microbiote dans le vieillissement cutané mais également au développement de soins personnalisés en fonction du séquençage de l'ADN et du microbiome de chaque individu. Cette signature macrobiotique est une véritable carte d'identité individuelle, une partie de cette signature est innée, présente dès notre naissance, et l'autre partie est façonnée par nos comportements et le monde extérieur.

Le microbiote (*ensemble de micro-organismes présents dans un environnement défini* (98)) cutané permet une protection face aux agressions extérieures, un contrôle des équilibres internes (synthèse d'anti-oxydants, système immunitaire, inflammation, processus de cicatrisation) ainsi qu'un rôle dans la bonne communication cellulaire. Maîtriser la composition et l'altérité de ce microbiome permettrait de prévenir certains désordres cutanés liés à l'âge.

On observe une augmentation de l'usage de prébiotiques (*substrats ajoutés à un produit cosmétique pour être utilisés par le microbiome de l'hôte, avec un bénéfice cosmétique prévu pour l'hôte* (98)) et de post-biotiques (*ingrédients inanimés d'origine microbienne ajoutés à un produit cosmétique en vue d'un bénéfice cosmétique* (98)) par voie topique.

Les probiotiques, eux, se distinguent des deux catégories de micro-organismes ci-dessus. Ce sont des micro-organismes viables, actifs ou dormants, ajoutés à un produit cosmétique et destinés à apporter un bénéfice cosmétique à l'hôte sur le site d'application, soit directement, soit par le biais d'un effet sur le microbiome de l'hôte, lorsqu'ils sont utilisés en quantités adéquates (98). Les micro-organismes dits actifs sont en croissance contrairement aux micro-organismes dits dormants qui eux ne se développent pas mais conservent leur activité métabolique.

Dès 2018 au niveau Européen, au sein du groupe de travail sur les produits "frontières", s'est engagée une réflexion réglementaire sur l'utilisation de probiotiques, micro-organismes vivants ainsi que sur les allégations cosmétiques sur le microbiome cutané.

Au regard de la définition d'un ingrédient probiotique proposée par l'ICCR (International Cooperation on Cosmetics Regulation) en 2022, deux questions fondamentales se posent : Les ingrédients cosmétiques probiotiques, micro-organismes vivants, entrent-ils dans le cadre de la réglementation cosmétique européenne n°1223/2009 ? Peut-on considérer que les produits revendiquant une action sur le microbiome cutané ont une fonction cosmétique et entrent donc dans la catégorie des produits cosmétiques ?

Concernant la première question, sur l'utilisation même d'organismes vivants en cosmétique, il est à noter que le règlement cosmétique européen n°1223/2009 ne l'interdit pas. Son utilisation est donc légale. Cependant le règlement cosmétique européen exige l'innocuité et la stabilité des produits cosmétiques. Il est donc important de distinguer les micro-organismes non désirés des micro-organismes à visée active cosmétique. En effet, les formules cosmétiques contenant ces derniers devront faire la preuve de leur sûreté et stabilité dans le temps. En pratique, l'utilisation des probiotiques dits dormants est la priorité parmi les ingrédients actifs cosmétiques (99).

Pour synthétiser des probiotiques dormants on isole une souche mère de bactérie (qui peut provenir de différentes sources comme les eaux thermales) puis elle subit un processus de fermentation suite auquel on obtient un bouillon de micro-organismes. Ce bouillon est alors soumis à des stress pour qu'il s'enrichisse en molécules actives. Les souches sont finalement désactivées et stabilisées afin de les rendre dormantes. On obtient alors un substrat riche en ferment probiotiques.

Concernant la seconde question, pour établir si l'action sur le microbiome cutané est une fonction cosmétique, il faut se référer à la définition d'un produit cosmétique. Un cosmétique a pour fonctions de : *nettoyer, parfumer, modifier l'aspect, protéger, maintenir en bon état les parties superficielles du corps humain, ou corriger les odeurs corporelles*. Là encore, actuellement la définition d'un cosmétique ne permet pas d'exclure que l'action sur le microbiome est une fonction d'un cosmétique. En effet, le microbiome est un constituant de la peau, en superficie du corps humain, le but en agissant sur celui-ci est d'obtenir un bénéfice cosmétique (dans le sens où sa finalité est bien cosmétique). De plus, certains cosmétiques comme les déodorants ont déjà ce mode d'action (99).

L'utilisation et le développement de produits cosmétiques ayant comme ingrédient cosmétique actif des probiotiques est une tendance qui s'installe. Cette tendance prend

racine sur la demande croissante des consommateurs de produits naturels, spécialisés et multifonctionnels (capables d'être actifs sur différentes problématiques de peau).

Les perspectives de marché des produits cosmétiques probiotiques devraient passer de 15,53 milliards de dollars en 2023 à 20,50 milliards de dollars d'ici 2028, à un taux de croissance annuel composé (taux moyen de croissance des revenus, des ventes ou des investissements au fil du temps) de 5,71% au cours de la période 2023-2028 (36).

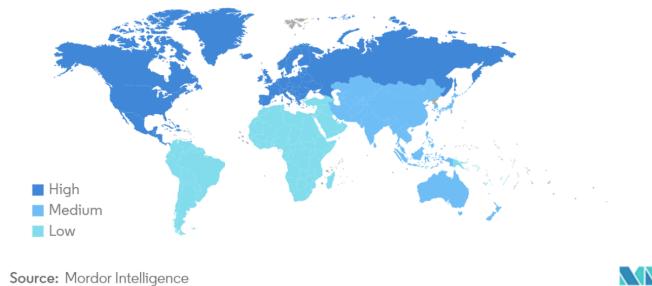


Figure 56 : Taille des marchés internationaux des produits cosmétiques probiotiques (36).

Parmi les produits concernés par cette nouvelle tendance nous citerons : les produits de la marque *Gallinée* qui axe tout son concept de marque sur le microbiome, la gamme *Lipikar* de *La Roche Posay* et la gamme *Xeracalm d'Eau Thermale Avène* qui exploitent la composition de leur eau thermale pour isoler des extraits, respectivement *l'aqua posae filiformis* et *aquaphilus dolomiae*, et développer à partir de ces extraits des ingrédients actifs pré et post biotiques cosmétiques.

3.4.3 Pollution, changement climatique : prévention des signes de l'âge

Les problématiques climatiques sont des sujets actuels qui concernent et préoccupent les individus et par conséquent les consommateurs. Parmi ces sujets, l'augmentation de la pollution et le réchauffement climatique impactent nos comportements et notre peau.

Il semblerait que le changement climatique impacte notre sommeil, accroît notre vulnérabilité à certaines pathologies et pourrait avoir de nombreuses répercussions sur des perturbations hormonales chez les femmes. Le réchauffement des températures avec des épisodes de chaleur plus précoces, plus fréquents et dont l'intensité est plus élevée induit des modifications notamment des déshydratations cutanées.

Les différentes variations environnementales, changement climatique et l'augmentation de la pollution peuvent entraîner des altérations de l'écosystème cutané mais également influencer nos comportements. De ce fait, certains professionnels de santé s'inquiètent notamment de notre comportement vis-à-vis du soleil et de ses conséquences sur l'augmentation de l'incidence de cancers cutanés au long terme.

Dans ce contexte d'intérêt croissant des consommateurs sur les sujets de changement climatique et de peau, de nombreux laboratoires cosmétiques développent des gammes anti-âge spécifiques à la prévention des risques liés à une exposition aux polluants ainsi que

des gammes spécifiques boucliers contre les affections cutanées liées aux changements climatiques. Par ailleurs, les laboratoires cosmétiques développent des contenus et un discours scientifique éducatif quant à la protection solaire au quotidien en mesure de prévention des signes liés à l'âge. Le marché des produits solaires cosmétiques est un marché à part entière qui pèse très lourd pour de nombreux laboratoires. La perspective d'une utilisation non plus saisonnière mais quotidienne induit à la fois une opportunité de marché mais également un défi de production importante et continue toute l'année.

Le lien entre problématiques climatiques et désordres cutanés représente donc une opportunité de marché pour les laboratoires cosmétiques et notamment les laboratoires dits dermo-cosmétiques vendus via les canaux pharmaceutiques. Le potentiel de consommateur est très large, en anti-âge par exemple il représente l'ensemble des consommatrices et touche également les plus jeunes dans des discours toujours plus appuyés sur la prévention du vieillissement cutané.

3.4.4 Smart diagnostics et personnalisation du soin cosmétique : extension du concept à l'anti-âge

De plus en plus de laboratoires cosmétiques tirent parti de la nouvelle tendance des smart diagnostics et proposent des diagnostics de peau en ligne. Ces smart diagnostics ou diagnostics de peau proposent le plus généralement aux consommateurs d'établir une carte d'identité de leur peau en la définissant dans des catégories de peaux pour pouvoir proposer un diagnostic et une solution de produits adaptés. Cette tendance répond à plusieurs demandes consommateurs : l'expertise scientifique, le conseil, la personnalisation du soin, l'expérience client au-delà d'un produit. En proposant en ligne ce type de diagnostic de peau, les marques de dermo-cosmétiques permettent d'établir un lien singulier avec leurs consommateurs. Elles bénéficient d'une image d'expert et ce type de stratégie leur permet de stimuler et de renforcer les ventes en proposant des routines spécialisées pour le consommateur lui faisant miroiter l'illusion d'un produit 100% personnalisé. La question du traitement et archivage des données, dont les consommateurs consentent, reste très opaque, cependant cela reste une base de données importante pour la marque quant au ciblage consommateur type.

Par ailleurs, certaines marques proposent des diagnostics de peau directement dans leur point de vente avec une prise de rendez-vous pour établir un diagnostic précis des problématiques et besoins de peau pour proposer par la suite une routine de soin personnalisée, réalisée sur le point de vente en adaptant les châssis de formules.

Cette tendance au soin personnalisé reposant sur un diagnostic de plus en plus scientifique (indicateurs scientifiques se rapprochant des tests réalisés en laboratoire) étant encadré par un conseil d'expert ne peut être qu'une importante opportunité pour les laboratoires cosmétiques et notamment de cosmétiques anti-âge. De ce fait, l'expérience client qui est un point très important pour les consommatrices anti-âge (*l'expérience client fait plus écho dans le cadre de l'anti-âge que dans le cadre de la peau sèche par exemple, cependant c'est un concept qui peut s'étendre à plusieurs marchés comme les peaux à tendance atopiques ou*

acnéiques) et l'accompagnement dans le choix du bon produit anti-âge adapté à la peau de la consommatrice est un facteur indéniable d'opportunité marché. Certaines marques de dermo-cosmétiques développent dans les gros points de ventes pharmaceutiques des lieux dédiés aux diagnostics de peau, réalisés par des conseillères de marque. On peut s'attendre à ce que ces événements sporadiques se multiplient voire se développent de façon permanente dans les pharmacies. Nous pouvons citer comme exemple la marque *ABBI* qui propose via un concept breveté, des soins visage "sur mesure" suite à un diagnostic de peau effectué via *Scan MySkin*, une intelligence artificielle. Le diagnostic de peau prend en considération : l'âge, via un selfie la technologie de l'intelligence artificielle analyse 20 zones du visage et détecte les besoins en hydratation, sensibilité, éclat, taches, imperfections, rides, grain de peau et brillance. La marque déclare que le diagnostic est conforme à 97% à celui d'un dermatologue (*étude comparative avec une équipe de dermatologues de l'hôpital la Salpêtrière*) (100). L'un des deux inventeurs du concept de cette intelligence artificielle, Frédéric Ifergan, explique avoir "*fait tourner l'application pendant trois ans sur environ 200.000 photos pour enrichir l'algorithme. Nous avons réalisé des tests cliniques et ils révèlent que dans 97 % des cas, notre application donne les mêmes résultats qu'un test clinique*" (101). Une fois le diagnostic de peau réalisé par l'intelligence artificielle, *ABBI* communique les résultats après l'enregistrement de l'adresse e-mail du client. Une analyse synthétique des besoins du client est alors partagée par la marque qui "vous recommande de vous concentrer sur ces problématiques" et vous "prescrit un soin "sur mesure" basé sur les besoins spécifiques de la peau". Quelques heures après le diagnostic de peau, le client reçoit par mail un lien qui le redirige sur une page web où il peut consulter son diagnostic de peau et la routine proposée par *ABBI*. La routine repose sur un rituel beauté :

- "Nettoyer" : avec un produit commercialisé par la marque,
- "Traiter" : grâce à la crème "sur mesure" générée par le diagnostic de peau, qui propose le même concept que les produits de son autre portefeuille de gamme : le DIY pour do it yourself. Le principe ? Une base au choix (matifiante, fondante, légère, onctueuse) et des "concentrés d'actifs" proposés en fonction des besoins détectés par l'intelligence artificielle (il existe 10 concentrés d'actifs possibles). Résultat ? "*40 000 combinaisons de formules*" (101). La marque a développé des châssis de formule pour les "bases" et propose au client de réaliser un mélange extemporané de "3 à 9 gouttes du concentré d'actifs n°X sur 2 pressions de la base crème active sélectionnée". Ceci est la nouvelle définition du "sur-mesure" proposée par les marques cosmétiques: le mélange d'une base commune à tous et d'une solution d'ingrédients actifs cosmétiques commune à tous les clients ayant comme point commun un des dix besoins de peau. Le terme "sur mesure" est alors plus employé à des fins marketing que scientifique.
- "Compléter" : avec un sérum commercialisé par la marque.

3.4.5 Cosmétiques ciblés des peaux ménopausées

De plus en plus de laboratoires cosmétiques proposent, dans le sillon de la tendance des produits spécialisés, des produits anti-âge dédiés aux peaux ménopausées. Cet état biologique de changements hormonaux induit des modifications cutanées comme vu précédemment dans ce travail, mais elle représente également une période vécue par les femmes. De plus en plus de laboratoires, dans le sens de la libération, de l'accompagnement d'experts et de l'information développent et mettent l'accent sur des événements d'échange entre femmes sur ces sujets.

Ces gammes spécifiques peaux ménopausées sont donc souvent développées dans un souci de réponse de la demande des consommatrices sur des solutions cosmétiques adaptées et d'information et de vulgarisation scientifique sur ce que représente la ménopause. Nous pouvons citer comme exemple la gamme Néovadiol® du laboratoire *Vichy* (produits : ménopause crème de jour redensifiante liftante et post-ménopause crème de jour relipidante anti-relâchement) ou la gamme Arkéskin® du laboratoire *Lierac* (produits: crème de jour ménopause et crème nuit ménopause).

3.4.6 La cosméceutique : médicalisation du soin anti-âge en pharmacie et des ingrédients actifs cosmétiques anti-âge

Le recours à la dermatologie et actes esthétiques à visée anti-âge est, depuis les cinq dernières années, de plus en plus fréquent. Cette pratique se couple à un double élargissement des acteurs:

- *Les patients.* La part des patients ayant recours aux actes esthétiques âgés de moins de 40 ans représente actuellement 35%. Ce chiffre est le témoin d'un élargissement de la base des patients ayant recours à ces actes esthétiques. De plus en plus de patients y ont recours assez tôt, presque dans un intérêt de prévention. Beaucoup de jeunes patients ont recours par exemple à des injections de toxine botulique ou d'acide hyaluronique dès leur trentaine d'années. Par ailleurs, une intervention à visée anti-âge ou transformation est envisagée chez près de la moitié des femmes et 20% des hommes. Ceci prouve l'ampleur du socle des patients potentiels qui s'intéressent à la dermatologie anti-âge et la chirurgie esthétique.
- *Les praticiens.* La chirurgie esthétique ne peut être pratiquée uniquement par des chirurgiens plasticiens. Cependant, une multiplication d'actes dermatologiques à visée esthétique et notamment anti-âge est réalisée par des dermatologues mais également des médecins généralistes. Le syndicat national de médecine esthétique rapporte 2 500 à 3 000 praticiens exerçant à la fois médecine générale et esthétique. La croissance de la quantité et diversité de médecins proposant des actes esthétiques facilite l'accès de la pratique et démocratise un peu plus le marché.

Ces deux points et la croissance progressive de la médicalisation de la solution anti-âge constituent des intérêts et opportunités cruciales pour les acteurs dermo-cosmétiques.

L’élargissement de la base des médecins pratiquants est une porte d’entrée pour le développement d’une visite médicale centrée autour des solutions dermo-cosmétiques anti-âge. La dermo-cosmétique anti-âge introduite comme complément ou alternative, intégrant déjà dans son réseau de prescripteurs les praticiens concernés, constitue un atout de croissance pour le marché anti-âge. De plus, le soin dermo-cosmétique, par son positionnement singulier, correspond en de nombreux points aux exigences et attentes des consommateurs anti-âge toujours plus scientifiques et médicaux. Ces dernières années, le marché dermo-cosmétique anti-âge reprend les codes médicaux voire esthétiques pour répondre à cette demande consommateur :

- L’ingrédient actif cosmétique est mis au premier plan. On observe une valorisation de l’ingrédient actif qui devient un argument majeur de vente. Le marché dermo-cosmétique anti-âge (vendu dans le circuit pharmaceutique) tend à devenir un marché pénétré en premier lieu par l’ingrédient actif.
- Une course à la concentration d’ingrédient actif formulé dans un produit donné. En effet, on observe de plus en plus une revendication chiffrée de la concentration en ingrédient actif cosmétique sur le packaging mais également dans le discours marketing. Par ailleurs, les concentrations en ingrédients actifs cosmétiques sont de plus en plus élevés dans ce type de produits orientés cosméceutiques.
- La multiplication de preuves scientifiques de l’efficacité du soin et notamment la justification de l’efficacité de l’ingrédient actif cosmétique.
- Des produits ou packagings faisant référence à la médecine esthétique: des ampoules, des flacons dont la taille et l’aspect reprennent les codes des flacons à injection, des produits mono utilisation sous forme de cure, la vectorisation d’ingrédient actif et la libération prolongée.

4 ETUDE DE CAS : Exemple d'un lancement de gamme anti-âge développé par le laboratoire X

4.1 Contexte et enjeux de l'anti-âge au sein du laboratoire X

4.1.1 Le contexte marché et les enjeux au lancement de la gamme en 2022

Dans cette partie de travail, nous allons faire l'étude du cas d'un lancement de gamme anti-âge sur le marché dermo-cosmétique en pharmacie. Il convient de décrire le contexte marché à l'aube du lancement de la gamme en question pour saisir les enjeux et objectifs du lancement. Le lancement de la gamme a lieu à l'automne 2022.

Le tableau ci-dessous rend compte du marché anti-âge tout circuit de distributions confondu (parapharmacie-pharmacie-e commerce) sur la période qui s'étend de janvier 2022 à août 2022 (analyse dite en cumul fixe à août 2022).

Ventes * 000			Tous Circuits			
			Total	176 292	-1,9%	
Rg UN	Rg CA	Marques	VA	Evol	PDM	Evol PDM
1	1	CAUDALIE	24 375	8,9%	13,8%	+1,37 pts
2	2	NUXE	19 112	-8,7%	10,8%	-0,80 pts
5	3	FILORGA	16 444	-12,7%	9,3%	-1,15 pts
3	4	LA ROCHE POSAY	15 408	10,0%	8,7%	+0,94 pts
4	5	EUCERIN	13 132	5,8%	7,4%	+0,54 pts
6	6	AVENE	11 498	-5,3%	6,5%	-0,23 pts
7	7	VICHY	10 521	-13,6%	6,0%	-0,81 pts
8	8	SVR	7 528	13,0%	4,3%	+0,56 pts
9	9	GARANCIA	6 457	24,3%	3,7%	+0,77 pts
11	10	LIERAC	5 019	-10,0%	2,8%	-0,25 pts

Figure 57 : Données marché anti-âge tout circuit de distribution ; cumul fixe janvier 2022 à août 2022 (37).

Sur cette période, le marché des produits anti-âge vendu en parapharmacie, pharmacie et e-commerce pèse 176 292 000 euros. C'est un marché qui est à cette époque en légère involution de -1,9% de son chiffre d'affaires par rapport à l'année précédente sur la même période. Le marché tout circuit confondu et son dynamisme sont alors gouvernés par deux acteurs beauté : *Caudalie* dominant et *Nuxe*. Puis vient ensuite le laboratoire inspiré de la médecine esthétique vendue dans ces canaux de distribution : *Filorga* et enfin, les acteurs dermo-cosmétiques traditionnels : *La Roche Posay*, *Eucerin*, *Eau Thermale Avène* (37).

Il est important de peser le poids de chaque canal de distribution afin de remettre en perspective et pondérer les chiffres du marché. En 2022, le circuit officinal est majoritaire puisqu'il représente 68% du poids du marché anti-âge en valeur alors que la parapharmacie représente 28% et l'e-commerce seulement 4%.

Eu égard au poids du circuit et afin d'affiner l'analyse par rapport au sujet de ce travail, nous allons nous concentrer sur le canal de distribution en pharmacie d'officine.

Le tableau ci-dessous est donc la photographie du marché anti-âge en pharmacie sur la période janvier 2022 à août 2022 (37).

Ventes * 000			Tous Circuits				PHARMACIE				
			Total		-1,9%		119 894			-4,0%	
Rg UN	Rg CA	Marques	VA	Evol	PDM	Evol PDM	Rg Phie.	VA Phie.	Evol Phie.	PDM Phie.	Evol PDM Phie.
1	1	CAUDALIE	24 375	8,9%	13,8%	+1,37 pts	1	18 425	7,6%	15,4%	+1,66 pts
2	2	NUXE	19 112	-8,7%	10,8%	-0,80 pts	2	13 929	-10,5%	11,6%	-0,84 pts
5	3	FILORGA	16 444	-12,7%	9,3%	-1,15 pts	3	11 068	-12,8%	9,2%	-0,94 pts
3	4	LA ROCHE POSAY	15 408	10,0%	8,7%	+0,94 pts	4	10 836	6,7%	9,0%	+0,91 pts
4	5		13 132	5,8%	7,4%	+0,54 pts	5	7 353	2,6%	6,1%	+0,39 pts
6	6		11 498	-5,3%	6,5%	-0,23 pts	6	8 786	-9,3%	7,3%	-0,42 pts
7	7		10 521	-13,6%	6,0%	-0,81 pts	7	6 399	-18,5%	5,3%	-0,95 pts
8	8		7 528	13,0%	4,3%	+0,56 pts	8	4 119	9,3%	3,4%	+0,42 pts
9	9		6 457	24,3%	3,7%	+0,77 pts	9	3 955	22,1%	3,3%	+0,70 pts
11	10		5 019	-10,0%	2,8%	-0,25 pts	12	2 549	-17,8%	2,1%	-0,36 pts

Figure 58 : Données marché anti-âge circuit officinal ; cumul fixe janvier 2022 à août 2022 (37).

Dans le circuit officinal, de janvier à août 2022, le marché anti-âge est dominé par *Caudalie* qui détient 15,4% des parts de marché (PDM). Tout en gagnant des PDM et en étant en évolution de 7,6% de son CA par rapport à la même période l'année dernière, *Caudalie* dynamise le marché anti-âge. À cette période, *Caudalie* est le premier contributeur à la croissance du marché anti-âge vendu en pharmacie. Ce succès est multifactoriel, il est tout d'abord la résultante de nombreuses nouveautés, en effet les gammes sont très régulièrement rénovées. Son dynamisme est également dû à son effort massif dans la communication 360 et la médiatisation de ses gammes en activant tous les leviers : radio, TV, digital... Il faut noter cependant qu'à cette période, sa gamme anti-âge héros Resveratrol Lift est en forte involution de -18% justifié par la visibilité quasi exclusive de leur nouveau lancement Premier Cru.

Le deuxième acteur majeur est *Nuxe* qui représente 11,6% des PDM mais qui est en involution significative de -10,5% de son CA et perd des PDM. Ce recul est dû à une involution globale et homogène de ses gammes à cette période. Leur produit anti-âge signature le super sérum est en recul de -45,8% de CA, leur gamme Prodigieuse Boost et Nuxuriance Gold sont également en involution. Par ailleurs, leurs gammes sont alors en transition, la gamme Merveillance Expert est remplacée par Merveillance Lift. Malgré cette instabilité, le laboratoire *Nuxe* reste un leader incontesté du secteur.

Le troisième acteur anti-âge vendu en pharmacie est *Filorga*. C'est un acteur singulier du marché par son positionnement "produits inspirés de la médecine esthétique". Il détient 9,2% des PDM mais subit une nette involution de son CA. Cette situation est le reflet de l'évolution de ses gammes qui sont toutes dans des situations critiques hormis Hydra-Hyal et Time Filler XP, leurs nouveautés qui parviennent à dynamiser assez la marque pour qu'elle conserve sa troisième place (37).

Le quatrième acteur du marché anti-âge sur cette période est *La Roche Posay*, laboratoire dermo-cosmétique traditionnel. Il gagne des PDM et représente 9% de PDM, il est le

deuxième plus gros contributeur à la croissance du marché. Son dynamisme est essentiellement dû à leur force de proposition de nouveautés et notamment leurs sérum anti-âge qui se déclinent autour d'ingrédients actifs phares qui leur permettent d'élargir la base de la cible marketing : Pure Vitamin C 10, Rétinol B3, Niacinamide 10. Il est cependant à noter qu'à cette période leur produit héros le sérum Hyalu B5 est en légère involution de CA de -3,4% très largement expliqué par l'emphase mise sur les nouveautés (37).

Enfin, le cinquième acteur du marché est le laboratoire X. Il représente alors 7,3% des PDM et est en involution significative de son CA de -9,3%. En effet, la marque se trouve dans une posture délicate : elle perd du terrain en termes de part de marché et de visibilité sur le segment anti-âge. Cependant la franchise anti-âge du laboratoire X se maintient grâce à sa gamme Y qui, malgré sa durée de vie sur le marché, dynamise le chiffre d'affaires du segment chez le laboratoire X (37).

À cette époque, le marché anti-âge vendu en pharmacie est alors segmenté en fonction de l'âge de la cible marketing :

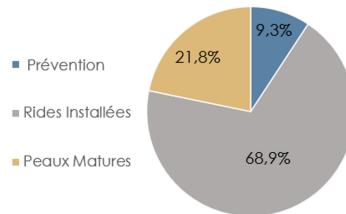


Figure 59 : Segmentation du marché anti-âge en 2022 (37).

La segmentation se fait comme suit : les produits de prévention (coeur de cible trentenaires) pèsent 9,3% du CA anti-âge, les produits destinés aux rides installées (coeur de cible quadragénaires, quinquagénaires) pèsent 68,9% du marché et les produits orientés pour les peaux matures (coeur de cible sexagénaires et plus) pèsent 21,8% dans le marché anti-âge.

Or, la segmentation alors observée au sein du laboratoire X observé dans l'étude de cas est la suivante :

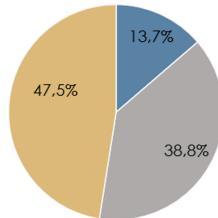


Figure 60 : Segmentation du marché anti-âge laboratoire X en 2022 (37).

La gamme Y ciblant les peaux matures pèse 47,5% du portefeuille anti-âge alors que la gamme Z, destinée au segment de marché de la ride installée, ne pèse que 38,8% alors que le potentiel de marché est de l'ordre de 70%. Le lancement de gamme part de ce constat et de cette réalité de marché. Les opportunités de ce segment sont majeures et concentrent l'ensemble des acteurs sur ce marché très concurrentiel.

4.1.2 Objectifs du lancement

L'objet du lancement de gamme et de rénovation du segment est très clair pour le laboratoire X : devenir le 1er acteur dermo-cosmétique sur le segment anti-âge en 2023. Pour se faire des objectifs sont fixés :

- Gagner en visibilité et en notoriété pour l'année n.
- Développer l'axe anti-âge dermatologique et devenir le leader de cet axe.
- Capitaliser sur la nouvelle gamme et son produit héros pour l'année n+1.
- Dynamiser et compléter l'offre avec le lancement de nouveautés à suivre pour les années suivantes.

Les opportunités du segment anti-âge et son potentiel marché sont cruciaux pour un laboratoire cosmétique. C'est un marché qui pèse lourd et qui représente un réel levier de croissance pour toute la marque. Le laboratoire opère alors une stratégie de changement de paradigme en proposant une nouvelle vision de son portefeuille mais également une nouvelle approche du produit anti-âge. Il ne sera plus formulé et marketé en fonction de l'âge de la cible marketing mais en fonction du besoin en mettant l'emphase sur l'ingrédient actif cosmétique et l'efficacité du produit qui sont les grandes forces du laboratoire. Ce qui permet d'asseoir son image d'expert, de répondre aux nouveaux besoins consommateurs et d'élargir sa cible marketing.

4.2 Gamme : concept scientifique, ingrédients actifs cosmétiques, produits et allégations

Pour rappel, les principaux déclencheurs d'achat des consommateurs anti-âge vendus en pharmacie sont :

- Le bénéfice peau cible notamment les rides, le contour de l'œil, la perte de fermeté ainsi que l'éclat et l'unité du teint. Rappelons que les effets de régénération de la peau et ralentissement du processus de vieillissement cutané représentent chez 67,7% des acheteurs un élément déterminant dans leur achat.
- Les ingrédients actifs cosmétiques connus et efficaces dont entre autres les vitamines et l'acide hyaluronique.
- La haute sensorialité : les produits préférés sont dans l'ordre: les crèmes de jour, les crèmes de nuit, les contours des yeux et les sérum.

Les critères secondaires sont la naturalité, la réassurance de test dermatologique et preuve scientifique et l'innovation.

4.2.1 Le concept scientifique de la gamme

Le concept scientifique de la gamme repose sur la sénescence cellulaire. C'est un sujet de recherche actuel disposant d'un intérêt croissant et qui fait l'objet de nombreuses publications scientifiques. Le laboratoire X collabore avec une équipe de l'INSERM pour développer la gamme.

Comme vu précédemment dans ce travail, les cellules souches permettent le renouvellement cellulaire et donc celui de la peau. Avec l'âge, le pool de cellules souches diminue et les cellules entrent dans un processus d'arrêt de division cellulaire et deviennent sénescentes. L'accumulation des cellules sénescentes rend le tissu dysfonctionnel et favorise la sécrétion de senescence-messaging-secretome (SMS) ensemble de facteurs accélérant et propageant le vieillissement cutané (102).

La gamme se propose d'agir, grâce à ses ingrédients actifs et notamment la vitamine B3, sur la sénescence cellulaire et de ce fait sur le ralentissement du processus de vieillissement cutané. La gamme repose sur ce concept scientifique différenciant qui change le paradigme de l'anti-âge vendu en pharmacie en 2022 par son approche plus médicale : agir sur les causes du vieillissement cutané (sénescence cellulaire et sa propagation) plutôt que sur les signes du vieillissement cutané.

4.2.2 Les ingrédients actifs cosmétiques de la gamme

Les principaux ingrédients actifs cosmétiques anti-âge de la gamme sont :

- *Le niacinamide ou vitamine B3.* Il a prouvé son efficacité sur la sénescence des cellules cutanées par des études *in vitro* effectuées durant le processus de R & D. Le niacinamide se transforme en NAD⁺ co enzyme qui diminue avec l'âge et qui est indispensable à la production d'énergie cellulaire et à la réparation de l'ADN. Il permet donc de limiter la transformation en cellules sénescentes en augmentant la durée de vie des cellules. Le niacinamide a également montré, par le biais d'un test sur peau mature avec application cutanée de niacinamide *versus* excipient, des bénéfices anti-rides et une amélioration de l'élasticité cutanée après 3 mois d'application topique. Cette action anti-ride et amélioration de l'élasticité de la peau provient de ses propriétés stimulatrices vis-à -vis de la synthèse de néo-collagène et de fibres d'élastine. Cet ingrédient actif a également une action sur les taches pigmentaires du fait de son activité inhibitrice du transfert de mélanine entre mélanocytes et kératinocytes. C'est également un antioxydant qui permet de diminuer le stress oxydatif responsable de l'accélération du vieillissement cutané (102).
- *L'acide hyaluronique* naturel de haut et bas poids moléculaire. C'est un ingrédient actif cosmétique dont le laboratoire X détient une expertise. En effet, le fragment AH 120, obtenu par hydrolyse de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire, est un

fragment isolé et étudié depuis longtemps par les équipes R & D du laboratoire. Il convient de rappeler que l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire a une action de surface principalement de repulper et d'hydrater alors que l'acide hyaluronique de bas poids moléculaire a une action plus profonde permettant un effet raffermissant et recharge la peau en acide hyaluronique naturel. Les fragments d'acide hyaluronique de bas poids moléculaire sont reconnus dans le hyalurosome par les récepteurs spécifiques CD44 présents sur la surface membranaire des kératinocytes induisant un signal de production d'acide hyaluronique par les cellules. Plus le fragment ligand sera spécifique du récepteur, mieux il sera reconnu et donc meilleure sera l'activation de la synthèse d'acide hyaluronique. Il se trouve que la taille porteuse du maximum d'activité sur la néosynthèse d'acide hyaluronique est de 120 kDa. (102).

➤ *L'extrait d'Haritaki, Terminalia chebula.* C'est un fruit de longévité en Inde, ses propriétés médicinales font l'objet de nombreuses publications/essais. Des extraits de fruit ont révélé une activité anti-âge du fait de ses capacités de diminuer le stress oxydatif et du raccourcissement télomérique de l'ADN. La fraction active de cet extrait contient deux molécules : l'acide chebulagique et l'acide chebulinique. Cet ingrédient actif a également prouvé son effet protecteur de l'acide hyaluronique quant à sa dégradation naturelle (il permet d'augmenter sa durée de vie) (102).

En complément, trois autres ingrédients actifs sont présents dans la gamme mais dans des produits spécifiques :

- Le rétinal (cf partie 2.5.3.1).
- Le sulfate de dextran qui a un effet décongestionnant en modulant la microcirculation.
- Eau Thermale : apaise renforce et rééquilibre la peau.

4.3 Résultats et discussions sur l'insertion de la gamme sur le marché en pharmacie

Ventes * 000													
			Total	5 815	204 609	35,19	100%	0	10,1%	100%	0	11,2%	1,0%
Rg Un	Rg CA	Evol rg CA	Marque / Division	Unités	CA TTC	Pmp (€)	PDM UN	Evol PDM UN	Evol UN	PDM CA	Evol PDM CA	Evol CA	Evol Pmp
4	1	0	CAUDALIE	563	27 106	48,16	9,7%	-0,89 pts	0,8%	13,2%	-0,72 pts	5,5%	4,6%
3	2	0	NUXE	571	22 070	38,65	9,8%	-1,36 pts	-3,3%	10,8%	-0,92 pts	2,5%	6,0%
1	3	+2		616	21 184	34,38	10,6%	+2,64 pts	46,7%	10,4%	+2,69 pts	50,4%	2,5%
2	4	0	LA ROCHE POSAY	576	18 963	32,89	9,9%	-0,19 pts	8,0%	9,3%	+0,26 pts	14,5%	6,0%
6	5	-2	FILORGA	384	16 489	42,92	6,6%	-1,45 pts	-9,6%	8,1%	-1,47 pts	-5,9%	4,1%
5	6	0		409	12 467	30,47	7,0%	-0,34 pts	5,1%	6,1%	+0,01 pts	11,5%	6,1%
7	7	0		281	9 553	34,05	4,8%	-0,86 pts	-6,6%	4,7%	-0,68 pts	-3,0%	3,9%
8	8	+1		257	8 620	33,59	4,4%	+0,69 pts	30,6%	4,2%	+0,75 pts	35,2%	3,5%
10	9	-1		183	8 582	46,80	3,2%	+0,13 pts	14,8%	4,2%	+0,72 pts	34,2%	16,9%

Figure 61 : Données marché anti-âge circuit officinal ; cumul mobile octobre 2022 à octobre 2023 (38).

Le tableau ci-dessus est une photographie du marché anti-âge en pharmacie sur la période octobre 2022 à octobre 2023 ce qui correspond à la première année de lancement de la gamme.

Une année après le lancement de la gamme, on observe que le laboratoire X se positionne à la troisième place des acteurs du secteur. La marque a gagné deux places dans le classement en valeur par rapport à l'année précédente.

Avec 10,4% des PDM, la marque talonne les deux leaders beauté et remporte son objectif de rattraper son retard et devenir le premier acteur dermo-cosmétique sur le secteur anti-âge en pharmacie. Le laboratoire X gagne du terrain et des PDM : +2,69 points et fait perdre des PDM à *Caudalie* et *Nuxe* qui bien qu'en évolution positive de leur CA (respectivement 5,5% et 2,7%) perdent des PDM (de -0,72 points et -0,92 points). Avec ce gain de PDM le laboratoire X est le premier contributeur à la croissance du segment. En plus des gains de PDM, son évolution de CA est colossal : 50,4% là où le marché évolue de 11,2% (la marque évolue 4,5 fois plus en valeur que le marché au global) (38).

Six mois après le lancement de la gamme, celle-ci pèse 54% du CA anti-âge du laboratoire X et la crème de jour, produit héros, pèse 40% du CA de la gamme (38).

Concernant le détail des gammes de soins anti-âge achetées au cours de l'année 2023, dans l'étude Arcane, à la question "quelles gammes anti-âge avez-vous achetées en pharmacie ou parapharmacie au cours des 12 derniers mois ?" 43% des consommatrices ont répondu : le laboratoire X. Ce résultat est le plus important par rapport à tous ses concurrents : *La Roche Posay* 33%, *Nuxe* 30%, *Caudalie* 21% et *Filorga* 16%. Par ailleurs, la nouvelle gamme anti-âge du laboratoire X a obtenu 33% des réponses des consommatrices (35).

Ainsi, grâce au dynamisme apporté par son lancement de gamme, le laboratoire X devient le leader des laboratoires dermo-cosmétiques sur le marché des anti-âge en pharmacie.

Avec le tableau ci-dessous nous allons regarder en détail, hebdomadairement, la rétrospective de l'année 2023.

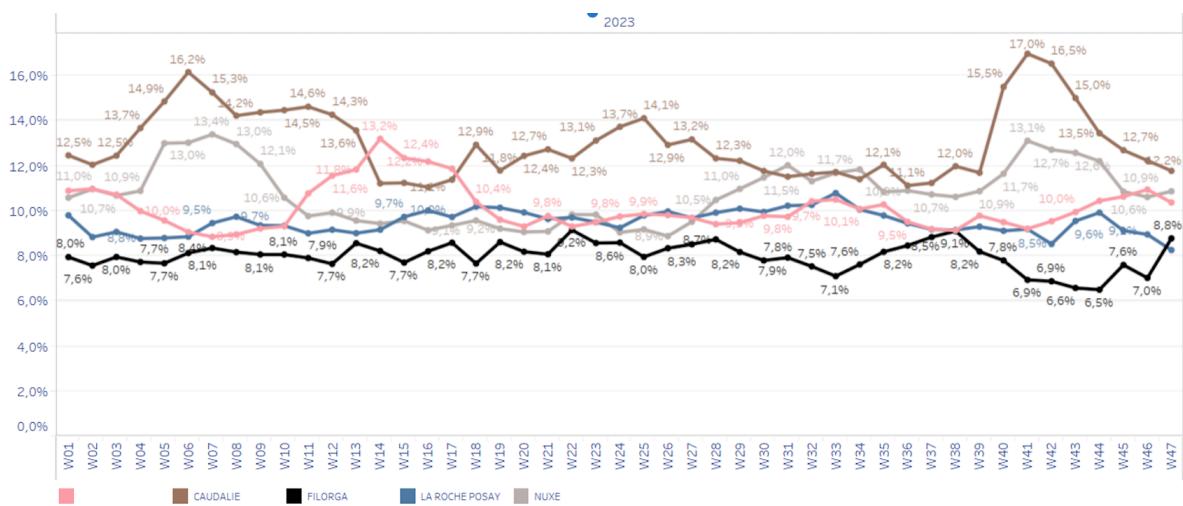


Figure 62 : Données hebdomadaires des PDM du segment anti-âge circuit officinal (du 31/12/2022 au 24/11/2023) (39).

Cette figure rend compte du marché en 2023 de façon hebdomadaire. Cette vision permet de se rendre compte des dynamiques de gains et pertes de PDM. Ce sont des données

importantes car elles reflètent la situation semaine après semaine et donnent une photographie plus précise du marché. Les pics de gain de PDM correspondent aux différentes opérations de communications médiatiques : digitale/ TV/ radio, opérations commerciales et marketing des marques liées ou non à l'appui d'une nouveauté.

Dans notre étude de cas nous pouvons distinguer plusieurs étapes durant l'année de lancement de la gamme :

- De la semaine 1 à la semaine 6 : le laboratoire X bénéficie de la 3^{ème} position. Il se positionne devant *La Roche Posay*, qu'il avait laissé bien devant lui en août 2022 avant le lancement de sa gamme. Le laboratoire X reprend la place de chef de file de la dermo-cosmétique anti-âge vendue en pharmacie même s'il reste encore assez loin des deux géants du secteur : *Caudalie* et *Nuxe* (39).
- De la semaine 6 à la semaine 10 : *La Roche Posay*, grâce à l'activation du levier média digital repasse devant le laboratoire X en termes de PDM.
- À partir de la semaine 10 le laboratoire X entame sa plus grosse percée en croisant la courbe de PDM de *La Roche Posay* durant la semaine 10 puis *Nuxe* à la semaine 11 et enfin *Caudalie* à la semaine 13/14. Le laboratoire X reste leader jusqu'à la semaine 17, date à laquelle *Caudalie* reprend sa place avec autorité et dynamisme (39).
- À partir de la semaine 18 le laboratoire X et *La Roche Posay* se tutoient par phase successive de reprise du leadership jusqu'à la semaine 41. Les deux marques se suivent de près dans les gains et pertes de PDM mais le laboratoire X a déjà réussi un pari : celui de revenir avec force talonner *La Roche Posay* (39).
- De la semaine 41 jusqu'à la semaine 47 le laboratoire X prend vraiment le lead sur *La Roche Posay* et boucle à nouveau son objectif de devenir le premier acteur dermo-cosmétique anti-âge sur le marché en pharmacie (39).

Voici quelques points qui expliquent les performances de la gamme :

- La formulation de produits conformes aux attentes consommateurs : reconquête de la cible marketing “fermeté, ride” avec des ingrédients actifs reconnus et appuyés par une communication scientifique.
- L'image de marque du laboratoire X. D'après l'étude Arcane 2023, le laboratoire X : “Inspire confiance” dans 77% des cas, “propose des soins anti-âge agréables” 77% des cas (vs 72% pour l'ensemble des autres marques), développe “des soins anti-âge de qualité” pour 75% des sondés (35).
- La stratégie de communication massive et sans précédent pour le laboratoire X sur le segment. L'exposition médiatique induit un gain de visibilité et une conversion d'achat avec un pic d'achat quasi systématique après chaque prise de parole. Le média a été choisi en affinité avec la cible marketing. Dans le cas de ce lancement : affichage, TV, digital. Au niveau de la médiatisation digitale on peut citer : les partenariats avec des e-retailers, le relai des promotions et opérations promotionnelles sur les réseaux sociaux, la campagne média sur les réseaux sociaux.

- Le gain de notoriété qui induit par ricochet un gain de visibilité puis une répétition qui aboutit à l'augmentation des ventes. La visibilité de la marque a été multipliée par 5 en décembre 2022 (quelques mois après le lancement de gamme).
- La promotion de la nouveauté et de l'innovation.
- Le réseau étendu de pharmacies partenaires, la prise de commande anticipée et massive des Pharmaciens via les VRP, le fort taux de pénétration du marché de la gamme.
- Les conditions commerciales : bon de réduction commerciale (BRI) sur les produits stratégiques de la gamme.
- La bonne gestion des doses d'essai en pharmacie pendant le lancement.
- La formation des équipes officinales sur la gamme avec des challenges équipes et des soirées de formation.
- La théâtralisation en point de vente avec les différentes publicités sur le lieu de vente (PLV) importantes et diversifiées. Visibilité en point de vente via les vitrines des officines, dans le linéaire avec notamment des acrobates, sur le comptoir avec des PLV mise en scène et communication autour du sérum et de la crème de jour.
- Le suivi et la gestion des livraisons de commande.
- La visite médicale avec des supports commerciaux adaptés (ordonnancier anti-âge).

En 2023, grâce à son lancement de gamme et ses choix stratégiques le laboratoire X boucle plusieurs de ses objectifs majeurs : être le leader des laboratoires sur le segment “dermo-cosmétique” anti-âge vendu en pharmacie, tutoyer les deux leaders beauté et gagner en notoriété sur ce segment à fort enjeux. L'insertion de la gamme sur le marché est donc en ce sens réussie. Il permet au laboratoire X de dynamiser tout son segment anti-âge. Cependant, il faut pondérer le propos, le lancement est une réussite mais il doit s'inscrire dans la durée en faisant vivre la gamme, la dynamiser avec divers leviers et pérenniser son succès face à de nombreux acteurs qui innovent dans leurs produits, investissent de façon autoritaire dans la médiatisation de leurs gammes et bénéficient d'une très grande visibilité y compris sur le point de vente. Il faut également veiller à équilibrer le portefeuille anti-âge afin de pérenniser sa dynamique.

CONCLUSION

Le vieillissement cutané résulte d'un phénomène impliquant des facteurs intrinsèques et extrinsèques reposant principalement sur nos comportements et notre environnement (soleil, tabac, exposition aux polluants, alcool, stress, alimentation, médicament...). De nombreux facteurs signent notre sénescence cutanée. Notre empreinte génétique, immunologique, inflammatoire et hormonale acte le déterminisme de notre vieillissement cutané accéléré par des facteurs exogènes, au premier rang duquel, le soleil. Ce phénomène complexe, miroir de ce qui est constitutif et adaptatif, illustre la singulière expression de notre dualité entre le déterminisme et le choix, l'interne et l'externe.

Le vieillissement cutané est un état reflet du temps qui passe et fait l'objet d'une attention particulière du consommateur qui évolue aussi avec les mœurs, les mentalités et la société. Cette préoccupation fait vivre le marché cosmétique anti-âge qui répond à une attente, un besoin.

La cosmétologie a beaucoup évolué, c'est une discipline structurée, réglementée et pour les acteurs dont la distribution se fait via le circuit officinal, nécessite de tendre vers des codes et exigences pharmaceutiques notamment en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité. Cela justifie le développement d'ingrédients actifs cosmétiques anti-âge de plus en plus spécialisés, reposant sur des concepts scientifiques, parfois donnant lieu à des brevets, des tests en laboratoires indépendants pour prouver leur efficacité etc... Ainsi que des recherches sur la vectorisation et l'optimisation de l'efficacité des ingrédients actifs cosmétiques.

Le segment de marché anti-âge vendu en pharmacie est un objet capital pour les industriels du secteur car c'est un marché de forte valeur, très dynamique, porteur d'une image de marque bien ciblée et engagée. Le segment, très concurrentiel, bénéficie d'un besoin et d'une attente consommateur forte et en évolution continue.

Pour un laboratoire dermo-cosmétique, le développement d'une gamme anti-âge et sa mise sur le marché représentent un challenge et de lourds enjeux. Ce sont des segments de marché dans lesquels de nombreux investissements sont engagés et nécessitent donc un retour sur investissement significatif. Les lois du marché dermo-cosmétique étant très éloignées de celles du marché pharmaceutique, la réussite d'un lancement et la pérennité d'une gamme sur le marché constituent un véritable défi. À cet égard, le segment de marché fait l'objet de nombreuses attentions des laboratoires cosmétiques vendus en pharmacie.

Références bibliographiques

1. Ramirez, JM. pedagogie.umontpellier. 2023 [cité 6 oct 2023]. Histologie et pathologie des organes. Disponible sur: <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&subaction=desc&vue=6&itm=199&g=1&d=1>
2. Savina, Y. Iontophorèse d'un analogue de la prostacycline pour améliorer la cicatrisation des ulcères liés à une dysfonction microvasculaire cutanée. [Grenoble]: Université Grenoble Alpes; 2019. Thèse pour obtention du grade de Docteur de la communauté Université Grenoble Alpes.
3. Hérin, M, Nicaise, C, Poumay, Y. The digital microscope. 2019 [cité 6 oct 2023]. L'épiderme. Disponible sur: <https://www.histology.be/atlas/HSH/general/right/HS-SCu-Pau-Epiderm.htm>
4. HS - L'épiderme [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.histology.be/atlas/HSH/general/right/HS-SCu-Pau-Epiderm.htm>
5. Montagnat-Rentier, C. Vieillissement de la peau et les produits cosmétiques anti-âge actuels en pharmacie: la réglementation, leur composition, leur efficacité et l'attente des clients. [Grenoble]: Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie; 2014. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.
6. Aknin, NR. Le vieillissement cutané : état des lieux et stratégies actuelles de traitement. [Lyon]: Université Claude Bernard, Faculté de Pharmacie; 2022. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.
7. Noyon, L. La prévention du vieillissement cutané. [Lille]: Université de Lille, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2012. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.
8. Société Française de Dermatologie. Structure de la peau. Ann Dermatol Vénérologie. 1 nov 2005;132(11, Part 2):7-32.
9. Bessaguet, F, Seuve, É, Desmoulière, A. La peau. Actual Pharm [Internet]. avr 2022 [cité 10 oct 2023];61(615):57-61. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370022000799>
10. Thomas, M. Peau sèche et vieillissement cutané: clinique, facteurs aggravants et réponses cosmétiques. [Nancy]: Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie de Nancy; 2021. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.
11. Beylot, C. Vieillissement cutané : aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. Ann Dermatol Vénérologie. 1 oct 2009;136:S263-9.
12. Naylor, EC, Watson, REB, Sherratt, MJ. Molecular aspects of skin ageing. Maturitas. juill 2011;69(3):249-56.
13. PFDC plateforme R&D/marketing. Etat de l'art bibliographique de l'immunosenescence ou immunité et vieillissement cutané. 2008.
14. Dauriat, B. Analyse d'une cohorte française de patients avec syndrome de Werner : aspects cliniques et moléculaires. [Limoges]: Université de Limoges, Faculté de Médecine de Limoges; 2018. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine.
15. Doubaj, Y, Lamzouri, A, Elalaoui, SC, Laarabi, FZ, Sefiani, A. Syndrome d'Hutchinson-Gilford (progréa). À propos de 3 cas. Arch Pédiatrie. 1 févr 2011;18(2):156-9.
16. Bourra, H, Hassam, B. Elastoïdose à kystes et comédons de Favre et Racouchot. Pan Afr Med J. 6 mai 2013;15:8.
17. Basset-Seguin, N. dermato-info.fr. 2019 [cité 21 oct 2023]. Les kératoses actiniques. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-k%C3%A9ratose-actinique>

18. Goorochurn, R. Perte d'homogénéité du teint chez la femme à peau mature: approches biométriologique et cellulaire du lentigo actinique. Université de Franche-Comté, Ecole Doctorale environnements santé; 2016. Thèse pour obtention du grade de Docteur de l'Université de Franche-Comté.
19. Yin, L, Morita, A, Tsuji, T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch Dermatol Res.* avr 2000;292(4):188-94.
20. Okada, HC, Alleyne, B, Varghai, K, Kinder, K, Guyuron, B. Facial Changes Caused by Smoking: A Comparison between Smoking and Nonsmoking Identical Twins. *Plast Reconstr Surg.* nov 2013;132(5):1085.
21. Le Joliff, JC. L'anti-âge au travers des ingrédients. Journées de la Société Francophone d'Ingénierie et d'Imagerie Cutanée; 2015 juin 3; Lyon.
22. Poli, F, Claudel, JP, Auffret, N, Leccia, MT, Dréno, B. Cosmétiques et médicaments topiques dans l'acné : où est la frontière ? *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 déc 2017;144(12):768-75.
23. André, P, Aubry, JM, Raboin, S, Peter, C, Del Bino, S, Humbert, P, et al. Chimie, dermocosmétique et beauté. EDP Sciences. 2017. 264 p. (Collection Chimie et ...).
24. Mellado, H. Prévention et traitements du vieillissement cutanéo-facial. [Lille]: Université de Lille, Faculté de Pharmacie de Lille; 2022. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.
25. Paris, R. Vieillissement cutané : la réponse des marques cosmétiques en termes d'actifs. [Lyon]: Université Claude Bernard, Faculté de Pharmacie; 2019. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.
26. PubChem. Urea [Internet]. 2023 [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1176>
27. PubChem. L-Pyroglutamic acid [Internet]. 2023 [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7405>
28. Ferrero, L, Pissavini, M. Progrès récents dans la protection solaire. *Actualité chimique - octobre-novembre 2008 - n° 323-324.* oct 2008;9.
29. PubChem. Alpha-Tocopherol [Internet]. 2023 [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14985>
30. PubChem. Ascorbic Acid [Internet]. 2023 [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067>
31. PubChem. Niacinamide [Internet]. 2023 [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/936>
32. PubChem. Carnosine [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439224>
33. PubChem. Resveratrol [Internet]. 2023 [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445154>
34. Burlin, C. Observatoire problèmes de peau. Pierre Fabre - Strategy & Insights; 2021 déc.
35. Le Bihan, C. Produits de soins anti-âge en para/pharmacie 2023. Arcane research; 2023 mars p. 138.
36. Mordor Intelligence Industry Reports. mordor intelligence. 2023 [cité 29 nov 2023]. Analyse de la taille et de la part du marché des produits cosmétiques probiotiques - Tendances et prévisions de croissance (2023 - 2028). Disponible sur: <https://www.mordorintelligence.com/fr/industry-reports/probiotic-cosmetic-products-market>
37. IQVIA. Marché dermocosmétique anti-âge tout circuit de distribution - CF janvier 2022 à août 2022. 2022.
38. IQVIA. Marché dermocosmétique anti-âge circuit officinal Français - CM octobre 2022 à octobre 2023. 10/22 à 10/23.
39. IQVIA. Parts de marché hebdomadaire en valeur - marché anti-âge - circuit officinal Français -

du 31/12/2022 au 24/11/2023. 2023.

40. Doutre, M. Le système immunitaire cutané. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 oct 2009;136:S257-62.
41. Georgel, A. Pénétration transcutanée des substances actives application en dermocosmétologie. [Nancy]: Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie de Nancy; 2008. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.
42. PFDC plateforme R&D/marketing. Etat de l'art bibliographique vieillissement cutané intrinsèque et extrinsèque. 2015.
43. IQVIA. Marché dermocosmétique segment visage - circuit officinal Français - CF janvier 2023 à novembre 2023. 2023.
44. IQVIA. Marché dermocosmétique sous segment anti-âge - circuit officinal Français - CF janvier 2023 à novembre 2023. 2023.
45. IQVIA. Marché dermocosmétique sous segment anti-âge à la gamme - circuit officinal Français- CF janvier 2023 à novembre 2023. 2023.
46. Tran, H. Caractérisation des propriétés mécaniques de la peau humaine *in vivo* via l'IRM. [Compiègne]: Universite de Technologie de Compiègne; 2007. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université de Technologie de Compiègne.
47. Aberdam, D, Gambaro, K, Barthel, R, Rouleau, M, Aberdam, E. Cellules souches embryonnaires et lignage épidermique – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. 2005 [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/cellules-souches-embryonnaires-et-lignage-epidermique/>
48. Bolzinger, MA, Briançon, S, Pelletier, J, Chevalier, Y. Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 1 juin 2012;17(3):156-65.
49. Dréno, B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 oct 2009;136:S247-51.
50. Sissoko, S. Les épithéliums de revêtements. Cours magistral USTTB; 2015.
51. Martini, MC. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Editions Médicales Internationales. 2006.
52. Le « comité de rédaction du dictionnaire » de l'Académie nationale de médecine. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. 2023 [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=corps%20d%27Ondland>
53. Briqueteur, C. Le vieillissement cutané : physiopathologie et revue des dernières innovations cosmétiques. [Lille]: Université de Lille, Faculté de Pharmacie de Lille; 2023. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.
54. Laluque, L. Acide hyaluronique une molécule primitive: intérêts et emplois en pharmacie d'officine. [Bordeaux]: Université de Bordeaux, Faculté de Pharmacie; 2020. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.
55. Bessaguet, F, Seuve, E, Desmoulière, A. La peau. *Actual Pharm*. 1 avr 2022;61(615):57-61.
56. Laville, V. Analyses genomiques de données sur le vieillissement cutané. Bio-informatique. Ecole Arts et Metiers; 2015. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur du Conservatoire National des Arts et Métiers.
57. Shah, S, McRae, AF, Marioni, RE, Harris, SE, Gibson, J, Henders, AK, et al. Genetic and environmental exposures constrain epigenetic drift over the human life course. *Genome Res*. 11 janv 2014;24(11):1725-33.
58. Muther, C, Ya, C, Lamartine, J. MicroARNs et vieillissement épidermique : criblage génomique et analyse fonctionnelle du cluster miR30a-miR30c. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2016;143(12, Supplement):S436.
59. Boismal, F, Serror, K, Dobos, G, Zuelgaray, E, Bensussan, A, Michel, L. Vieillissement cutané - Physiopathologie et thérapies innovantes. médecine/sciences. 1 déc 2020;36(12):1163-72.

60. Hisama, F, Martin, G, Oshima, J. Orphanet. 2012 [cité 12 oct 2023]. Syndrome de Werner. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=902&Lng=FR
61. INSERM US14. Inserm.fr. 2017 [cité 12 oct 2023]. Progéria (syndrome de Hutchinson-Gilford). Comprendre la maladie rarissime des « enfants-vieillards ». Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/progeria-syndrome-hutchinson-gilford/>
62. Cormier-Daire, V, Olivier-Faivre, L. Orpha.net. 2019 [cité 12 oct 2023]. Progéria. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=FR&data_id=2670&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=syndrome-de-Hutchinson-Gilford-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Progeria&title=Prog%E9ria&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=FR&data_id=2670&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=syndrome-de-Hutchinson-Gilford-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Progeria&title=Prog%E9ria&search=Disease_Search_Simple)
63. Lambert, B. Prise en charge du vieillissement cutané : comment les cosmétiques s'inspirent des solutions esthétiques. [Marseille]: Université Aix-Marseille, Faculté de pharmacie Aix-Marseille; 2018. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.
64. Khayati, M. Vieillissement cutané : physiologie, clinique, prévention et traitements. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 1 avr 2009;9(50):65-71.
65. Kleinpenning, MM, Smits, T, Frunt, MH, Van Erp, PE, Van de Kerkhof, P, Gerritsen, RM. Clinical and histological effects of blue light on normal skin. Photodermatol Photoimmunol Photomed. févr 2010;26(1):16-21.
66. Nakashima, Y, Ohta, S, Wolf, AM. Blue light-induced oxidative stress in live skin. Free Radic Biol Med. juill 2017;108:300-10.
67. Rascalou, A, Lamartine, J, Poydenot, P, Demarne, F, Bechettoille, N. Mitochondrial damage and cytoskeleton reorganization in human dermal fibroblasts exposed to artificial visible light similar to screen-emitted light. J Dermatol Sci. 5 mai 2018;S0923-1811(18)30213-5.
68. Kumari, J, Das, K, Babaei, M, Rokni, GR, Goldust, M. The impact of blue light and digital screens on the skin. J Cosmet Dermatol. 2023;22(4):1185-90.
69. Organisation Mondiale de la Santé. <https://www.who.int/>. 2022 [cité 20 oct 2023]. Pollution atmosphérique. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/air-pollution>
70. Vierkötter, A, Schikowski, T, Ranft, U, Sugiri, D, Matsui, M, Krämer, U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. J Invest Dermatol. déc 2010;130(12):2719-26.
71. Peng, F, Xue, CH, Hwang, SK, Li, WH, Chen, Z, Zhang, JZ. Exposure to fine particulate matter associated with senile lentigo in Chinese women: a cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. févr 2017;31(2):355-60.
72. Biver-Dalle, C, Humbert, P. Tabac et peau. 24 juill 2010;6.
73. Prins, C. L'insuffisance cutanée. Rev Med Suisse. 3 mars 2004;3.
74. Epel, ES, Blackburn, EH, Lin, J, Dhabhar, FS, Adler, NE, Morrow, JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 7 déc 2004;101(49):17312-5.
75. Académie Nationale de Pharmacie. Dictionnaire acadpharma. 2015 [cité 24 oct 2023]. Pommade — acadpharm. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pommade>
76. Le Joliff, JC. Conférence pour le compte de la Cosmétothèque dans le cadre des Journées de la Société Francophone d'Ingénierie et d'Imagerie Cutanée. 2015 janv; Lyon.
77. Le Joliff JC. La Cosmétothèque. 2019 [cité 24 oct 2023]. Le placenta végétal. Disponible sur: <https://cosmetotheque.com/2019/09/25/le-placenta-vegetal/>
78. Millet, A. Crème Tho-Radia : la beauté radioactive [Internet]. 2020 [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.lhistoire.fr/cr%C3%A8me-tho-radia-la-beaut%C3%A9-radioactive>
79. Schlienger, JL, Monnier, L. L'épopée de la découverte des vitamines: The history of the discovery of vitamins. Médecine Mal Métaboliques. 1 déc 2011;5(6):593-7.
80. Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne. Règlement (CE) no 1223/2009 du

- Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. 2009.
81. Légifrance. Article L5131-1 - Code de la santé publique. 2023.
 82. Légifrance. Article L5111-1 - Code de la santé publique. 2023.
 83. ANSM. Réglementation des produits cosmétiques. 2016.
 84. Marti-Mestres, G. Promotion de l'absorption cutanée en cosmétologie : formulations et instruments. Ann Dermatol Vénéréologie - FMC. 1 sept 2022;2(6):448-58.
 85. Robert, P. Dermopharmacologie clinique. Edisem. 1985.
 86. Annales Dermatologie et Vénérologies. Comprendre la peau : Les grandes fonctions de la peau. Barrière cutanée - Absorption percutanée. 2005.
 87. Cortial, A. nanoparticules lipidiques - [Biologie de la peau] [Internet]. 2016 [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot258>
 88. Marty, J. NMF et Cosmétologie de l'hydratation cutanée. EM-Consulte. janv 2002;129:131-6.
 89. Kafi, R, Kwak, HSR, Schumacher, WE, Cho, S, Hanft, VN, Hamilton, TA, et al. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). Arch Dermatol. mai 2007;143(5):606-12.
 90. Kong, R, Cui, Y, Fisher, GJ, Wang, X, Chen, Y, Schneider, LM, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. J Cosmet Dermatol. mars 2016;15(1):49-57.
 91. Dhaliwal, S, Rybak, I, Ellis, SR, Notay, M, Trivedi, M, Burney, W, et al. Prospective, randomized, double-blind assessment of topical bakuchiol and retinol for facial photoageing. Br J Dermatol. févr 2019;180(2):289-96.
 92. Légifrance. Article L4211-1 - Code de la santé publique. 2023.
 93. Autorité de la concurrence. Décision 08-D-25 du 29 octobre 2008. 2008.
 94. David, L, Billecard, M, Desclos, C. Le marché français de la dermocosmétique - Les Echos Etudes. 2020 nov p. 255.
 95. Pierre Fabre - Équipe Merchandising Opérationnelle France. Étude shopper pharmacie. 2019 janv p. 32.
 96. Ferres, C, Fanguin, M, Hubert, V, Georgescu, A. Produits de soins anti-âge en para/pharmacie 2020. 2020 févr.
 97. Rizzi, V, Gubitosa, J, Fini, P, Cosma, P. Neurocosmetics in Skincare—The Fascinating World of Skin–Brain Connection: A Review to Explore Ingredients, Commercial Products for Skin Aging, and Cosmetic Regulation. Cosmetics. sept 2021;8(3):66.
 98. Ansell, J, Huang, J, Akhmad, R, Alljallal, M, An, S, Bachar, R, et al. Microbiome and cosmetics: working definitions and microbiological assessment considerations. 2022 juin p. 9.
 99. Marquier, S. Cosmed. 2023 [cité 29 nov 2023]. Cosmétiques et microbiome : un cadre réglementaire... en construction ! Disponible sur: <https://www.cosmed.fr/cosmetiques-et-microbiome-un-cadre-reglementaire-en-construction/>
 100. ABBI [Internet]. 2023 [cité 30 janv 2024]. Découvrir ABBI. Disponible sur: <https://abbi.care/pages/decouvrir-abbi>
 101. Delisle, C. Abbi, l'intelligence artificielle pour des cosmétiques sur-mesure [Internet]. 2021 [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.brefeco.com/actualite/innovation/abbi-lintelligence-artificielle-pour-des-cosmetiques-sur-mesure>
 102. Eau Thermale Avène, PFDC. Campagne de lancement de Hyaluron Activ B3. 2022.

Liste des annexes

Annexe 1 : Tableau liste non exhaustive des acides gras saturés les plus communs

Annexe 2 : Tableau liste non exhaustive des acides gras mono-saturés les plus communs

Annexe 3 : Tableau liste non exhaustive des acides gras polyinsaturés les plus communs

Annexe 4 : Tableau des principaux filtres chimiques

Annexe 1 : Tableau liste non exhaustive des acides gras saturés les plus communs

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 bénénique	Acide docosanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{20}\text{-COOH}$
24	Acide lignosérique	Acide tétracosanoïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{22}\text{-COOH}$

Annexe 2 : Tableau liste non exhaustive des acides gras mono-saturés les plus communs

Nombre de carbones	Nom usuel	Nom chimique international	Nomenclature physiologique
16	Acide palmitoléique	Acide 9Z-hexadécenoïque	C16:1 ω -7
18	Acide oléique	Acide 9Z-octadécenoïque	C18:1 ω -9
22	Acide érucique	Acide 13Z-docosaènoïque	C22:1 ω -9
24	Acide nervonique	Acide 15Z-tétracosaènoïque	C24:1 ω -9

Annexe 3 : Tableau liste non exhaustive des acides gras polyinsaturés les plus communs

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

Annexe 4 : Tableau des principaux filtres chimiques

Filtres organiques	Concentration maximale autorisée dans les préparations prêtées 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 bisbenzotriazoyl 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

UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : RECIO
Prénom : Claire

Titre de la thèse : Le vieillissement cutané : quelle réponse cosmétique pour quel marché pharmaceutique ?

Mots-clés : physiologie cutanée, vieillissement cutané, facteurs intrinsèques, facteurs extrinsèques, dermo-cosmétique, ingrédients actifs cosmétiques anti-âge, marché dermo-cosmétique anti-âge, circuit distribution pharmaceutique, analyse consommateur, orientation marché, lancement de gamme dermo-cosmétique.

Résumé : La peau est en mouvement continu, miroir de notre propre changement. Le vieillissement cutané, écho de ce que nous sommes et ce que les autres voient de nous, repose sur de nombreux facteurs qui signent notre sénescence cutanée. Pour contrer et prévenir les signes du vieillissement cutané, la dermo-cosmétique anti-âge représente un des moyens non invasifs les plus probants. Les industriels de produits dermo-cosmétiques tissent un marché anti-âge très concurrentiel, distribué en circuit officinal. Le segment de marché anti-âge est vecteur de forte valeur et dynamisme, à ce titre il constitue pour les acteurs du secteur de forts enjeux.

Membres du jury :

Présidente : Madame Susanne FLORIN-MUSCHERT, Maître de Conférence des Universités en Pharmacotechnie Industrielle, Docteur en Pharmacie.

Directrice, conseillère de thèse : Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférence des Universités en Pharmacotechnie Industrielle, Docteur en Pharmacie.

Assesseur(s), membre(s) extérieur(s) :

Madame Audrey OUSTRY, Chef de produit marketing Laboratoire *Eau Thermale Avène*.
Madame Lucille BARBIER, Docteur en Pharmacie d'officine.