

SOMMAIRE

<u>Introduction générale</u>	15
I. La peau saine	16
A. Structure et physiologie de la peau	16
1. L'épiderme	17
a) Les kératinocytes	17
b) Les mélanocytes	21
c) Les cellules de Langerhans	22
d) Les cellules de Merkel	22
e) Le film cutané de surface	22
f) La flore cutanée	23
2. La jonction dermo-épidermique	24
3. Le derme	25
a) Les fibroblastes	27
b) La matrice extracellulaire	27
4. L'hypoderme	29
5. Les annexes de la peau	31
a) Les follicules pilo-sébacés	31
b) Les glandes sudoripares ou glandes sudorales	32
B. Propriétés et fonctions de la peau	32
II. Les altérations de la peau	34
A. Les plaies et leur cicatrisation	34
1. La plaie	34
2. La cicatrisation	36
B. L'érythème	42
C. Les brûlures	43
D. Stress oxydant et altérations de la peau	45
1. Le stress oxydant	45
a) Généralités	45

b) Origines des Espèces réactives de l'Oxygène (ERO)	46
c) Les conséquences du stress oxydant	47
d) Les cibles des ERO	48
2. Les défenses anti-oxydantes :	49
a) Le système de défense enzymatique	50
b) Le système de défense non enzymatique	51
3. Les différentes altérations	51
a) Le psoriasis	52
b) La dermatite atopique ou eczéma atopique	54
c) Le vieillissement cutané	55
III. Les Formes pharmaceutiques à applications cutanées	56
A. Les monophasiques	57
1. Les solutions	57
2. Les pommades	60
3. Les gels	62
B. Les multiphasiques	63
1. Les cérats	63
2. Les suspensions	63
3. Les émulsions	64
4. Les crèmes	67
5. Les microémulsions	68
6. Les liposomes et les niosomes	68
7. Les mousses	69
IV. L'ACETUMINE MERCIER®	70
A. Présentation de la pommade	70
B. Monographie des ingrédients	72
1. Sulfate d'alumine	72
2. Acide acétique	74
3. Carbonate de chaux	75
4. Acide citrique	76
5. Essence de lavandin	78
6. Lanoléine hydrogénée	82

7. Lanosoluble A	83
8. Vaseline	84
9. Eau	85
10. Acétate d'alumine	86
C. Fabrication	87
D. Indications	92
V. La nouvelle formule	92
A. Nouvelles indications	92
B. Les actifs	95
1. Les Antioxydants en cosmétologie	95
a) Les vitamines	95
b) Les polyphénols	97
c) Les oligoéléments	98
2. Les vitamines du groupe B	98
a) La vitamine B ₂	98
b) La vitamine B ₃	99
c) La vitamine B ₅	102
d) La vitamine B ₆	104
e) La vitamine B ₈	104
f) La vitamine B ₉	104
3. La Lavande	104
4. L'énoxolone	104
5. Le curcuma	108
6. L'Aloe vera	110
C. Autres ingrédients cosmétiques	114
1. Les huiles végétales	114
a) L'huile de coco	114
b) L'huile d'amande douce	116
c) L'huile d'argan	118
d) L'huile d'olive	120
e) L'huile de macadamia	125
2. Les beurres et les cires	127

a) La cire d'abeille	128
b) Le beurre de cacao	129
c) Le beurre végétal de MURUMURU brut	131
d) Le beurre de mangue	132
e) Le beurre de Karité	133
3. Les humectants / émoullients	135
a) Les émoullients purs	135
b) Les humectants hydratants	139
4. Les tensio-actifs	142
a) La lécithine de soja	142
b) Les esters de sucre	142
c) Le MONTANOV®	143
d) Autres tensioactifs : Span® et Tween®	144
5. Les conservateurs	145
a) Les conservateurs antimicrobiens	146
b) Les conservateurs antioxydant	150
D. Formule finale	151
1. Les ingrédients constitutifs	151
2. Les tests	152
<u>Conclusion générale</u>	154
<u>Bibliographie</u>	155
<u>Annexes</u>	168

Introduction générale :

La pharmacie MERCIER à Nice, possède une formule historique, celle de l'ACETUMINE MERCIER® ou pommade à l'acétate d'alumine dont la formule a été déposée et le nom breveté.

Suite à la visite des usines Mustela, la discussion intéressante que nous avons eu avec le pharmacien responsable des formulations, nous a poussé à reconsidérer la formule de l'ACETUMINE®.

Dans le cadre cette thèse d'exercice de Docteur en pharmacie, nous nous sommes penchés sur le sujet afin d'actualiser la formule initiale et de pouvoir recommercialiser le produit.

Dans une première partie, nous avons étudié la peau et ses diverses propriétés, afin de mieux comprendre la voie d'administration topique.

Ensuite, dans la deuxième partie, nous nous sommes concentrés sur les différentes altérations de la peau.

L'application de topiques sur la peau pouvant se faire sous différente forme, il nous a fallu étudier en détail, dans une troisième partie, les nombreuses formes galéniques. En effet, selon la nature du principe actif, l'indication du produit, il est nécessaire de développer une formule permettant une absorption optimale du principe actif dans les couches superficielles et/ou profondes de la peau.

La quatrième partie est consacrée à l'étude de la formule de base, l'ACETUMINE MERCIER®, ses principaux composants et ses indications.

Enfin, la cinquième et dernière partie présente la nouvelle formule. Pour cela, nous avons étudié plusieurs actifs et ingrédients dermo-cosmétiques, afin de sélectionner ceux qui nous semblaient les plus adaptés pour remplacer les anciens composants dans l'optique d'une bien meilleure innocuité.

I. La peau

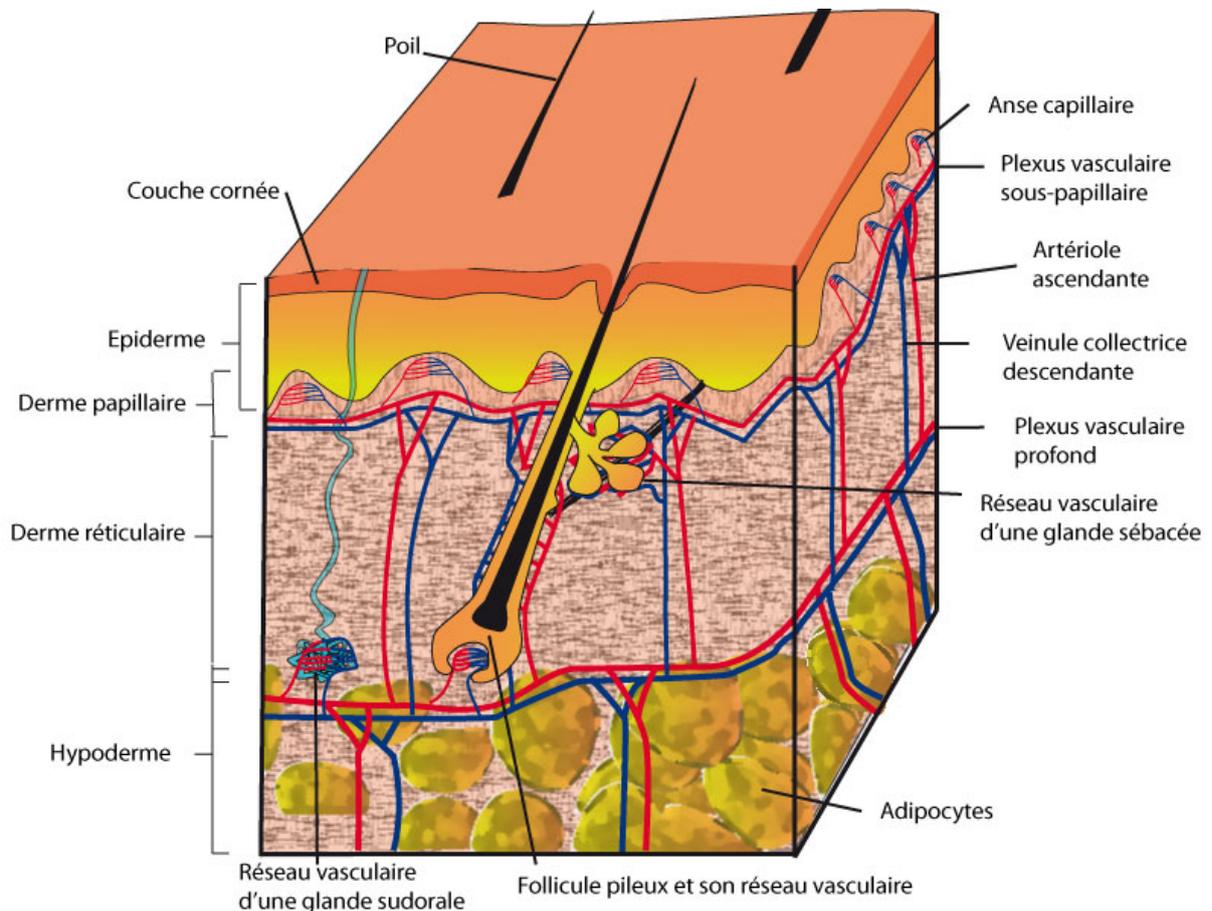
A. Structure et physiologique de la peau : ⁽¹⁾

La peau recouvre la totalité de la surface du corps humain, elle est la première barrière de protection de l'organisme. C'est l'organe le plus important en poids (environ 5 kg) et en surface (2m²) de notre organisme. Elle est plus ou moins épaisse selon les parties de notre corps. La peau est une structure hétérogène dans laquelle on retrouve des cellules épithéliales mais aussi des cellules conjonctives, musculaires, vasculaires et nerveuses.

Sur le plan anatomique, la peau comprend trois parties principales :

- La partie superficielle : l'épiderme,
- Le derme,
- La partie plus profonde, l'hypoderme.

L'ensemble peau et phanères (ongles, cheveux, poils) constitue le tégument.



Annexe 1 : Schéma d'une coupe histologique de la peau.

1. L'épiderme ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

L'épiderme (du grec epi, dessus et derma, la peau) est la couche la plus superficielle de la peau.

Son épaisseur est en moyenne de 110 µm mais elle varie beaucoup selon les localisations du corps : très fine au niveau des paupières et elle est plus épaisse au niveau palmo-plantaire.

C'est un tissu épithélium de revêtement stratifié pavimenteux en perpétuel renouvellement. Il est donc composé de plusieurs assises (appelées aussi, strates) cellulaires plates (pavimenteux) kératinisées qui prennent des aspects morphologiquement différents au fur et à mesure de leur progression vers la surface.

L'épiderme est un tissu qui se renouvelle tous les 28 jours en moyenne et selon un programme très précis de différenciation.

A la surface, l'épiderme est formé de cellules mortes kératinisées, qui desquament.

Dans l'épiderme, on retrouve quatre grands types cellulaires :

- Les kératinocytes qui représentent 80% des cellules de l'épiderme et qui ont un rôle fondamental, ce sont eux qui constituent la barrière cutanée.

À côté des kératinocytes, on retrouve 20% d'autres cellules comprenant :

- Les mélanocytes, responsables de la synthèse de la mélanine, celle-ci colore les kératinocytes et les protège des rayons ultra-violets provenant du soleil ;
- Les cellules de Langerhans qui participent à la défense de l'organisme vis-à-vis des agressions extérieures ;
- Les cellules de Merkel, cellules nerveuses qui jouent un rôle essentiel dans la sensibilité tactile.

L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais il renferme cependant de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

a) Les kératinocytes :

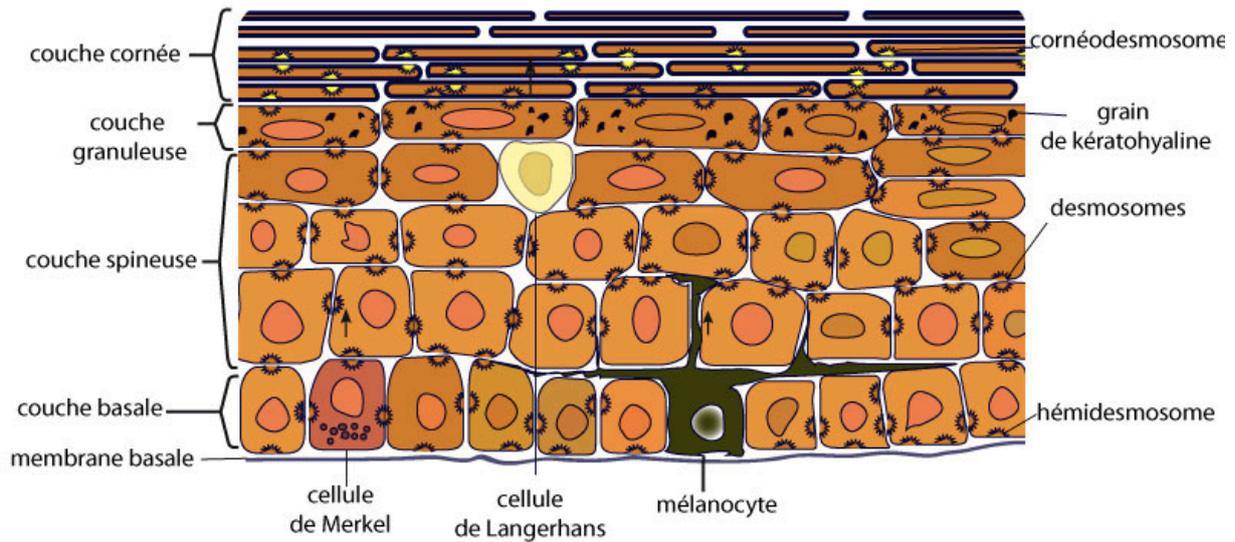
Les kératinocytes sont les cellules principales de l'épiderme. Leur composition et leur apparence varient au fur et à mesure de leur maturation. Ils naissent dans la couche profonde de l'épiderme (la couche basale) et migrent en 3 ou 4 semaines vers la surface, que l'on appelle aussi la couche cornée. C'est à ce niveau qu'elles meurent et prennent la forme d'écailles (ou squames). Leur principale caractéristique est leur capacité à se différencier en fabriquant de la kératine. La kératine est une protéine fibreuse riche en soufre et insoluble à l'eau. Elle permet ainsi à la peau de jouer son rôle protecteur et imperméable.

Néanmoins il est important de signaler que d'après Dréno B. « ... Aujourd'hui la fonction des kératinocytes ne se limite pas uniquement à un rôle de barrière, mais que ce sont également des cellules qui ont une activité immunologique à part entière, pouvant ainsi exprimer des antigènes de classe et certaines molécules d'adhésion comme ICAM1 leur conférant une activité de cellules présentatrices d'antigènes. Ils produisent aussi de nombreuses cytokines (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...). » ⁽¹⁾

Dans l'épiderme, les kératinocytes peuvent être divisés en quatre couches superposées qui représentent leurs différents stades de différenciation :

- La couche basale ou couche germinative (*Stratum germinativum*)
- La couche épineuse ou couche de Malpighi (*Stratum spinosum*)
- La couche granuleuse (*Stratum granulosum*)
- La couche cornée (*Stratum corneum*).

Quel que soit le stade de différenciation des kératinocytes, ils sont liés entre eux par des « attaches », appelés les desmosomes, qui jouent un rôle important dans la résistance de l'épiderme.



Annexe 2 : Coupe de l'épiderme

- **La couche basale ou couche germinative :**

C'est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est directement en contact avec la jonction dermo-épidermique. Les kératinocytes, à large noyau cylindriques ou cubiques sont disposés en une couche monocellulaire. Ils sont liés entre eux par des desmosomes, et à la jonction dermo-épidermique par des hémidesmosomes grâce à des filaments intermédiaires ou tonofilaments formés par la kératine.

L'activité mitotique est très importante, permettant ainsi un renouvellement perpétuel en donnant deux cellules filles identiques : une pour le pool germinatif et l'autre pour le pool de différenciation.

- **La couche épineuse ou couche de Malpighi :**

Elle est composée de 5 à 15 assises de kératinocytes volumineux et polyédriques. Les kératinocytes s'aplatissent au fur et à mesure de leur ascension. Ils peuvent encore se diviser, mais sont fixés les uns aux autres par les desmosomes qui leur donnent un aspect d'épines, caractéristique de cette couche, dite épineuse.

Ces liaisons assurent une forte cohésion entre les cellules et confèrent ainsi une bonne résistance mécanique à cette couche.

Les kératinocytes possèdent dans leurs cytoplasmes des paquets de tonofilaments, de nombreux organites et des précurseurs de la kératine.

- **La couche granuleuse :**

Elle est constituée de 1 à 3 assises de kératinocytes aplatis et fusiformes disposés parallèlement à la surface cutanée. On voit apparaître dans leur cytoplasme des granulations denses aux électrons :

- Des grains de kératohyaline hydrophiles. Ce sont un assemblage de protéines riches en histidine et en filaments de kératine. Ils contribuent à l'élaboration de la matrice fibreuse qui enrobe la kératine.

- Des corps lamellaires hydrophobes ou corps d'Odland. Ces petits organites prennent naissance dans l'appareil de Golgi, sont riches en céramides et en cholestérols.

Au fur et à mesure de leur ascension, leurs organites se raréfient, leurs noyaux dégénèrent et la membrane plasmique se densifie.

- **La couche cornée** ⁽⁴⁾

C'est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Elle est composée de 4 à 20 assises de cellules plates et parallèles à la jonction dermo-épidermique appelées les cornéocytes. Leurs cytoplasmes sont remplis de filaments kératines, ils ne possèdent plus de noyaux, ni d'organites cytoplasmiques, ni de kératohyaline. La membrane plasmique est épaisse, elle est doublée d'une couche lipidique apolaire. Très adhérents, très hydrophobes, les cornéocytes exercent une fonction de barrière indispensable.

En surface, les cornéocytes ont perdu leurs jonctions et se détachent. Ils sont éliminés de façon très ordonnée : c'est le processus physiologique de desquamation. Le cycle de différenciation depuis les kératinocytes basaux jusqu'à la desquamation nécessite 21 jours.

NB : Lorsque la peau est plus épaisse, il existe une cinquième couche, la couche claire.

Le processus de kératinisation : ⁽²⁾

L'épiderme est une structure en perpétuel auto-renouvellement.

La kératinisation est un processus de différenciation par lequel les cellules épidermiques vivantes de la couche granuleuse se transforment en cellules squameuses mortes.

Ce processus implique la synthèse de protéines et lipides, associés à d'importants changements morphologiques.

Au cours de la kératinisation, les cellules granuleuses perdent leurs noyaux et leurs organites intracellulaires. Le contenu des grains de kératohyaline est dispersé dans le cytoplasme, provoquant la maturation de la profilaggrine en filaggrine. La filaggrine et les filaments de kératine s'organisent en un réseau pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes.

Cette matrice est riche en cystine, qui donne à la kératine ses propriétés insoluble et résistante. Dans la partie supérieure de la couche cornée, la filaggrine est protéolysée en acides aminés polaires libres :

- l'acide urocanique (UCA) qui absorbe les rayonnements UV ;
- l'acide pyrrolidone carboxylique (PCA) qui permet l'hydratation de la couche cornée en surface.

De plus, à la jonction entre la couche granuleuse et la couche cornée, les corps lamellaires (les corps Odland) fusionnent avec la membrane plasmique et déversent leur contenu lipidique dans les espaces intercellulaires. Une fois libérés, les lipides présents dans les corps lamellaires fusionnent pour constituer d'amples lamelles qui se superposent parallèlement à la surface des cornéocytes pour former un ciment inter-cornéocytaire compact. Ce dernier joue un rôle majeur dans la fonction « barrière » de l'épiderme.

La desquamation correspond à la libération des cornéocytes. Elle résulte de l'activité d'enzymes de la famille de la trypsine et de la chymotrypsine qui sont responsables de la destruction des attaches inter-cornéocytaires.

b) Les mélanocytes :

Les mélanocytes, principalement situés dans la couche basale, sont la deuxième grande famille de cellule épidermique. Ces cellules dendritiques ont une activité dopa-oxydasique et produisent un pigment appelé mélanine (du grec *melas* = noir). Ces pigments s'accumulent dans la région supra-nucléaire du cytoplasme, ils donnent à la peau sa couleur. En effet, la couleur de la peau a deux origines : la pigmentation (mélanine et carotène) et la vascularisation. Il existe deux types de mélanine dans les cellules épidermiques : les phéomélanines (pigments jaune-rouge) et les eumélanines (pigments brun-noir). Les pigments assurent également la photoprotection vitale.

La répartition entre phéomélanines et eumélanines est à l'origine du phototype cutané.

La mélanogénèse est le processus qui permet la synthèse et la distribution de la mélanine dans l'organisme. Elle a lieu dans les mélanocytes, au sein d'organelles spécifiques, les mélanosomes. La tyrosinase est l'enzyme qui intervient dans les premières étapes de la

synthèse de la phéomélanine et de l'eumélanine. Elle entraîne la conversion de la L-tyrosine en L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) et son oxydation en dopaquinone. A partir de cette étape, les voies de synthèse diffèrent pour l'eumélanine et la phéomélanine.

c) Les cellules de Langerhans : ⁽¹⁾

Les cellules de Langerhans représentent la troisième famille cellule épidermique (3 à 8%). Dérivées de la lignée monocyttaire, elles appartiennent au système immunitaire.

Synthétisées dans les organes hématopoïétiques, elles sont également présentes dans les glandes sébacées, sudoripares, les muqueuses buccales, oesophagiennes, rectales et vaginales. Elles se différencient des mélanocytes par la présence dans leur cytoplasme d'organelles spécifiques, les granules de Birbeck qui participent au processus d'endocytose des cellules de Langerhans.

Au niveau de l'épiderme, ces cellules sont des cellules dendritiques indifférenciées qui présentent au niveau de leur membrane un marqueur spécifique : l'antigène CD1a. Elles sont capables de reconnaître et capturer les antigènes, de les endocyter et de les ré-exprimer à leur surface pour activer les lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques afin d'induire une réponse immune de type cellulaire. Ces cellules sont donc essentiels au système de défense de l'organisme, elles interviennent par exemple dans les dermatites cutanées et les réactions inflammatoires.

d) Les cellules de Merkel ⁽¹⁾

Les cellules de Merkel, quatrième famille de cellules épidermiques sont des cellules neuro-épithéliales, situées dans la couche basale de l'épiderme avec une distribution corporelle irrégulière. Elles peuvent être isolées ou regroupées en amas appelés corpuscules de Merkel. Ces cellules sont particulièrement présentes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Elles possèdent une fonction de mécanorécepteur responsable de la sensation tactile fine.

e) Le film cutané de surface : ⁽⁴⁾

La surface de la peau n'est pas réellement en contact direct avec l'extérieur. En effet, elle est recouverte d'un film protecteur qui permet à la peau de maintenir son hydratation et de se protéger contre les agressions extérieures.

Le film cutané de surface est constitué essentiellement d'un film hydrolipidique, de cellules mortes (produits issus de la kératinisation) et de micro-organismes constituant la flore cutanée.

Le film hydrolipidique est une émulsion de type eau dans l'huile. Il possède un pH acide (entre 5 et 6). Il est composé de deux phases distinctes :

- La phase aqueuse constituée essentiellement d'eau, de sueur, de composés azotés, des métabolites du glucose, de chlorure de sodium, d'oligo-éléments, de potassium... ;
- La phase lipidique qui provient du sébum ainsi que d'autres lipides synthétisés par les cellules épidermiques.

Le film cutané de surface limite la pénétration de substances étrangères ainsi que les agressions bactériennes ou mycosiques tout en favorisant le développement d'une flore normale. Grâce à son pH acide et ses lipides, il limite le développement de micro-organismes.

Il assure également le maintien l'hydratation de la couche cornée, protège la peau des agressions extérieures et confère à l'épiderme souplesse, éclat et douceur.

f) La flore cutanée ⁽⁷⁾

Le film cutané est colonisé par une flore microbienne indispensable à la protection de la peau et du système immunitaire. Cette flore varie en fonction du climat (température, taux d'humidité, pH), de l'âge (le nouveau-né ne possède pas de flore microbienne), de la région du corps et nombreux autres facteurs.

Elle est constituée :

- D'une flore microbienne résidente, potentiellement non pathogène qui prévient la colonisation par d'autres microorganismes.

On la retrouve de façon stable au niveau de la couche cornée ou du follicule pileux. Elle est composée principalement :

- « de bactéries : organismes corynébactériiformes comportant des corynébactéries et des bactéries du genre *Brevibacterium*, des propionibactéries, des staphylocoques coagulase négatif, notamment *epidermidis* et de micro-coques. Les seules bactéries Gram négatif résidentes de la peau font partie du genre *Acinetobacter*,
- de levures lipophiles du genre *Malassezia*,

- de parasites de la famille des acariens tels les Demodex,
- et probablement certains virus (notamment de la famille des papillomavirus), » ⁽⁷⁾
- D'une flore transitoire potentiellement pathogène. Elle est constituée de germes provenant souvent du tube digestif ou du rhinopharynx. Il s'agit principalement de bactéries de la famille des Staphylocoques aureus, Streptocoques, Bacilleus, Neisseiria ou parfois même de levures telles que Cancida.

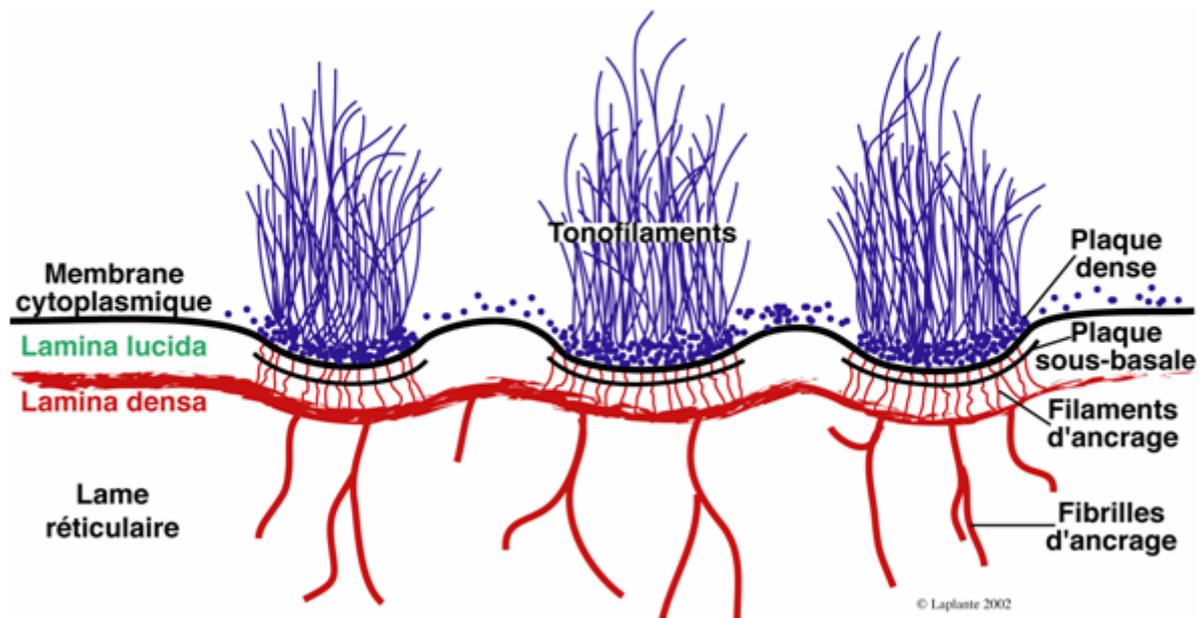
2. La jonction dermo-épidermique : ⁽⁴⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Elle est aussi appelée lame basale ou membrane basale épidermique.

Cette jonction est la zone d'attache entre le derme et l'épiderme. Elle constitue une surface d'échange entre les deux couches, un lieu de stockage de cytokines et une barrière chimique et physique due à une forte cohésion entre les cellules.

Elle est synthétisée par les kératinocytes basaux de l'épiderme et les fibroblastes du derme.

La jonction dermo-épidermique possède une structure complexe d'environ 100nm d'épaisseur.



Annexe 3 : Schéma de la jonction dermo-épidermique

En microscopie électronique à transmission, on peut distinguer trois couches bien distinctes. De l'épiderme vers le derme, on trouve :

- Un feuillet clair aux électrons, la *lamina lucida* de 20 à 40 nm d'épaisseur, directement en contact avec la membrane plasmique des cellules de la couche basale de l'épiderme. Cette membrane contient les hémidesmosomes reliés à des filaments

d'ancrages très fins, riches en laminine, traversant la lamina lucida.

- Un feuillet dense aux électrons, la *lamina densa*, constituée essentiellement du collagène de type IV qui lui confère sa force et sa rigidité, des glycoprotéines (le nidogène et la laminine) ainsi que des protéoglycanes (le perlécan).

Les filaments d'ancrage amarrent les hémidesmosomes à la lamina densa en traversant la lamina lucida.

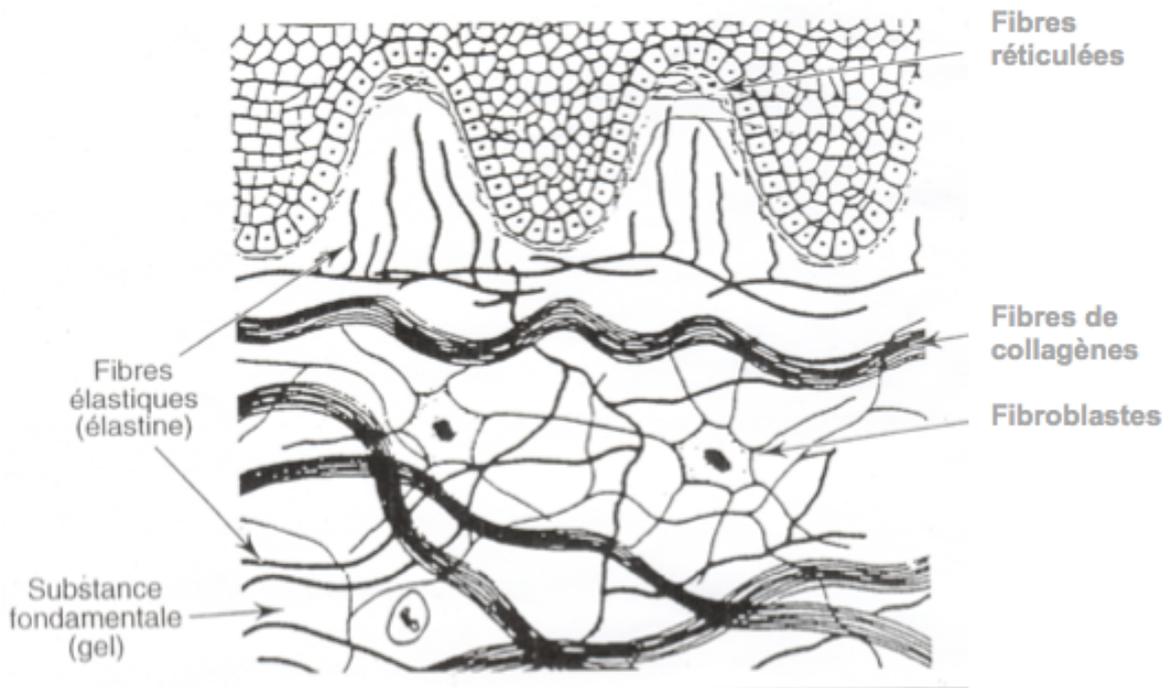
- La région située sous la *lamina densa*, la *sub-lamina densa* ou la lame réticulaire. Qui contient principalement les fibrilles d'ancrage et les faisceaux de collagènes microfibrillaires et interstitiels. Elle est en contact avec le derme papillaire.

Cette JDE assure donc des rôles indispensables : à la fois un rôle mécanique et élastique de soutien de l'épiderme, mais aussi un rôle biologique, comme la filtration sélective de certains sels et molécules. Elle participe à la régénération épidermique et au maintien du bon état cutané.

3. Le derme : ⁽¹⁾(5)

Le derme est compris entre l'épiderme et l'hypoderme. C'est la partie interne la plus épaisse de la peau, variant de 1 à 4 à 5-mm selon les zones.

Le derme est un tissu conjonctif de soutien dense et fibro-élastique. Il est composé principalement d'une matrice extracellulaire dans laquelle résident les cellules conjonctives (fibroblastes, mastocytes, macrophages...).



Annexe 4 : Schéma du derme

Les fibroblastes sont responsables de la production de fibres de collagène et de fibres élastiques, à l'origine de la souplesse et de l'élasticité de la peau. Le derme est le principal tissu de soutien de la peau.

Le derme est un tissu très vascularisé ce qui permet d'apporter à la peau les nutriments dont elle a besoin pour assurer ces différentes activités. Ces vaisseaux sanguins permettent également de réguler la température de la peau en se dilatant ou en se contractant. Ils s'arrêtent à la couche basale de l'épiderme, celui-ci n'étant pas vascularisé.

On y retrouve également des fibres nerveuses et des récepteurs sensoriels.

Il est divisé en deux étages :

- Le derme papillaire, le plus superficiel et le plus mince. Il se trouve directement sous l'épiderme et forme des papilles dermiques entre les crêtes épidermiques. Il est formé par un tissu conjonctif lâche renfermant des fibres de collagène de types I et III fines, isolées et orientées perpendiculairement ou obliquement à l'épiderme. De par sa proximité avec l'épiderme, il a un rôle fondamental dans les échanges avec celui-ci.
- Le derme réticulaire, plus profond et plus épais, est formé d'un tissu conjonctif dense. Les fibres de collagène et d'élastine s'entrecroisent parallèlement à la surface de la

peau, formant des faisceaux de grosses tailles. Il contient moins de fibres de collagènes de type III que le derme papillaire. Il se poursuit en profondeur, sans limite franche, par l'hypoderme.

Le riche réseau de vascularisation du derme est lié à la présence d'un plexus anastomotique superficiel sous le derme papillaire et un plexus anastomotique moyen sous le derme réticulaire.

Les principaux constituants du derme :

a) Les fibroblastes : ⁽⁶⁾

Les fibroblastes, cellules d'origine mésenchymateuse, représentent la population cellulaire la plus importante du derme.

C'est une famille cellulaire très hétérogène et il est actuellement impossible d'établir une classification.

La fonction principale des fibroblastes est de produire ou dégrader et d'organiser les composants de la matrice extracellulaire avec laquelle ils interagissent, par l'intermédiaire de récepteurs membranaires de type intégrine.

Les fibroblastes sont responsables de la synthèse du collagène, de l'élastine, de la fibrilline, de la substance fondamentale, des facteurs de croissance et des enzymes (collagénases et inhibiteurs de protéases matricielles). Ils permettent de dégrader la matrice extracellulaire, la renouvèlent et la réorganisent. Un même fibroblaste est capable de sécréter plusieurs types de collagène et de l'élastine simultanément. Cette activité sécrétrice s'intensifie lors de la cicatrisation.

Les fibroblastes collaborent avec les kératinocytes pour organiser la jonction dermo-épidermique.

Ils participent également à la défense anti-infectieuse et anti-virale par la sécrétion de chimiokines et d'interférons α .

Enfin, ils interviennent aussi dans la régulation physiologique de la peau en sécrétant un grand nombre de cytokines et jouent un rôle majeur dans les interactions dermo-épidermiques.

b) La matrice extracellulaire (MEC)

La matrice extracellaire est un des composant majeur du derme. Elle est constituée essentiellement par des fibres de collagène, des fibres d'élastine, des protéoglycanes et des glycoprotéines de structures.

- Les Glycoaminoglycanes (GAG)

Parmi les GAG, les plus représentés sont : l'acide hyaluronique, le chondroïtine-sulfate, le dermatane-sulfate, l'héparane-sulfate, l'héparine, le kératane-sulfate.

Les GAG sont des chaînes longues non ramifiées, composées d'une répétition d'un même motif disaccharidique. Un des deux saccharides est toujours un glucide aminé et l'autre généralement un acide uronique. Ils sont riche en groupement sulfate ce qui leur confère une charge globale négative. Très hydrophile, il forme un gel hydraté qui, à faible concentration, peut remplir les espaces extracellulaires.

Cas particulier de l'acide hyaluronique :

C'est l'un des composant majeur de la matrice extracellulaire. Ce GAG est formé par environ 25000 répétitions d'un même disaccharide d'acide D-glucuronique et de D-N-acétylglucosamine. Cependant, il se distingue des autres car il existe à l'état libre dans la matrice, il n'est pas fixé de façon covalente à une protéine et ne possède pas de groupement sulfate.

Ses propriétés biologiques dépendent de son poids moléculaire. Il permet l'hydratation de la peau, la régulation cellulaire, il a des propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes, cicatrisantes et joue un rôle important dans la résistance aux forces qui compriment les tissus.

- Les Protéoglycanes : ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

Ce sont des composants essentiels de la matrice extracellulaire, tel que le perlecan et l'aggrécane. Ce sont des macromolécules composées d'une protéine, appelée *core protein*, liée par liaison covalente à une structure polyosidique (les glycosaminoglycanes : GAGs). Les GAGs représentent la partie la plus importante de la molécule. Ils sont accrochées sur des résidus sérine de la chaîne polypeptidique par une liaison de type O-glycosidique , grâce à la glycosyltransférase.

Ces protéoglycanes ont un rôle majeur dans l'hydratation des tissus, la diffusion des métabolites et le maintien de la structure du derme.

- Le collagène : ⁽²⁾

C'est une glycoprotéine fibreuse présente en très grande quantité dans l'organisme.

On dénombre de nombreux types de collagène (de I à XIX), différenciés par leur morphologie, leurs séquences d'acides aminés et leurs propriétés physiques.

Les collagènes I et II sont ceux que l'on retrouve en majorité dans le derme.

La structure de base du collagène est une triple hélice riche en glycine, en proline et en hydroxyproline comportant deux propeptides C et N aux extrémités.

Le collagène est synthétisé par les fibroblastes et sécrété dans le milieu extracellulaire sous forme de procollagène. Ses extrémités sont ensuite éliminées par clivage afin de former le collagène. Il s'associe en fibre et crée un réseau tridimensionnel permettant de stocker les forces de tension.

- Les fibres élastines : ⁽⁴⁾

Elles sont responsables de l'élasticité de la peau et sont principalement composées d'élastine et de microfibrilles qui entourent l'élastine.

L'élastine est une protéine non glycosylée, très hydrophobe et riche en glycine et proline. Elle est synthétisée par les fibroblastes sous forme de précurseur, la tropoélastine qui est polymérisée au sein de la MEC.

- La fibronectine :

C'est une glycoprotéine de structure synthétisée par les fibroblastes. Elle possède des domaines globulaires spécifiques pour former des liaisons à différentes molécules de la matrice (collagène, PG) ou aux cellules.

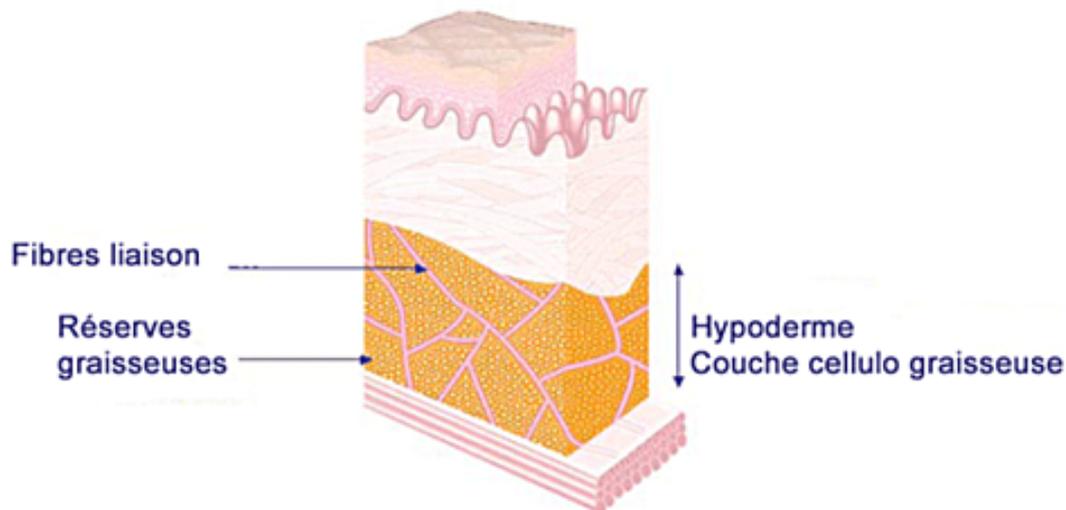
Elle joue un rôle essentiel dans la migration et l'adhésion cellulaire.

- Autres types cellulaires :

Dans le derme, on retrouve également des cellules endothéliales organisées en vaisseaux, des macrophages, des mastocytes, des lymphocytes, des cellules dendritiques et d'autres cellules immunitaires.

4. L'hypoderme : ⁽⁸⁾

L'hypoderme est un tissu conjonctif adipeux blanc, c'est la couche la plus profonde de la peau. Il représente 15 à 20% de la masse corporelle et varie selon les régions du corps, du sexe, de l'âge, du mode de vie et du déterminisme génétique.



Annexe 5 : Schéma simplifié de l'épiderme

Il est rattaché au derme sous-jacent par des fibres de collagène et d'élastine.

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche, largement vascularisé et traversé par des fibres nerveuses. Il est principalement composé de cellules adipeuses, les adipocytes blancs, regroupées en lobules et en lobes, séparés par des cloisons conjonctives constituées de fibres de collagène et de réticuline.

Les adipocytes sont des cellules capables d'accumuler et de stocker d'importantes quantités de graisses.

De ce fait, l'hypoderme est un grand réservoir énergétique qui peut stocker les lipides sous formes de triglycérides dans des vacuoles ou les libérer sous forme d'acides gras ou de glycérol.

Il joue également un rôle fondamental dans la thermorégulation grâce au caractère isolant de la graisse.

L'hypoderme forme un coussin de protection séparant la peau des membranes fibreuses qui entourent les organes plus profonds, muscles et os. Il protège l'organisme des chocs et modèle le corps en lui donnant sa forme.

Enfin, c'est également un organe endocrinien qui synthétise et sécrète des adipokines qui participent à la régulation du métabolisme énergétique, localement ou systémiquement. Elles peuvent également jouer un rôle dans la régulation de l'inflammation de l'organisme.

5. Les annexes de la peau :

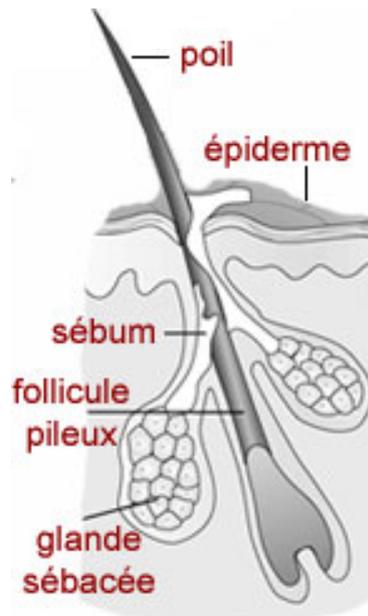
Ce sont des formations épithéliales complexes qui se développent grâce à une participation du derme et de l'épiderme. Elles sont constituées :

- des follicules pilo-sébacés qui ont un rôle dans la fonction tactile, dans la thermorégulation et dans l'absorption cutanée ;
- des glandes sudorales ayant un rôle essentiel dans la thermorégulation.

a) Les follicules pilo-sébacés : ⁽⁸⁾ ⁽¹²⁾

L'appareil pilo-sébacé est constitué du poil et sa gaine, de glandes sébacées, du muscle arrecteur du poil et parfois de glandes apocrines.

A chaque poil est rattaché une glande sébacée qui fabrique et excrète du sébum à la surface de la peau. La grande majorité du corps humain est recouverte de poils, à l'exception de certaines régions (les plantes des pieds, les paumes de la main, les parties latérales des doigts et des orteils, les muqueuses buccales et génitales).



Annexe 6 : Schéma du follicule pilo-sébacé.

- Les glandes sébacées sont situées dans le derme moyen. Ce sont des glandes acineuses en grappe. On les retrouve principalement au niveau du visage.

Elles élaborent le sébum, lui-même principalement composé de triglycérides, de cires, de squalène et de cholestérol estérifié et libre.

Les glandes sébacées sont soumises à une régulation :

- Hormonale par les androgènes (testostérone pour l'homme, DHEA et Δ 4androstènedione pour la femme)
- Non hormonale par des facteurs tels que le sébum (rétrocontrôle), la température, la sudation, le moment de la journée, l'âge, le sexe et le cycle menstruel.

Lorsque que la sécrétion de sébum augmente, la peau devient grasse.

De plus, le sébum participe, avec la sueur, à la composition du film hydrolipidique.

Enfin, il lutte contre la déshydratation cutanée et permet l'équilibre de la flore bactérienne.

- Le follicule pileux est une structure très complexe. C'est la cavité où le poil prend racine. Chaque poil provient d'une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'enfonce dans le derme.

- Les poils sont composés d'une partie invisible, la racine, entourée d'une gaine et d'une partie visible, biologiquement morte, la tige.

- Le muscle arrecteur est un muscle lisse innervé par le système nerveux sympathique. Sa contraction entraîne le redressement du poil en réaction au froid ou à la peur. C'est ce qu'on appelle le phénomène de « chair de poule ».

b) Les glandes sudoripares ou glandes sudorales : ⁽²⁾

Il existe deux types de glandes sudoripares :

- les glandes sudoripares eccrines :

Leur localisation varie selon les régions du corps, elles sont plus nombreuses au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds.

Ce sont des glandes exocrines responsables de la plus grande partie des sécrétions sudorales grâce à une partie sécrétrice, le peloton sécrétoire et un long canal excréteur qui traverse le derme.

Les glandes eccrines sont le « reins de la peau ». Elles sécrètent une sueur limpide et inodore qui contient des peptides antimicrobiens.

- Les glandes apocrines :

Elles sont localisées au niveau de zones très précises : creux axillaire, mamelon, mont de Venus, conduit auditif externe, région périnéale, petites lèvres et prépuce. Ces glandes sont

associées au follicule pileux. Elles sécrètent une sueur plutôt laiteuse, odorante, visqueuse et riche en substances organiques.

B. Propriétés et fonctions de la peau : ⁽¹⁾(8)

La peau, lorsqu'elle est en bonne « intégrité », possède de multiples fonctions :

- Elle assure la communication entre l'organisme et le milieu extérieur ;
- C'est une barrière physique souple de protection contre le milieu extérieur. Elle protège l'organisme de la plupart des agressions : les traumatismes, la chaleur, les agressions chimiques, microbiennes, les rayons solaires. Elle possède une grande capacité de régénération et de cicatrisation.
 - La peau étant une barrière sélective, elle a un rôle essentiel dans les échanges gazeux et thermiques.
 - La peau permet également le maintien de la température corporelle. En effet, la température du corps est maintenue à $37 \pm 0,5$ ° par l'équilibre permanent entre les apports et les pertes de chaleur. Cette régulation est due à un réseau de petits vaisseaux qui se dilatent pour permettre d'augmenter la déperdition de chaleur ou se contractent lorsqu'il fait froid.
 - Qui plus est, la peau possède une fonction sensorielle fondamentale : la nociception. Les nombreuses terminaisons nerveuses de la peau permettent de capter de nombreuses informations (tels que le froid, la chaleur, la pression, la douleur) qui sont retransmises et interprétées par le cerveau.
 - Une autre fonction importante de la peau est la fonction métabolique. Lorsqu'elle est exposée aux ultraviolets (en particulier les UVB), la peau participe à la synthèse de la vitamine D, une vitamine antirachitique nécessaire à la bonne absorption du calcium et phosphore par l'intestin. Le calcium et le phosphore servent à la minéralisation de l'os, du cartilage et des dents. Elle participe également au métabolisme lipide en faisant du derme l'une des plus importantes réserves énergétiques de l'organisme.
 - Enfin, certaines cellules épidermiques, tels que les cellules de Langerhans (cellules dendritiques) confèrent à la peau un rôle important dans la protection immunitaire du corps.

II. Les altérations de la peau

A. La cicatrisation de plaie :

La peau est une barrière naturelle contre l'environnement. Comme on l'a décrit précédemment, elle exerce un grand nombre de fonctions protectrices fondamentales.

Lorsque son intégrité est compromise, par des blessures aiguës ou chroniques, le corps amorce un processus dynamique de guérison partielle et rétablit la fonction de barrière de la peau. Le but de la cicatrisation est de restaurer l'intégrité tissulaire et l'hémostase.

1. La plaie :

La plaie est une interruption du revêtement cutané, généralement associée à une perte de substance.

Elle peut être superficielle et dans ce cas, seul l'épiderme est atteint et/ou une partie du derme, ou profonde avec exposition des tissus sous-cutanés.

Son évolution dépend de sa profondeur, de son étendue ainsi que des facteurs locaux ou généraux qui peuvent ralentir ou empêcher sa guérison.

Caractéristiques morphologiques d'une plaie : ⁽¹³⁾

L'échelle colorielle internationale permet de standardiser les différents stades d'évolution des plaies. Elle est utile pour le choix de matériel pour le traitement de la plaie.

- Nécrotique : NOIRE :

La plaie est recouverte d'une plaque noirâtre, sèche, correspondant au tissu nécrosé.

- Fibrineuse : JAUNE :

Un tissu jaunâtre, plus ou moins adhérent, recouvre la plaie.

- Fibreuse : BLANCHE :

La plaie est recouverte de tissu blanchâtre, adhérent, correspondant au tissu fibreux dévascularisé. Elle est souvent décrite comme atone.

- Granuleuse : ROUGE :

La plaie est constituée de tissu rouge, bien vascularisé, d'apparence granuleuse correspondant au tissu de granulation.

- Epithélialisée ROSE :

La plaie est recouverte d'un épithélium de couleur rose nacré.

- Infectée : VERTE :

La plaie est recouverte de sécrétions purulentes parfois nauséabondes et entourées d'un halo inflammatoire (rouge, chaud, douloureux).

On peut également observer des plaies :

- Exsudatives :

Les ulcères veineux, le délabrement traumatique, les brûlures... la plupart de ces plaies sont exsudatives. La plaie est recouverte de sérosités claires, plus ou moins épaisses selon s'il s'agit de sérum de fibrine ou de lymphes.

- Sèches :

La plaie est peu productive, elle a tendance à sécher.

Les différents types de plaies :

- Aiguës :

SI aucun facteur ne retarde la cicatrisation, une plaie aiguë présente un temps de cicatrisation normal.

→ Les plaies traumatiques : C'est une déchirure de la chair pouvant être causée de manière accidentelle, par une chute, une morsure ou un contact avec un outil ou un objet tranchant. Elles résultent souvent d'un accident du quotidien.

→ Les brûlures (voir partie sur les brûlures).

- Chroniques : ⁽¹⁵⁾

Une plaie est considérée comme chronique après quatre à six semaines d'évolution.

→ L'ulcère : C'est une plaie chronique avec une perte de substance plus ou moins profonde, pouvant aller de la peau jusqu'à l'os. Il peut être provoqué ou d'apparition insidieuse, de taille variable sans guérison spontanée. Il siège le plus souvent au niveau de la jambe.

Il existe différents types d'ulcère en fonction de leur étiologie :

- L'ulcère veineux, cause la plus fréquente d'ulcération des membres inférieurs.

Le sang veineux draine une grande quantité d'éléments toxiques et de déchets. L'hyperpression veineuse provoque un œdème qui empêche retour de toxines qui agressent les cellules voisines et provoque une nécrose pouvant évoluer en ulcère.

- L'ulcère artériel, généralement lié à une artériopathie périphérique oblitérante chronique. Les artères approvisionnent les cellules en éléments nutritifs (O₂). En

présence d'une obstruction artérielle, l'O₂ n'arrive pas aux tissus, qui meurent : l'ulcération.

- Les ulcères d'étiologies rares classés en fonction de la présence ou non d'un aspect ischémique.

→ L'escarre : C'est une "plaie de pression". Ils sont fréquents chez l'adulte ou le sujet âgé. Les personnes à risque sont généralement fragilisées par une maladie ou l'âge avancé et immobilisées dans un lit ou un fauteuil.

La plaie est généralement en forme de cône à base profonde. Elle est due à une compression prolongée et excessive des muscles ou des tissus mous entre une saillie osseuse et un plan dur (lit ou fauteuil).

Les escarres apparaissent brutalement, en quelques heures, et évoluent très vite : occlusion vasculaire puis ischémie pouvant aboutir à une nécrose tissulaire irréversible.

Ils sont généralement situés au niveau du sacrum et des talons. Cependant, d'autres zones peuvent être touchées, notamment : les ischions (région fessière en position assise au fauteuil), les trochanters (région de la hanche), les coudes, les malléoles, les omoplates et l'occiput (à l'arrière de la tête).

Il est possible de les classer en fonction de leur profondeur : ⁽¹³⁾

- Stade 0 : Rougeur cutanée disparaissant à la pression.
- Stade I : Ce stade est encore réversible. L'érythème de peau est intact, sans contusion.

La peau peut être plus chaude ou plus froide, et la consistance des tissus peut être ferme et/ou douloureuse.

- Stade II : Il y a des pertes superficielles de substance pouvant provenir de l'épiderme, le derme, ou les deux. Elle a l'aspect d'une cloque emplie de sérum, intacte ou ouverte, ou d'un escarre peu profonde, humide ou sèche.

- Stade III : Il y a des pertes partielles de substance dans l'épaisseur cutanée, avec atteinte de l'aponévrose et des muscles.

Les nerfs étant atteints, la base de l'escarre devient indolore.

- Stade IV : Il y a une perte de substance totale dans l'épaisseur cutanée, avec mise à nu de l'articulation et de l'os.

2. La cicatrisation :

La cicatrisation est processus biologique naturel et dynamique qui débute juste après l'agression.

Il se déroule selon des phases bien définies : l'homéostasie, l'inflammation, la prolifération ou granulation et le remodelage.

La cicatrisation se fait de façon optimale dans un milieu humide et équilibré.

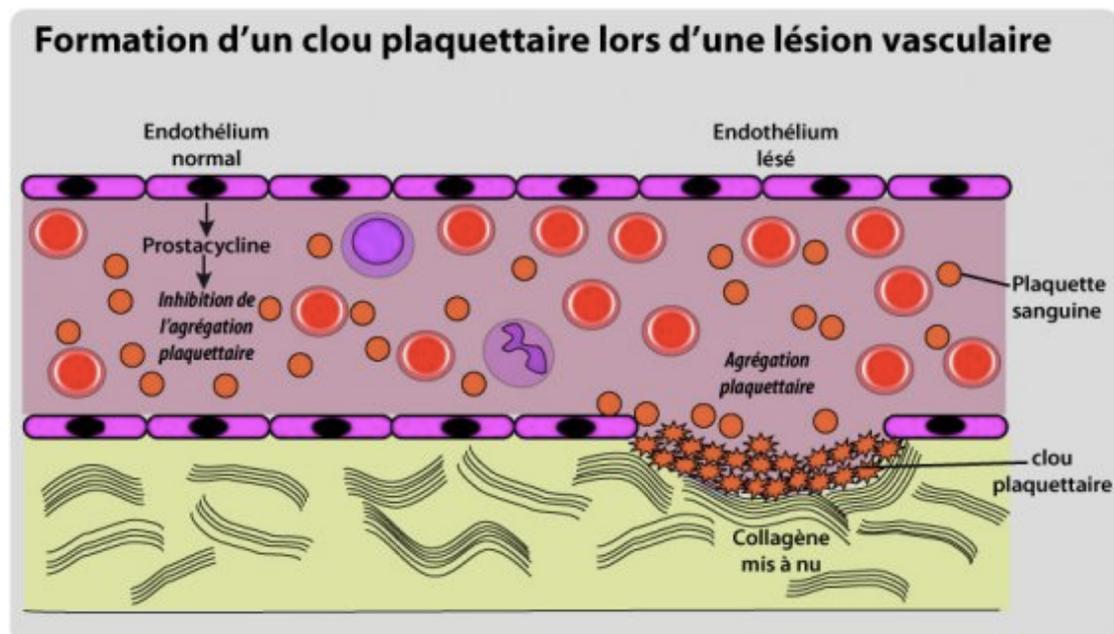
La phase vasculaire : ⁽¹⁶⁾

Lors de la blessure, la réponse cellulaire immédiate est la phase vasculaire ou hémostasie qui survient quelques minutes après la blessure.

La rupture des vaisseaux entraîne un saignement. Le vaisseau touché va aussitôt se contracter pour limiter la perte de sang.

L'hémostasie implique la libération, l'activation et l'agrégation plaquettaire ainsi que le relargage de nombreux médiateurs et protéines.

En effet, sur un épithélium sain, les plaquettes n'adhèrent pas à l'endothélium, cette adhésion est bloquée par la prostaglandine. Lorsque l'épithélium est mis à nu, les plaquettes adhèrent au collagène grâce la fibronectine et au facteur de Von Willebrand (glycoprotéine de la famille des intégrines). Les plaquettes s'entassent pour former le clou plaquettaire qui permettra de stopper l'hémorragie.



Annexe 7 : Formation d'un clou plaquettaire lors d'une lésion vasculaire.

La coagulation débute, la thrombine transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui forme un réseau dense, le caillot fibrino-plaquettaire entourant le clou plaquettaire. Cette étape implique l'activation de nombreux facteurs de la coagulation. Le caillot sanguin est composé principalement de plaquettes incluses dans un maillage de fibres de fibrine entremêlées avec de la fibronectine plasmatique et des petites quantités de vitronectine, de thrombospondine et d'autres protéines. Ce caillot constitue matrice extracellulaire provisoire pour la migration des cellules endothéliales, des cellules inflammatoires et des fibroblastes. Il assure aussi la protection de la peau vis à vis de l'extérieur.

La phase inflammatoire : ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁷⁾

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme face à une agression extérieure.

Cliniquement, elle se caractérise par quatre signes cardinaux : rougeur, gonflement, chaleur et douleur.

La rougeur et la chaleur sont la conséquence d'une augmentation du débit sanguin au niveau de la plaie.

L'œdème résulte d'une fuite plasmatique due à l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux. Il comprime les fibres nerveuses, c'est ce qui provoque la douleur.

Au niveau de la plaie, les plaquettes libèrent de nombreux médiateurs, notamment le *platelet derived growth factor* (PDGF) responsable de la migration des cellules inflammatoires, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages.

Dans les heures qui suivent l'apparition de la plaie, les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont les premiers sur le site, ils migrent par diapédèse à travers les cellules endothéliales. Au bout de 24h, ils représentent presque 50% des cellules de la lésion. Les PNN sont en grandes parties piégés avec les plaquettes dans le caillot sanguin où ils vont libérer des facteurs amplifiant l'agrégation plaquettaire, la coagulation et attirent d'autres cellules inflammatoires par chimiotactisme.

Les neutrophiles nettoient la lésion en détruisant les agents pathogènes et en éliminant les débris cellulaires en les phagocytant par autolyse.

Les monocytes sont recrutés au même moment que les neutrophiles sous l'influence du *transforming growth factor* (TGF) et se différencient en macrophages. Ils adhèrent au réseau matriciel néoformé.

Les neutrophiles disparaissent au bout de quelques jours, phagocytés par les macrophages. Ces derniers, eux, continuent à s'amasser au niveau de la blessure.

Les macrophages jouent un rôle important quelque soit le stade de la cicatrisation. Ils sont activés lors de la phase inflammatoire, et permettent la présentation d'antigène, la phagocytose et sécrètent des cytokines inflammatoires tels que IL-1, IL-6, le *tumor necrotizing factor* (TNF α) et des facteurs de croissance tel que l'*insulin-like growth factor* (IGF-1).

Ils ont une activité détersive, ils nettoient la plaie en éliminant les pathogènes, les débris cellulaires, les plaquettes et les neutrophiles morts.

Ils servent également de pivot dans la transition entre l'inflammation et la réparation.

Les lymphocytes, eux, sont recrutés au bout d'une semaine, lorsque la plaie est déjà refermée. Ils interviennent si l'infection de la plaie n'a pu être limitée par les autres cellules inflammatoires.

La réponse inflammatoire se traduit également par une vasodilatation locale, permettant un afflux important de sang au niveau de la plaie, ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire, la formation locale d'un œdème.

Les principaux médiateurs de l'inflammation :

- L'histamine : synthétisée par les plaquettes puis par les mastocytes et les basophiles. Elle intervient dans l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins et la relaxation vasculaire.

- La thrombine : enzyme indispensable à la coagulation. Elle transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble et active les facteurs XIII, V et VIII de la coagulation. Elle participe également à l'activation plaquettaire. La thrombine possède un pouvoir mitogène sur les lymphocytes et les fibroblastes. Enfin, elle stimule la production de prostacycline, de PDGF, de l'inhibiteur du plasminogène et l'expression du PAF.

- Les Produits de Dégradation de la Fibrine (PDFs) induisent l'augmentation de la perméabilité vasculaire, attirent les PNN, les monocytes ainsi que les fibroblastes par chimiotactisme.

- Les métabolites de l'acide arachidonique, prostaglandines et leucotriènes. La 5-lipoxygénase est l'enzyme qui transforme l'acide arachidonique en leucotriène. Les cyclo-oxygénases COX-1 et COX-2 le transforment en prostaglandines.

Ils agissent aux différents stades de la réponse inflammatoire :

- Le tromboxane A2 (TxA2) stimule l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction des vaisseaux lésés ;
- La prostacycline (PGI2) est vasodilatatrice, elle bloque l'agrégation des plaquettes ;
- Les prostaglandines PGD2, PGE2 et PGF2 augmentent la perméabilité vasculaire ;
- Le leucotriène LtB4 joue un rôle majeur dans la diapédèse des neutrophiles en stimulant leur adhésion aux cellules endothéliales ;
- Le *Platelet Activating Factor* (PAF) sécrété par les neutrophiles induit une vasodilatation et l'agrégation plaquettaire.
- Les cytokines ont un rôle majeur dans le déclenchement et la régulation du processus inflammatoire. Elles sont produites par les cellules endothéliales, les monocytes/macrophages, les kératinocytes, les fibroblastes,... On distingue deux catégories de cytokines :
 - les pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-12, le TNF α et l'IFN- γ)
 - Les anti-inflammatoires (IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-13 et TGF- β).
- Le système du complément ;
- L'acide nitrique qui induit une vasodilatation vasculaire et augmente la perméabilité des vaisseaux. Il est produit par les cellules endothéliales et les macrophages.
- Les facteurs de croissances sont des protéines qui stimulent la prolifération cellulaires et leur migration. Ils sont produits par les plaquettes, les cellules endothéliales, les neutrophiles, les macrophages, les lymphocytes... ⁽¹⁷⁾

La phase de prolifération : ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ ⁽²⁰⁾

Enfin, quatre jours après la formation de la plaie, débute la phase de prolifération. La plaie est propre, prête à former un nouveau tissu et restaurer la fonction principale de barrière épidermique.

Le caillot va se rétracter et former un nouveau stroma conjonctif, le tissu de granulation. Il perdure entre 10 à 15 jours. On l'appelle ainsi car des granulations roses apparaissent à la surface du derme, correspondant aux nombreux capillaires qui l'envahissent.

Il est composé :

- de nombreux capillaires,
- de macrophages qui libèrent des facteurs de croissance nécessaires à l'angiogenèse,
- de vaisseaux sanguins qui oxygènent le tissu, et apportent les nutriments essentiels aux cellules impliquées dans la reconstruction tissulaire.

- de molécules structurales (acide hyaluronique, fibrine, fibronectine) nécessaires à l'élaboration de la MEC,
- de fibroblastes qui participent à la synthèse, au dépôt et au modelage de la MEC. Ils synthétisent du collagène, de la fibronectine, des protéoglycanes.

Le collagène néoformé est principalement le collagène de type III. Puis, au fur et à mesure, c'est type I qui prédomine.

Les macrophages participent aussi à l'initiation de la phase réparatrice en produisant des cytokines, qui stimulent la migration et prolifération des kératinocytes, des fibroblastes et des cellules endothéliales et la production du tissu de granulation.

Au 10ème jour, les fibroblastes peuvent se transformer en myofibroblastes, protéines capables de se déplacer et de se contracter. Ils vont rapprocher les bords de la plaie par contraction rendant la ré-épithélialisation plus facile.

La ré-épithélialisation permet le renouvellement cellulaire de l'épiderme rétablissant ainsi les propriétés protectrices de la peau.

Elle commence par la migration centripète des kératinocytes basaux ou des annexes sur des composants matriciels (fibronectine, collagène I et IV, thrombospondine). Ensuite, interviennent leur multiplication et leur différenciation.

La phase de remodelage : ⁽¹⁹⁾

C'est l'équilibre entre la dégradation et l'élaboration de la matrice extracellulaire ainsi que la maturation de la cicatrice avec une transformation histologique du tissu de granulation primaire en tissu épithélialisé cicatriciel. Elle dure plusieurs mois voir plusieurs années après la fermeture de la plaie.

Les lymphocytes sont très présents lors de cette phase. Les cytokines l'IFN- γ et chimiokines MCP-1, secrétés par les macrophages vont les faire migrer vers la lésion.

La phase finale implique la réorganisation du collagène et la formation de tissu cicatriciel.

Au niveau épidermique : ⁽²¹⁾

On observe trois phases :

- La migration : Les cellules épidermiques migrent en quelques heures, les kératinocytes polyédriques changent de forme et deviennent fusiformes. Les contacts intercellulaires sont modifiés, ils deviennent mobiles. Les kératinocytes possèdent donc une capacité de migration importante, provenant des couches de Malpighi des berges de la lésion et allant derrière la nappes de cellules migratrices.

- La prolifération : Deux heures après l'apparition de la plaie, les mitoses commencent et s'accroissent. Elles sont principalement situées en arrière des berges de la plaie.
- La maturation : Les kératinocytes retrouvent leur forme normale et leur fonction principale : la kératinisation.

B. L'érythème : ⁽²²⁾ ⁽²³⁾

Un érythème est une lésion cutanée très courante. Il se traduit par une rougeur transitoire de la peau causée par une vasodilatation des vaisseaux superficiels cutanés.

Cette vasodilatation peut être accompagnée d'une exsudation dermique (œdème) donnant un érythème plus ou moins papuleux.

Un exanthème est une éruption cutanée transitoire, d'apparition brutale. Il est souvent accompagné d'une atteinte muqueuse : énanthème.

Une érythrodermie se différencie d'un exanthème érythémateux par l'atteinte universelle des téguments (supérieure à 90%), sa durée (plusieurs semaines), son caractère squameux et son association à des signes généraux.

Classification : ⁽²³⁾

- Exanthèmes :
 - Exanthèmes érythémateux maculeux et/ou papuleux pouvant être dus à des infections bactériennes (syphilis, *M. pneumoniae*...), virales (rougeole, herpès, rubéole...), parasitaires (toxoplasmose, trichinose),
 - Erythèmes scarlatiniiformes
 - Erythrodermies (gale croûteuse généralisée,...)
- Erythème localisé :
 - Intertrigo
 - Erythème actinique (ou coup de soleil)
 - Erythème fessier du nourrisson
 - Erythème d'origine parasitaire (pique d'insecte)
 - Erythème en « nappes » ou en « plaques »
- Erythrodermies :
 - Psoriasis
 - Eczéma de contact
 - Dermatite atopique...

C. Les brûlures : ⁽⁴⁾

La brûlure se définit par une détérioration de la peau, voire des tissus sous-jacents pouvant être occasionnée par une chaleur intense, le froid, un courant électrique, des radiations radioactives ou des produits chimiques.

Les brûlures sont des accidents courants de la vie quotidienne, qui se produisent le plus souvent à la maison et touchent principalement les plus jeunes.

Elles représentent un danger pour l'organisme.

On peut évaluer la gravité d'une brûlure en fonction de son étendue et de sa profondeur. Elle dépend aussi de sa localisation et de l'âge de la personne.

Afin d'évaluer la surface corporelle lésée, on utilise la règle des neuf de Wallace. Elle donne un pourcentage de la surface corporelle totale.

La paume de la main représente environ 1% de la surface corporelle totale. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, cette règle attribue des multiples de 9% de la surface totale aux différents territoires cutanés : 9% pour la tête et le cou, 9% pour chaque membre supérieur, 18% pour chaque membre inférieur, 18% pour chaque face du tronc et 1% pour la région génitale.

L'état du patient devient critique lorsque plus de 25 % de la surface corporelle est brûlée au 2^{ème} degré ou plus de 10% au 3^{ème} degré.

On peut également utiliser les tables de Lund et Browder : surface en fonction de l'âge.

Par exemple : la tête de nourrisson est égale à 19%.

Les brûlures sont classées en fonction de leur profondeur en trois catégories :

Premier et second degré, restant les brûlures superficielles et le troisième degré, brûlure profonde.

- Premier degré : plus fréquentes et moins graves. Seule la couche superficielle de l'épiderme est touchée. Elle se traduit par une douleur importante, l'absence de phlyctène, un érythème et un léger œdème. La peau est physiquement intacte, il n'y a ni cloques ni arrachement.

Cette brûlure guérit spontanément en 24 à 48 heures, elle ne touche que l'épiderme, elle ne laisse pas de cicatrice.

- Second degré : présence de phlyctène (vésicule), d'œdème et de douleur :

- Superficiel : l'épiderme est endommagé. Le sous sol de la peau est rouge car très vascularisé. Elle est caractérisée par des phlyctènes pouvant apparaitre, soit immédiatement, soit dans les heures qui suivent la brûlure.

Ces cloques sont remplies d'un liquide transparent, entourées d'une zone rouge, l'érythème. La rougeur blanchit lorsqu'on appuie dessus avec le doigt. Cela signifie que les vaisseaux sanguins n'ont pas été touchés. La personne ressent une douleur intense, la brûlure guérit en deux ou trois semaines sans laisser de cicatrice.

- Profond : la couche superficielle du derme est atteinte. Le sous sol de la peau est blanc, pigmenté rouge. Les cloques sont généralement percées. La douleur est faible, ce qui est un signe de gravité dans une brûlure avec phlyctène. La cicatrisation se fait en trois quatre semaine, laissant une cicatrice.

- Troisième degré : Destruction de la totalité de l'épiderme et atteinte profonde du derme. La peau est d'aspect sec et cartonné, de couleur grise ou noire. Il y a un œdème mais la zone brûlée n'est pas douloureuse car les terminaisons nerveuses sont détruites. C'est une brûlure très grave, elle nécessite une prise en charge d'urgence en milieu hospitalier. Il n'y a pas de cicatrisation cutanée et il est nécessaire d'avoir recours à une greffe de peau.

Les brûlures graves peuvent être mortelles, c'est pour cela qu'il est important de les prendre en charge rapidement. Elles provoquent une perte d'eau et de protéines importante, provoquant des troubles électrolytiques graves et une déshydratation.

L'infection peut également être un facteur de risque représentant un grand danger. De ce fait, la désinfection et l'hygiène des brûlures sont nécessaires.

Prise en charge des brûlures : ⁽²⁴⁾

Toute brûlure > 10% nécessite une hospitalisation

Toute brûlure > 30% impose un service des grands brûlés.

Les brûlures du premier degré doivent être désinfectées avec un antiseptique et suivie d'une application d'une pommade cicatrisante.

Pour les brûlures du deuxième degré superficiel, il faut d'éviter le développement des lésions et de ralentir la nécrose. Il est nécessaire de refroidir immédiat la zone par l'eau tiède (environ 10°C), pendant 5 à 10 minutes afin de limiter l'étendue des lésions et diminuer la douleur.

Ensuite, une désinfection de la plaie doit être réalisée ainsi que l'application en couche épaisse d'une pommade cicatrisante. On peut également utiliser des pansements gras ou tulle gras.

Afin d'éviter la déshydratation, il est conseillé de boire beaucoup d'eau.

Pour le traitement de la douleur, il est possible de prendre un antalgique tel que le paracétamol ou l'ibuprofène.

D. Le stress oxydant et altération de la peau :

1. Le stress oxydant : ⁽²⁵⁾ ⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾ ⁽²⁸⁾

a) Généralités :

L'oxydation est une réaction chimique en chaîne conduisant à la perte d'un ou plusieurs électrons d'un atome ou d'une molécule.

Un radical libre est une molécule chimique ayant un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe, appelé électron célibataire. Il est hautement réactif et très instable. Il se représente habituellement par le symbole R[°]. Notre organisme en produit en permanence.

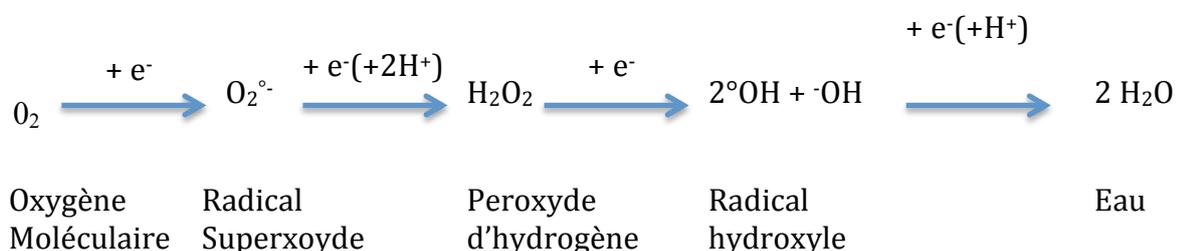
Lorsqu'une molécule est privée d'un électron, elle cherche à en récupérer un en réagissant avec des macromolécules organiques ou des structures biologiques.

Ainsi né une réaction en chaîne, les molécules privées d'électrons sont déstabilisées et deviennent à leur tour des radicaux libres.

Dans le stress oxydatif, l'électron célibataire se trouve sur l'atome d'oxygène.

En effet, l'oxygène est une molécule indispensable à la vie. La majeure partie de l'oxygène que l'on respire subit une réduction tétravalente (addition de 4 électrons) conduisant à la production d'eau.

Cependant, il est susceptible d'entraîner des dommages importants dans l'organisme par la formation d'Espèce Réactive à l'Oxygène (ERO). Leur formation résulte d'une réduction progressive de l'oxygène :



Parmi les ERO, on distingue :

- les espèces radicalaires (ou radicaux libres) : le radical hydroxyle °OH et le radical superoxyde O_2°
- les espèces non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 ou l'oxygène singulet 1O_2 .

Les ERO peuvent avoir un rôle physiologique ou un effet toxique en fonction de leur concentration. C'est ce que l'on appelle le paradoxe de l'oxygène.

En effet, dans des conditions normales, les ERO sont produites selon un processus physiologique continu par les mitochondries en faible quantité.

Elles permettent :

- la signalisation cellulaire, capable de réguler le phénomène de l'apoptose,
- l'activation de facteurs de transcription,
- la modulation de l'expression des gènes de structure codant pour les enzymes antioxydantes.

Elles interviennent aussi dans les défenses immunitaires contre certaines infections et pathogènes.

Cette production physiologique est contrôlée par des systèmes de défense. La balance pro-oxydants/anti-oxydants est en équilibre.

En revanche, si ce n'est pas le cas, que ce soit par carence en antioxydants ou par surproduction de radicaux, on parle « stress oxydant ».

C'est un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités anti-oxydantes de l'organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire.

En trop grande quantité, les ERO deviennent «pathologiques». Leur nature instable les rend très réactives vis-à-vis de substrats biologiques et capables d'induire des modifications oxydatives délétères.

b) Origines des ERO :

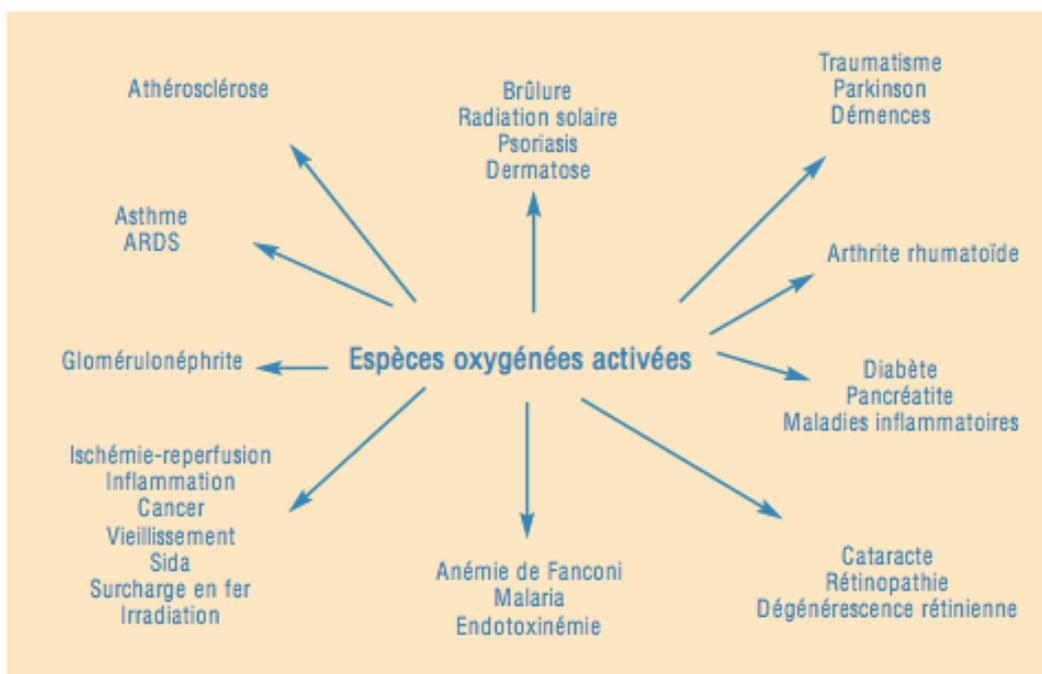
- Endogène :
 - Dans la chaîne respiratoire, les mitochondries sont les centrales énergétiques de nos cellules.

- L'action des phagocytes lors de l'inflammation,
 - La synthèse de prostaglandines : Les prostaglandines et le tromboxane sont fabriqués à partir de l'acide arachidonique. Des radicaux hydroxyles sont produits lors de la transformation de l'acide arachidonique par la cyclooxygénase.
 - La xanthine oxydase,
 - Les réactions de détoxification (élimination de polluants par l'organisme).
- Exogène :
 - Les rayonnements, la lumière
 - La pollution,
 - Les métaux toxiques ou les médicaments,
 - Autres facteurs : la pratique trop intense ou mal géré du sport, une mauvaise alimentation, une consommation excessive d'alcool, un stress psychique prolongé, un stress thermique.

c) Les conséquences du stress oxydant :

Le stress oxydant peut favoriser des maladies chroniques comme certaines tumeurs cancéreuses, la cataracte, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, certaines affections neurologiques dégénératives etc.

D plus, le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production de radicaux par les mitochondries.



Annexe 8 : « Spectre de différentes pathologies touchant divers organes dans lesquelles le stress oxydant est impliqué. »

La peau est l'un des tissus de l'organisme le plus exposé au stress oxydatif et par conséquent aux effets délétères des ERO.

d) Les cibles des ERO :

- L'ADN :

L'ADN est très sensible aux attaques des ERO. Ces attaques sont essentiellement causées par le radical hydroxyle HO°.

Elles sont de différents types:

- modification des bases azotées qui entraîne un non-appariement des bases, ou un mauvais appariement, ou encore un blocage de la réplication de l'ADN
- destruction de la liaison entre la base et le désoxyribose entraînant la formation d'un site abasique ;
- destruction du désoxyribose
- formation de pontages avec des protéines

Ces attaques entraînent des mutations de l'ADN et conduisent à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement.

- Les lipides : la peroxydation lipidique.

Elle touche principalement les acides gras polyinsaturés constitutifs des phospholipides membranaires.

C'est un mécanisme cellulaire auto-catalytique, de réactions en chaîne qui dégradent les acides gras membranaires conduisant à la formation d'hydroperoxydes instables.

Dès lors, la fluidité et la résistance des membranes sont diminuées, les échanges transmembranaires modifiés, la perméabilité au calcium augmentée, la fixation aux récepteurs altérée. Tout ceci peut conduire à l'apoptose si les dégâts sont importants.

- Les protéines :

Les protéines peuvent subir des modifications de leurs structures et de leurs fonctions ce qui provoque leur agrégation et leur élimination par la cellule.

On peut observer des altérations des groupements thiols, la formation de ponts disulfures, l'accentuation du caractère hydrophobe d'où l'agrégation des protéines qui les rend plus résistantes à la protéolyse physiologique. Les protéines possédant un groupement sulfhydryle sont les plus sensibles. Ces dénaturations touchent essentiellement les enzymes cytosoliques et les protéines de transport qui perdent leurs fonctionnalités à la suite de ces modifications.

- Les lipoprotéines :

L'attaque radicalaire des lipoprotéines circulantes forme des LDL (lipoprotéines à basse densité) oxydées, fortement impliquée dans les maladies cardio-vasculaires.

- Les polysaccharides :

Le glucose et les protéoglycanes du cartilage sont les plus touchés. L'oxydation du glucose est appelée « glycosoxydation » et regroupe deux mécanismes possibles :

Soit l'oxydation au sens strict du glucose, donnant des dérivés carbonyles susceptibles de réagir avec une protéine et pouvant aboutir à la formation de « produits finaux de glycosylation » ou PFG ;

Soit la formation d'une liaison covalente d'un ose avec un/des groupement(s) aminé(s) libre(s) d'une protéine : on parle de « glycosylation non-enzymatique des protéines ». Cela forme une protéine glyquée, qui peut être attaquée par des ERO telles que HO° ou NO₃⁻ pour former des PFG.

2. Les défenses anti-oxydantes : ⁽²⁷⁾ ⁽²⁹⁾

L'organisme possède un système de contrôle permettant de maintenir la balance pro-oxydants/anti-oxydants en équilibre. Il dispose d'un arsenal complet de défenses anti-radicalaires.

Deux sources d'antioxydants :

- endogène composée d'enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), de protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine) et de systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases. Certains oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes anti-oxydantes.

- exogène, apportée par l'alimentation sous forme de fruits et légumes riches en vitamines C, vitamine E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, glutathion ou acide lipoïque. Les antioxydants sont très présents dans les plantes comme les extraits de thé vert, le ginkgo,

les oligo-proanthocyanidines de raisin, la sylimarine, le lycopène de tomates, les extraits de vigne rouge, l'Aloès, de marron d'Inde...

a) Le système de défense enzymatique :

- Superoxyde dismutase (SOD) :

C'est une métalloprotéine que l'on retrouve dans le cytoplasme et dans les mitochondries. La SOD nécessite de cofacteur comme le cuivre et le zinc ou le manganèse pour fonctionner correctement.

Elle assure l'élimination de l'anion superoxyde O_2° par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène.



- Glutathion peroxydase (GPx) :

On le retrouve également dans le cytoplasme et dans les mitochondries Cette séléno-protéine réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Il élimine les peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés.

La GPx est effondrée en cas de déficit majeur en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence.



- Catalase (CAT) :

La catalase se trouve essentiellement dans les peroxysomes. Elle assure la transformation du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en eau et dioxygène.



- Système Thioredoxine :

Il est constitué d'une protéine possédant un groupement thiol, la thioredoxine, et d'une enzyme, la thioredoxine réductase. La thioredoxine contribue à maintenir les protéines

intracellulaires à l'état réduit. La thioredoxine réductase est une enzyme séléno-dépendante.

b) Le système de défense non enzymatique

- Le Glutathion ou GSH :

Ce tripeptide joue un rôle antiradicalaire essentiel dépendant de l'apport de ses précurseurs : la γ -glutamine, le glycolle et la cystéine.

Le système glutathion (GPx, GSH) constitue un des principaux systèmes antioxydants intracellulaires.

- Les protéines liées aux ions métalliques :

La séquestration d'ions métalliques par des protéines est également un moyen de défense contre les radicaux libres.

Les plus importantes sont les métallothionéines MT. Mais il existe aussi la ferritine et l'hémossidérine (qui vont stocker le fer), la céruloplasmine et l'albumine.

- La thioredoxine :

Elle assure la réduction des groupements thiols grâce à son site actif composé de deux fonctions thiols.

ZOOM sur la défense antioxydante de la peau : ⁽²⁹⁾

Les antioxydants sont généralement plus présents dans l'épiderme que dans le derme.

En effet, l'épiderme est riche en enzymes antioxydantes telles que la SOD, la glutathion-réductase, la catalase et la thioredoxine réductase.

Il est également composé d'antioxydants de faible masse moléculaire comme le tocophérol, le glutathion et l'acide ascorbique.

3. Les différentes altérations de la peau :

La peau est en permanence exposée à un environnement pro-oxydant qui est responsable de la production directe ou indirecte de ERO.

Une production de ERO en excès ou la protection antioxydante inadéquate génère un stress oxydatif, qui participe au développement de maladies.

Cela s'explique par le fait que la peau renferme de nombreuses cibles potentielles du stress oxydant, telles que les protéines, l'ADN et les lipides.

Le stress oxydant, au niveau cutané, peut être à l'origine d'une perte d'élasticité des tissus, du vieillissement précoce, d'inflammation ou encore de cancers.

a) Le psoriasis ⁽³⁰⁾

C'est une maladie inflammatoire auto-immune chronique. Elle touche plus particulièrement la peau et les articulations. Elle est caractérisée par une différenciation et une prolifération anormale des kératinocytes.

Cette maladie reste bénigne, non mortelle mais altère de façon significative la qualité de vie du malade.

D'une façon générale, le psoriasis résulte d'un défaut primaire des kératinocytes, d'une activation inappropriée du système immunitaire, d'une dysrégulation de la réponse immunitaire innée et adaptative.

Sur le plan clinique, il se traduit généralement par des lésions rouges et squameuses que l'on trouve le plus souvent au niveau du cuir chevelu, des genoux ou des coudes et pouvant être associé à une atteinte unguéale.

Dans le cas le plus fréquent, le psoriasis vulgaire ou en plaques, la peau est recouverte de plaques érythémateuses délimitées, avec des squames épaisses, blanchâtres, adhérentes, symétriques sur l'ensemble du corps.

Il existe d'autres formes de psoriasis tel que le psoriasis inversé, situé au niveau des plis, ou encore le psoriasis en gouttes, sous forme de multiples petites papules érythémateuses, souvent précédé d'une infection à streptocoque.

Dans certains cas, graves, le psoriasis se répand sur la quasi totalité du corps, c'est ce que l'on appelle l'érythrodermie.

De nombreux travaux suggèrent que le défaut de fonctionnement du système antioxydant et l'augmentation de la production de ERO sont impliqués dans la pathogenèse de psoriasis.

Les anomalies du métabolisme des acides gras essentiels, la libération de lymphokine, la génération de radicaux libres et la peroxydation lipidique peuvent intensifier les dommages cutanés chez les patients atteints de psoriasis.

En effet, il a souvent été rapporté que les ERO peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse de psoriasis.

Chez un patient psoriasique, les membranes plasmiques des cellules cutanées contiennent un taux significativement élevé d'acide arachidonique, qui est le substrat naturel pour la synthèse de malondialdéhyde (MDA), produit final de la peroxydation lipidique.

Par conséquent, la mesure des niveaux de MDA est largement utilisée comme un indicateur de peroxydation lipidique. ⁽³¹⁾

De plus, des études récentes ont montré une diminution des taux de SOD et CAT, les principaux acteurs de la défenses naturelles anti-oxydantes, chez les patients souffrant psoriasis. ⁽³²⁾

Une étude a été réalisée sur 20 femmes témoins et 10 femmes atteintes de psoriasis, appartenant toute à la même tranche d'âge.

Ces travaux montrent une altération de la balance oxydante/antioxydante chez les femmes atteintes de psoriasis. En effet, les concentrations sanguines en vitamine C et en glutathion réduit, ainsi que l'activité de la catalase augmentent chez les personnes atteintes de psoriasis. ⁽³³⁾

Dans leur revue, Zhou, Q., et Al. résumant les connaissances actuelles sur le rôle du système d'oxydo-réduction dans la régulation des voies de signalisation liées à la pathogenèse du psoriasis.

La surexpression de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, comme les interleukines (ILs), le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interféron-gamma (IFN- γ), a été mis en évidence dans le psoriasis.

Les interactions cellulaires complexes entre les kératinocytes épidermiques, les leucocytes mononucléaires, les neutrophiles, les cellules dendritiques et les cellules T activées, ainsi que des facteurs de croissance, des chimiokines et cytokines, sont impliqués dans le psoriasis.

Des voies de transduction de signal cellulaire d'oxydo-réduction, tels que MAPK / AP-1, NF- κ B, et JAK-STAT, sont impliquées dans la pathogenèse du psoriasis par régulation à la hausse l'expression d'un certain nombre de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires.

On peut en déduire que les ERO sont impliquées dans le développement du psoriasis par modulation de ces voies de signalisation. ⁽³⁴⁾

De plus, le tabac semble avoir une importance clinique dans le psoriasis.

En effet, Attwa, E., et AL. ont étudié le rôle du tabac sur le stress oxydatif chez les patients psoriasiques et sa corrélation avec la gravité de la maladie.

Les résultats ont montré une augmentation significative de malondialdéhyde MDA et

diminution du taux de SOD dans le sang chez les patients psoriasiques par rapport à ceux chez des sujets témoins et ceux chez les fumeurs par rapport à celles des non-fumeurs. Cela indiquent donc que les dommages oxydatifs induits par l'usage du tabac peuvent être impliqués dans la pathogenèse du psoriasis. ⁽³⁵⁾

b) La dermatite atopique ou eczéma atopique :

La dermatite atopique est caractérisée par une sècheresse de la peau et entraîne des lésions de type eczéma évoluant par poussées. Un terrain familial est très souvent présent.

L'eczéma est la plus fréquente des maladies inflammatoires de la peau chez l'enfant. Elle disparaît le plus souvent à l'adolescence, mais peut devenir chronique à l'âge adulte chez certains.

Modérée à sévère, l'eczéma atopique peut avoir un effet néfaste sur la qualité de vie pour les malades. Il est caractérisé par une peau prurigineuse avec éruption vésiculeuse accompagnée d'une desquamation.

L'eczéma est responsable de démangeaisons intractables, de lésions cutanées et de douleurs. A ces symptômes physiques sont associés la perte de sommeil et le stigmatisme social d'une maladie visible de la peau.

Les causes de l'eczéma sont mal connues, mais il semblerait qu'une prédisposition génétique et une combinaison de facteurs allergiques et non allergiques serait être impliqués.

Omata, N., et Al. ont étudié le rôle des ERO dans la dermatite atopique de l'enfance.

Les résultats suggèrent que l'augmentation du stress oxydatif est impliquée dans la dermatite atopique chez l'enfant. Ils montrent que la suppression du stress oxydatif pourrait être une stratégie thérapeutique potentiellement de la dermatite atopique. ⁽³⁶⁾

De plus, une étude vise à évaluer le stress oxydatif présent chez des patients atteints de psoriasis et de dermatite atopique. La méthode la plus simple et la moins invasive pour étudier le stress oxydatif chez les patients est la mesure des produits d'oxydation dans l'urine.

Des échantillons d'urine ont été prélevés sur 29 patients atteints de psoriasis, 21 patients atteints de dermatite atopique et 20 témoins sains. La gravité et l'étendue du psoriasis et la dermatite atopique sont estimées en fonction de leur région et de l'indice de gravité. Les produits dosés sont : le nitrate (métabolite de monoxyde d'azote), le malondialdéhyde (MDA) et le 8 hydroxydésoxyguanosine (8 OHdG) (marqueur d'oxydation de l'ADN).

Résultats, le taux de nitrate et 8-OHdG urinaires est significativement plus élevés chez les

patients atteints de psoriasis que ceux des témoins.

Cependant, seul le taux de nitrate urinaire était significativement plus élevé chez les patients atteints de dermatite atopique par rapport aux témoins.

La gravité et l'étendue du psoriasis et de la dermatite atopique corrélaient significativement avec le taux de nitrate urinaire et de MDA.

La mesure du nitrate urinaire se révèle très utile pour l'évaluation du stress oxydant chez les patients atteints de dermatite atopique et du psoriasis.

Les chercheurs émettent l'hypothèse que le taux de 8 OHdG puisse indiquer la différence entre la pathogenèse du psoriasis et de la dermatite atopique. ⁽³⁷⁾

c) Le vieillissement cutané ^{(21) (38) (39) (40)}

De nombreuses théories tentent d'expliquer le vieillissement. Le vieillissement cutané pourrait être contrôlé par le génome, mais également provoqué par les effets néfastes de l'environnement. Cette deuxième théorie radicalaire a été proposée pour la première fois par Harman en 1956. Il suggère que les ERO sont responsables du vieillissement et de la mort des êtres vivants.

Le dessèchement cutané est le premier signe du vieillissement, lié à une perte d'élasticité. La peau est plus fine, rugueuse. Les rides profondes apparaissent.

Comme nous l'avons vu précédemment, les ERO sont des molécules très instables, capables de déclencher des réactions radicalaires en chaîne et les molécules environnantes deviennent à leur tour des radicaux ainsi de suite.

La production cutanée de ERO est un phénomène inéluctable qui augmente avec l'âge car nos défenses enzymatiques naturelles sont altérées au cours du vieillissement et la production mitochondriale de radicaux augmente.

Une inhibition de l'activité des enzymes antioxydantes a été mise en évidence, pouvant être due à une modification de leur structure quaternaire.

Les rayonnements solaires sont une des sources de ERO auxquelles nous sommes exposés très fréquemment.

Lors du vieillissement cutané photo-induit, on observe une dégénérescence des fibres de collagènes et une accumulation de fibres élastiques dystrophiques, de protéoglycanes et glycosaminoglycanes.

Le stress oxydant généré par les UV joue un rôle essentiel dans la formation de dégâts dermiques, dans la modification génétique des fibroblastes et dans l'activation de métalloprotéines matricielles.

III. Les Formes pharmaceutiques à applications cutanées :

« *Pénétrer et/ou traverser la peau pour traiter tout l'organisme ou y rester pour soigner l'organe cutané en bonne santé représente une « voie royale » pour l'administration de molécules à potentiel thérapeutique ou cosmétique.* »⁽⁴¹⁾

Quelques définitions :

→ Produit cosmétique :

Le mot cosmétique vient du grec *kosmêtikos*, de *kosmos* désignant la beauté.

Définition du produit cosmétique selon l'article L5131-1 du Code de la Santé Publique :

« *On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les 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.* »⁽⁴²⁾

→ Les excipients :^{(43) (44)}

Le mot excipient vient du latin *excipere*, en français recevoir.

Il permet de transporter la substance active, tout en la maintenant en bon état.

Il apporte les qualités organoleptiques au produit : une texture, une consistance, une couleur, une odeur ou encore de la stabilité au produit.

Les trois fonctions principales des excipients sont :

- faciliter l'administration d'une substance active,
- assurer la conservation et la stabilité de la préparation,
- améliorer l'efficacité du principe actif

Les excipients doivent être inertes, de bons solvants pour les molécules, avoir une action réversible, et permettre la libération de principes actifs.

Cependant, ils ne doivent ni induire de réaction toxique, ni modifier durablement la structure de la peau.

D'un point de vue législatif : ⁽⁴⁵⁾ ⁽⁴⁶⁾

La mise sur le marché d'un produit cosmétique ne nécessite pas d'autorisation préalable de mise sur le marché. Il appartient au fabricant de garantir que ses produits respectent les exigences du règlement cosmétique, les exigences législatives et réglementaires. Il doit s'assurer de l'absence de nocivité pour la santé. Pour cela, un dossier technique doit être constitué.

Le dossier technique exige :

- La formule quantitative et qualitative du produit : elle doit être transmise aux centres anti-poison par lettre recommandée avec accusé de réception.
- La description des conditions de fabrication et de contrôle : contrôle physico-chimique des matières premières et du produit fini, contrôle bactériologique du produit fini.
- L'évaluation de la sécurité pour la santé du produit fini : efficacité et tolérance du produit.

La fabrication de produit cosmétique doit être réalisée conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPP).

L'ANSM assure le contrôle et la surveillance en laboratoire des produits cosmétiques.

Les contrôles sur les produits cosmétiques peuvent s'effectuer en coordination avec la DGCCRF (Direction générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes).

A. Les monophasiques :

1. Les solutions : ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁸⁾

C'est un mélange de deux ou plusieurs composants qui forment une dispersion moléculaire homogène.

En pharmacie, la plupart du temps, une solution est formée par un ou plusieurs liquides miscibles entre eux. Ce sont des mélanges thermodynamiquement stables, surtout s'il s'agit de composés miscibles entre eux.

La solution est composée de deux parties :

- Le solvant : c'est une substance qui permet de dissoudre d'autres corps. C'est un liquide dans lequel s'effectue la dissolution, il est généralement présent en plus grande quantité.
- Le soluté : c'est un corps qui est dissout, par le solvant. Il peut être solide, liquide ou gazeux.

En général, les solvants sont aqueux, mais ils peuvent parfois être alcooliques ou huileux.

La notion de solubilité du principe actif dans le solvant est primordiale.

A une température donnée, la solubilité d'une substance est définie comme la quantité maximale de soluté (exprimée en mole, masse ou pourcentage) pouvant être dissoute dans une certaine quantité de solvant, se trouvant en équilibre avec le soluté non dissout. On dit que le solvant est « saturé » en soluté. De nombreuses forces telles que les forces de Van der Waals, forces de London, lien hydrophobes sont impliquées dans la solubilité d'une substance. Elles gouvernent les interactions solvant/soluté, soluté/soluté et solvant/solvant. Plus les interactions solvant/soluté sont nombreuses, plus le soluté est soluble dans le solvant.

Il existe deux types de solutions :

- les solutions vraies, ionique ou non
- les solutions micellaires.

→ Les solutions ioniques :

Ce sont des solutions dont le soluté se dissocie en ions.

Par exemple : l'eau pure ne conduit pas le courant électrique. Mais lorsqu'on la mélange avec du chlorure de sodium (NaCl), on obtient de l'eau salée conductrice. En effet, elle contient des ions qui se déplacent dans l'eau. Les solutions conductrices sont appelées électrolytes. Lorsque le soluté se dissout dans l'eau, on obtient un effet thermique.

Une solution ionique possède une électro-neutralité, elle possède la même quantité de charges positives que de charges négatives.

→ Les solutions non ioniques :

Ce sont des mélanges homogènes, formés d'une seule phase aqueuse ou huileuse et de texture liquide. Elles sont obtenues par dissolution dans l'eau d'un soluté non ionisable.

Tous leurs composants sont de même nature. Ces solutions ne conduisent pas de courant électrique.

Par exemple : le sucre dans l'eau.

→ Les solutions micellaires : ^{(49) (50) (51)}

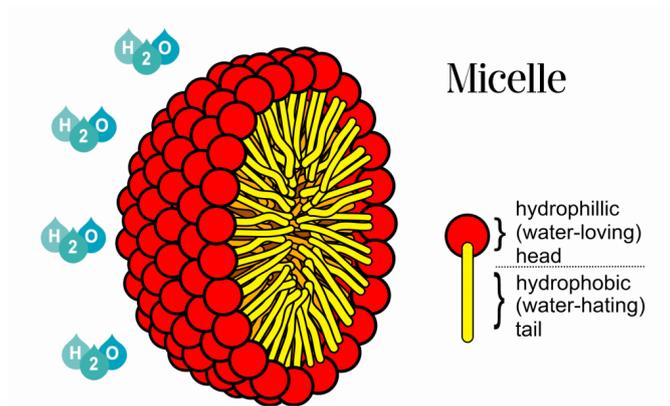
Les solutions micellaires sont des « solutions » limpides, thermodynamiquement stables et isotropes. Elles sont une exception dans les solutions, car elles ne sont pas monophasiques, mais biphasiques.

Elles sont composées d'un solvant et de tensioactifs qui, à une certaine concentration, s'associent entre eux pour former des micelles.

La solubilisation dans les micelles varie en fonction la nature du tensioactif, du soluté et des interactions solvant/soluté, et donc, du lieu de solubilisation.

La micellisation est un processus permettant d'abaisser l'énergie libre du système.

Une micelle est une structure microscopique sphérique stable de tensioactifs. Les têtes polaires hydrophiles sont dirigées vers le solvant afin de limiter le contact des chaînes hydrophobes avec le solvant tandis que son cœur hydrophobe forme une phase organique. La surface de la micelle est constituée uniquement de têtes polaires hydrophiles et de contre-ions.

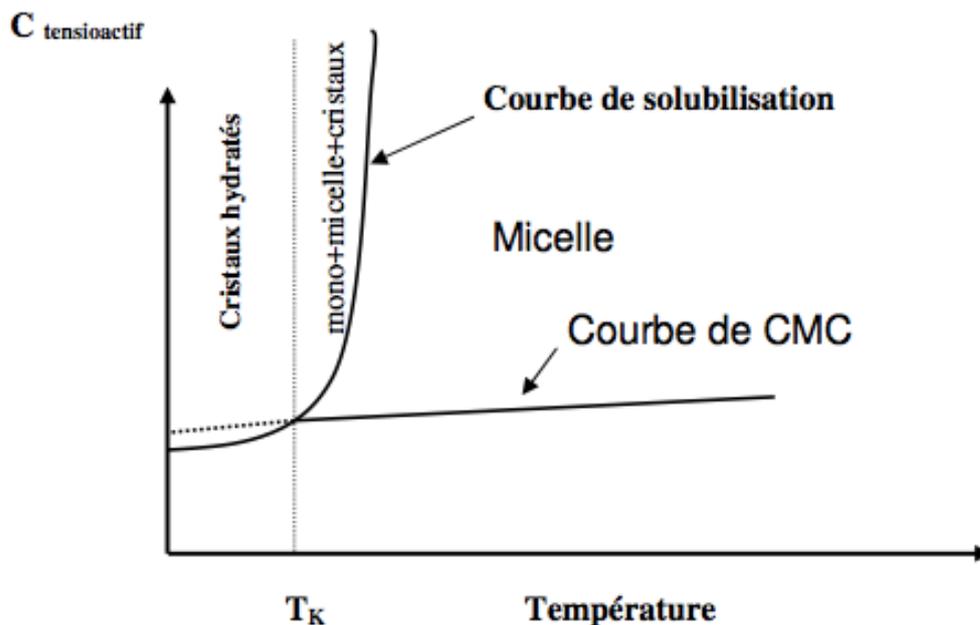


Annexe 9 : Schéma d'une micelle

La Concentration Micellaire Critique (CMC) est la concentration à laquelle les molécules tensioactives s'associent entre elles pour former de micelles en solution aqueuse.

Plusieurs facteurs peuvent avoir un effet sur la CMC comme la structure du tensioactif, l'ajout d'électrolyte, d'additif organique, la température, etc.

Le point de Krafft est la température à laquelle les molécules tensioactives forment des micelles en solution. Il correspond à l'intersection entre la courbe de la CMC et la courbe de solubilité.



Annexe 10 : Le point de Krafft

Les solutions micellaires sont généralement utilisées en cosmétique comme solutions nettoyantes, très douces, adaptées aux peaux sensibles et sans rinçage.

Hydrophiles sur la partie extérieure, elles se véhiculent dans l'eau ; lipophiles dans la partie interne, elles capturent les impuretés.

Le laboratoire Bioderma est un des leaders sur le marché des solutions micellaires, avec son produit Créaline H₂O. Aujourd'hui, la majeure partie des marques disponibles en officine proposent au moins une eau micellaire.

2. Les pommades : ⁽⁴⁸⁾

Ce sont des préparations semi-solides composées d'un excipient monophasé hydrophile ou lipophile dans lequel peuvent être dispersées ou dissoutes des substances liquides ou solides. Elles présentent un aspect homogène.

Il existe des pommades pour application cutanée, rectale, ophtalmique ou nasale.

On distingue différents types de pommades :

- Pommades hydrophobes
- Pommades absorbant l'eau
- Pommades hydrophiles

→ **Pommades hydrophobes ou lipophiles :**

Elles n'absorbent pas ou de très petites quantités d'eau. Leur caractère hydrophobe leur donne un fort pouvoir occlusif (ne laisse pas respirer la peau). Elles forment une barrière à la surface de la peau, limitant ainsi l'évaporation de l'eau et augmentent son hydratation. Elles sont peu ou pas pénétrantes, ce qui permet de freiner la pénétration des composés toxiques et limiter les agressions extérieures.

Elles sont généralement réservées aux affections de surface, pour les lésions sèches et/ ou squameuses. Elles ne sèchent pas et restent en surface pour une longue durée.

Les excipients les plus fréquemment utilisés sont :

- Les hydrocarbures : vaseline, huile de paraffine (solide ou liquide)
- Les huiles végétales : huiles d'amande douce, d'olive...
- Les graisses animales
- Les huiles de silicone
- Les cires : cire d'abeille, cire synthétique

→ **Pommades absorbant l'eau :**

Elles sont capables d'absorber des quantités importantes d'eau.

On utilise des excipients identiques que ceux utilisés pour les pommades hydrophobes, auxquels on ajoute des émulsifiants amphiphiles de type « eau dans huile » tel que la lanoline.

On peut également incorporer des émulsifiants de type « huile dans eau » tel que l'alcool gras.

→ **Pommades hydrophiles :**

Elles sont constituées d'excipients miscibles à l'eau. Généralement, il s'agit d'un mélange de polyéthylène glycol (PEG), liquide ou solide, de masses moléculaires élevées. Elles peuvent contenir des quantités d'eau appropriées.

La fabrication de pommade peut être effectuée soit à l'officine, soit à l'échelle industrielle.

L'objectif est de fabriquer une préparation onctueuse et homogène dans laquelle des composants insolubles, s'il y en a, sont parfaitement dispersés.

- A l'officine, on utilise un mortier et un pilon pour mélanger les différents ingrédients. Les poudres sont préalablement broyées. Pour incorporer des solides, on commence toujours par triturer une petite quantité de base avec une petite quantité de poudre, volume à volume jusqu'à l'épuisement des ingrédients.

- Industriellement, on utilise des mélangeurs malaxeurs à mouvement planétaire et racloir, munis d'une double paroi pour le chauffage et le refroidissement du mélange. La température de fusion du mélange doit être supérieure au point de fusion le plus élevé.

Après les étapes de refroidissement, de lissage et de mûrissement, la pommade est mise dans un conditionnement adapté.

Il est important de limiter toute contamination, surtout pour les pommades qui contiennent des phases aqueuses.

3. Les gels (ou solutions colloïdales) : ⁽⁵²⁾

Ce sont des préparations semi-solides constituées de liquides épaissis grâce à des agents gélifiants. Il contient un milieu solide qui crée un réseau dans un milieu liquide.

C'est un système colloïdal de consistance visqueuse, non gras, plus ou moins transparent et très pénétrant, pouvant avoir une action locale ou systémique.

Un gel est gonflé par une grande quantité de solvant. Des chaînes polymères sont connectées entre elles et forment un réseau tridimensionnel qui sert à retenir le liquide donnant au gel sa rigidité. Ils sont capables de subir de grandes déformations.

Les gels sont classés selon différentes catégories, soit en fonction de leur origine :

→ Naturels

→ Synthétiques ;

Soit en fonction de la matrice polymère :

→ Oléogels : gels hydrophobes. On utilise des excipients comme la paraffine liquide associé à du polyéthylène, les huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou les savons d'aluminium ou de zinc

→ Hydrogels : gels hydrophiles : les plus fréquents et lavables.

Les solvants utilisés sont hydrophiles : eau, glycérol, propylène glycol

Les agents épaississants et/ou gélifiants que l'on peut retrouver sont : l'amidon, la gomme adragante, les alginates, ou encore les dérivés de cellulose, polymères carboxyvinyliques...

Soit en fonction du type de liaison de la matrice polymère (chimiques ou physiques).

→ Les gels physiques : Ils sont maintenus par des liaisons de faibles énergies (les forces ioniques, les liaisons hydrogènes ou hydrophobes).

→ Les gels chimiques : Ils sont constitués de chaînes polymères liées entre elles par des liaisons covalentes. Ils ne sont pas homogènes.

B. Les multiphasiques :

1. Les cérats :

Ce sont des préparations constituées d'un mélange d'huile et de cire dans laquelle sont introduites des substances actives. Ils servent d'excipient pour de nombreuses substances médicamenteuses et de base pour des préparations cosmétologiques. Ils agissent généralement comme barrière au niveau de la peau.

Exemples : Le cérat de Galien (composé de cire blanche, d'huile d'amande douce, d'eau de rose et de borate de sodium).

On retrouve également un cérat chez le laboratoire LA Roche-Posay.

2. Les suspensions : ⁽⁴⁸⁾

En 1975, Villemin définit les suspensions comme des formes médicamenteuses liquides dans lesquelles le principe actif, insoluble, se trouve à l'état de fine particule. La phase liquide peut être aqueuse ou huileuse.

On distingue deux types de suspensions :

- les suspensions grossières, dont le diamètre des particules solides varie de 1 à 75 μm ;
- les suspensions colloïdales dont le diamètre des particules est compris entre quelques nanomètres et plusieurs centaines de nanomètre.

Les suspensions sont thermodynamiquement instables.

Lors de la formulation, deux problèmes se posent :

- Disperser la poudre sous forme de fines particules :

La réduction de la taille du solide est, en général, réalisée par broyage. Cela permet une répartition homogène de la granulométrie.

- S'assurer de la stabilité de la suspension pendant toute la période de conservation.

Pour disperser les particules solides, il est nécessaire de vaincre les forces d'interactions pouvant être responsables de la formation d'agrégat et améliorer le mouillage des particules par le liquide.

Le mouillage est la mesure de l'angle de raccordement entre une goutte à la surface d'un solide et la surface du solide.

Lorsque la surface est mouillable, le liquide s'étale sur la surface et l'angle est faible.

A l'inverse, lorsque la surface n'est pas mouillable, l'angle est élevé, supérieur à 90°.

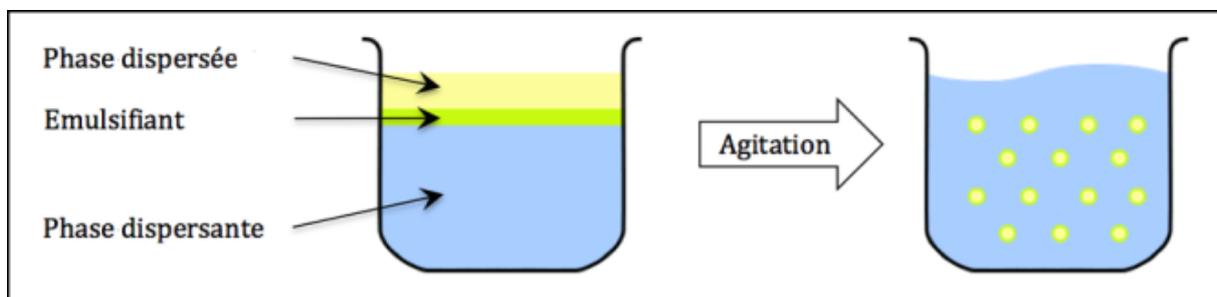
Pour les particules particulièrement hydrophobes, il est possible d'améliorer leur mouillabilité en ajoutant un tensioactif adéquat à la surface dispersante. Celui-ci abaisse la tension superficielle du liquide et s'adsorbe à l'interface solide/liquide.

Le choix du tensioactif dépend de son interaction avec le principe actif :

- le laurylsulfate de sodium, anionique, est incompatible avec des principes actifs (PA) cationiques,
- le polysorbate 80, non ionique, est compatible avec les PA cationiques et anioniques.

3. Les émulsions : ⁽⁴⁷⁾⁽⁵³⁾

Une émulsion est une dispersion d'un liquide, sous la forme de fines gouttelettes ou globules au sein d'un autre liquide continu. Les liquides sont non miscibles entre eux. Elle est composée d'au moins une phase hydrophile et une phase lipophile.



Annexe 11 : schéma d'une émulsion

Les gouttelettes (de diamètre compris entre 10 à 100 μm) constituent la phase dispersée, interne ou discontinue.

Le liquide de l'autre phase constitue la phase dispersante, externe ou continue.

Il existe plusieurs types d'émulsions.

▪ Les émulsions simples :

- La phase dispersante est hydrophile: on parle d'émulsion « huile dans eau », émulsion H/E ou L/H, où les gouttelettes d'huile sont dispersées dans l'eau qui est majoritaire.
- La phase dispersante est lipophile: on parle d'émulsion « eau dans huile », émulsion E/H ou H/L où l'huile est majoritaire.

▪ Des émulsions multiples : triples ou multiphasés :

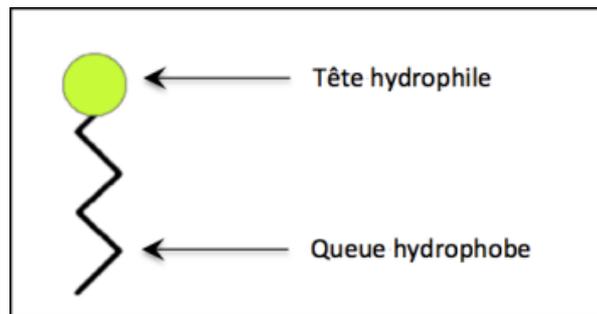
- Soit des émulsions E/H/E où les molécules aqueuses sont dispersées dans des gouttelettes

d'huile, elle-même dispersées dans une phase hydrophile

- Soit des émulsions H/E/H, les molécules huileuses sont dispersées dans des gouttelettes d'eau, elle-même dispersées dans une phase lipophile.

Ce système est thermodynamiquement instable et nécessite l'ajout d'un agent stabilisant, appelé émulsionnant, émulsifiant, surfactif, tensioactif, ou encore agent de surface.

Ces émulsionnants sont indispensables pour permettre la dispersion des phases et éviter leur séparation. Ils permettent d'abaisser la tension superficielle entre deux phases non miscibles grâce à leur structure. Ce sont des molécules amphiphiles constituées de deux parties de polarités différentes : une tête polaire hydrophile et une queue lipophile.



Annexe 12 : schéma d'un émulsionnant.

La partie hydrophile (polaire) de l'émulsionnant s'oriente vers la phase aqueuse alors que la partie lipophile (apolaire) s'oriente vers la phase huileuse.

Une molécule tensioactive peut contenir deux ou plusieurs chaînes hydrophobes.

La partie hydrophobe est généralement une chaîne alkyle dont la longueur varie entre C8 et C18. Elle peut être ramifiée, contenir des noyaux aromatiques, des polyoxypropylènes, des perfluorates, des polysiloxanes...

Selon la nature et la longueur de la chaîne, les propriétés tensioactives changent.

La partie hydrophile peut être de différentes natures, ce qui permet de classer les tensioactifs.

(50)

Classification chimique des tensioactifs : ⁽⁵⁴⁾

→ Tensioactifs anioniques : la charge négative est portée par la partie la plus importante du tensioactif.

Exemple : le laurylsulfate de sodium ou le stéarate de potassium.

→ Tensioactifs cationiques : la charge positive est portée par la partie la plus importante du

tensioactif.

Exemple : Chlorure de benzalkonium, sels d'ammonium quaternaire

→ Tensioactifs amphotères ou zwitterioniques : la partie hydrophile comporte une charge positive et une charge négative activées en fonction du pH. La charge globale est nulle.

Ils peuvent agir comme des tensioactifs anioniques, cationiques ou non ioniques selon le pH. Ils ont généralement très couteux.

Exemple : les alkylbétaines

→ Tensioactifs non ioniques ou neutres : la tête hydrophile du tensioactif n'est pas chargée.

Les liaisons qui relient ces deux parties sont de deux types :

- liaison ESTER ou RCOOR'

Exemple : Esters de sorbitane polyoxyéthylénés : polysorbates (*Tween*®)

- liaison ETHER ou ROR'

Exemple : Ethers d'alcools aliphatiques et de PEG.

Caractéristiques physiques des tensioactifs : Balance Hydrophile Lipophile (HLB ou BHL) :

La BHL est une caractéristique physique qui indique pour chaque tensioactif l'importance de la partie hydrophile par rapport à lipophile.

Par convention et avec des unités arbitraires :

- $\text{HLB} > 7$ à tensioactif à tendance hydrophile
- $\text{HLB} < 7$ à tensioactif à tendance lipophile

Par conséquent, un tensioactif à HLB élevée se dissout dans la phase hydrophile de l'émulsion et un tensioactif à HLB basse dans la phase lipophile de l'émulsion.

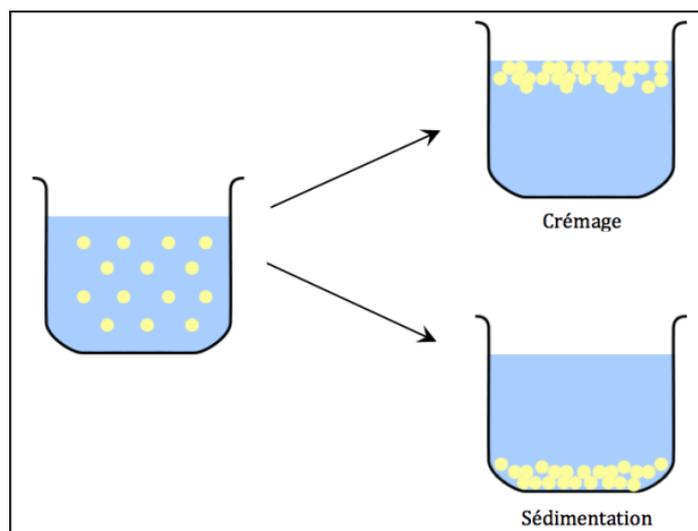
Malgré la présence de tensioactifs, une émulsion reste potentiellement instable sur le plan physique, elle a tendance à déphaser. C'est alors que l'on peut observer différents phénomènes :

- La Flocculation :

Les globules se rapprochent, sans fusionner. La flocculation est phénomène réversible car globules peuvent être remises en suspension par agitation de la préparation.

Lorsque que les globules sont rassemblés au fond, on parle de sédimentation ;

Lorsqu'ils sont rassemblés au-dessus, on parle de crémage.



Annexe : 13 Crémage et sédimentation

- La Coalescence :

Les globules se rapprochent et fusionnent. La coalescence est processus irréversible. Elle est due à l'instabilité de l'interface. Une émulsion coalescée est une émulsion dite «cassée».

4. Les crèmes :

Dans le langage courant, on les appelle les crèmes, mais en réalité il s'agit d'émulsions épaissies. Ce sont des préparations multiphasiques de consistance fluide. Elles sont généralement constituées d'une phase lipophile et d'une phase hydrophile.

Afin de stabiliser ces deux phases, on utilise un ou plusieurs tensioactifs et un agent épaississant.

La composition qualitative d'une crème est :

- Principe actif
- Phase lipophile
- Phase hydrophile
- Agent(s) tensioactifs
- Agent(s) épaississant(s)
- Agents conservateurs (antioxydant, antimicrobien)
- Agents aromatisants et agents colorant.

On distingue :

- Les crèmes hydrophobes : la phase externe est la phase lipophile. Elles contiennent des émulsifiants de type « eau dans huile » tel que la lanoline, des esters de sorbitane, des monoglécérides.
- Les crèmes hydrophiles : la phase externe est la phase aqueuse. Elles sont constituées de tensioactifs de type « huile dans eau » comme des savons de sodium, des alcools gras sulfatés.

5. Les microémulsions : ⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁵⁾

En 1943, Hoar et Schulman découvrent les microémulsions.

Ce sont des systèmes colloïdaux fluides et transparents. Ils sont composés de phases liquides dispersées obtenues en mettant en contact des quantités de produits lipidiques et d'eau en présence d'un émulsionnant et d'un co-émulsionnant. Ce dernier est généralement un alcool à faible longueur de chaîne carbonée lipophile (exemple, le pentanol). Les microémulsions sont homogènes, d'un point de vue macroscopique.

Lorsqu'une huile est mise au contact de l'eau en présence d'un tensioactif, une dispersion trouble et fugace apparaît. Au contact du co-tensioactif, la dispersion trouble s'éclaircit, elle devient transparente et stable. Le co-tensioactif permet de diminuer la tension interfaciale et peut également limiter la concentration en tensioactif. Contrairement aux émulsions, les microémulsions sont thermodynamiquement stables : ce sont des systèmes à l'équilibre qui s'obtiennent spontanément par simple mélange.

A l'œil nu, on ne distingue plus qu'une seule phase. Au microscope, la phase dispersée est constituée de microgouttelettes de 10 à 100 nm de diamètre.

Les microémulsions sont intéressantes pour la cosmétique de part leur stabilité, leur transparence et leur fluidité. Elles sont facilement pulvérisables.

Elles ont la capacité d'augmenter la solubilisation, l'absorption des substances actives et la pénétration cutanée de nombreuses molécules.

Des études scientifiques tentent d'envisager la préparation de microémulsions à l'aide de tensioactifs non ioniques en absence d'alcool.

Au-dessous d'une taille de gouttelette de 100 nm, on parle de mini ou nanoémulsions.

6. Liposomes et niosomes : ⁽⁴¹⁾

Ce sont des véhicules lipidiques sphériques constitués de phospholipides non invasifs et non toxiques. Ils permettent la délivrance cutanée de molécules hydrophiles et/ou hydrophobes sans limitation de leur masse moléculaire.

Ce sont des structures microscopiques, de taille variant de 20nm à plusieurs micromètres, composées de une ou plusieurs bicouches lipidiques entourant un compartiment aqueux. C'est une structure très proche de celle du film hydrolipidique de la peau.

Les liposomes sont obtenus à partir de molécules amphiphiles naturelles alors que les niosomes eux, sont issus de molécules amphiphile non ioniques.

Ainsi, une substance liposoluble est encapsulée dans la ou les bicouches lipidiques tandis que les hydrophiles seront piégés dans le compartiment aqueux.

7. Les mousses ⁽⁵⁶⁾

C'est une dispersion d'un volume important de gaz dans un liquide contenant un ou plusieurs principes actifs et des adjuvants dont un agent de surface assurant sa formation.

Elles contiennent donc trois composants :

- un liquide ou une émulsion
- un agent de surface, dissout ou solubilisé dans une des deux phases de l'émulsion ou dans le liquide. Les plus utilisées sont des sels sodés de dérivés d'alcool gras (exemple, le lauryl-sulfate de sodium) mais également des sels de triéthanolamine ou des agents de surface non ioniques tel que des esters gras de glycol, des esters d'acides gras et sorbitne...
- le gaz.

Les mousses sont réellement formées au moment de l'administration à partir d'une préparation liquide contenue dans un conditionnement pressurisé. Le récipient fermé hermétiquement est généralement muni d'une valve et d'un bouton poussoir permettant la délivrance de la mousse. La fabrication des mousses est industrielle.

Les mousses ont une texture très légère, très aérienne ce qui facilite l'application et l'utilisation du produit et permettant une bonne répartition du principe actif.

En fonction de la nature du gaz (air, azote ou fréons) et de la préparation liquide, on distingue plusieurs types de mousses :

- Les mousses aqueuses, obtenues à partir d'une émulsion « huile dans eau », la phase lipophile contient le propulseur ;
- Les mousses hydro-alcooliques, obtenues à partir d'une solution homogène d'un surfactif dans un mélange d'eau, d'alcool et de propulseur.
- Les mousses non aqueuses obtenues à partir d'une solution de surfactif, soit dans une huile miscible au propulseur, soit dans un solvant de type glycol, peu voir insoluble au propulseur.

IV. L'ACETUMINE MERCIER®

A. Présentation de la pommade

En 1885, est créé à Nice, avenue de la gare la Sue Apothek. Elle devient ensuite la Pharmacie Mercier 16 avenue de la victoire, qui sera plus tard l'avenue Jean Médecin. Monsieur Mercier rachète l'officine au début du siècle, puis ses deux fils pharmaciens qui lui succèdent créent divers produits maison dont la pommade Mercier ou ACETUMINE MERCIER®. Malheureusement, nous n'avons retrouvé aucun papier dans les archives nous indiquant la date précise de la création de la pommade.

Son nom déposé est l'ACETUMINE MERCIER®, présentée comme étant une pommade cicatrisant de nombreux problèmes cutanés. Son fils la décrivait avec humour comme soulageant « tout, sauf les maux de têtes ».

Sa notoriété a dépassé les frontières niçoises, elle était expédiée très régulièrement en Italie, en Hollande et en Belgique.

Son principe actif de base est l'acétate d'alumine, qui à l'époque, avait la réputation d'être un très bon agent cicatrisant pour les plaies, antiseptique, hémostatique, décongestionnant, astringent et antiprurigineux.



Annexe 14 : Photographies d'anciens tubes d'ACETUMINE MERCIER®.

L'ACETUMINE MERCIER® possède un visa PP : N°3.288 P 44.847

Ce terme « visa PP » concernait tous les produits, hors médicaments, pouvant être vendus au public sans prescription médicale et qui se prévalaient d'un bénéfice pour la santé. Son obtention était soumise au contrôle à priori du fondement des allégations et nécessitait l'approbation d'une commission dépendant de l'AFSSAPS (aujourd'hui ANSM, Agence

Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

Alors que les produits d'hygiène et de beauté ne doivent pas empiéter sur le domaine du médicament et revendiquer une telle action, certains produits pouvaient sortir du cadre général, grâce au visa PP.

Dans le cadre du nouveau règlement européen relatif aux produits cosmétiques 1223/2009, le visa PP a été supprimé depuis le 11 juillet 2013.

Le contexte de l'époque : ⁽⁵⁷⁾

Pour mieux comprendre les choix des principes actifs et des ingrédients de notre pommade, nous avons étudié l'ouvrage de Julien Joseph Virey, *Traité de pharmacie théorique et pratique*. Ce dernier est une référence à cette période, il est pharmacien et devient rédacteur au *Journal de pharmacie* de 1815 à 1841.

Dans son ouvrage, il décrit et recense un grand nombre de pommades qui ont été conçues dans les années 1800.

A cette époque, les pommades y sont définies comme des préparations « n'ayant pas de résines dans leur composition mais étant composées d'huiles, de graisses ou de cires avec des substances végétales ou minérales. » (57) Elles se préparent avec des graisses pures et odorantes. Elles ont une consistance molle et sont utilisées pour embellir la peau, à la différence des onguents.

Quelques exemples de pommades décrites dans cet ouvrage, qui démontre qu'à l'époque, ils possédaient déjà un savoir faire et des connaissances, qu'aujourd'hui encore nous utilisons :

→ Pommade pour le teint :

℞. Huiles d'amandes douces.	128 gramm.	3 iv.
Cire! blanche.	52 gramm.	3 j 3 v.
Sulfate acide d'alumine pulvérisé.	4 gramm.	3 j.

Annexe 15 : Exemple de formule d'époque tiré du *Traité de pharmacie théorique et pratique* de Julien Joseph Virey.

Ce produit est décrit comme un produit astringent qui améliore l'élasticité de la peau.

On remarque qu'il utilise l'aluminium en tant que principe actif astringent.

→ Pommades pour les brûlures :

R. Blancs d'œufs récents. 64 gramm. 3 ij.
 Huile d'olives. 32 gramm. 3 j.

Annexe 16 : Exemple de formule d'époque tiré du *Traité de pharmacie théorique et pratique* de Julien Joseph Virey.

L'huile d'olive possède de nombreuses propriétés pour la peau que nous détaillerons plus tard.

→ Pommade onguent sulfuré pour la gale, selon le Codex

℞ Axonge de porc préparée. 120 gramm. 3 iij 3 v j.
 Soufre sublimé lavé. 60 gramm. 3 j 3 vij.
 Hydrochlorate d'ammoniaque pulvérisé. } a a
 Sulfate d'alumine potassé. 4 gramm. 3 j.

Annexe 17 : Exemple de formule d'époque tiré du *Traité de pharmacie théorique et pratique* de Julien Joseph Virey.

B. Monographie des ingrédients :

Rappelons que cette pommade a été élaborée dans les années 1900. A l'époque, les moyens techniques n'étaient pas les mêmes. Les données scientifiques n'étaient pas les mêmes.

Pour la préparation de 200 tubes de 60 grammes soit un total de 1,2kg :

- 2,4kg de sulfate d'alumine
- 780g (730ml) d'acide acétique
- 1,020 kg de carbonate de chaux
- 12g d'acide citrique
- 270g d'essence de lavandin
- 600g de lanoléine hydrogénée
- 3kg de lanosoluble A
- 2 kg 160 de vaseline
- 12,6 L d'eau

Voyons en détail chacun des constituants, leurs propriétés et leurs indications.

1. Sulfate d'Alumine ^{(59) (60) (61)}

Sa formule moléculaire brute est $Al_2O_12S_3$.

Il est aussi appelé trisulfate d'aluminium anhydre qui est composé de deux cations aluminium (Al^{3+}) et de trois anions sulfate (SO_4^{2-}).

Propriétés physiques : ⁽⁵⁸⁾

État physique :	Solide cristallisé en poudre ou en granules. Blanc et inodore.
Masse moléculaire :	342,14
Densité :	2,71 g/ml à 20 °C
Solubilité dans l'eau :	364,00 g/l à 20 °C
pH :	3,5 solution aqueuse à 1%

Production de l'aluminium :

Il est élaboré en trois étapes:

D'abord, le raffinage du minerai (la bauxite, $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) pour obtenir de l'alumine (Al_2O_3) ;
Ensuite, il faut procéder à une réduction électrolytique de l'alumine en aluminium ;
Enfin, on fusionne et moule de l'aluminium sous forme de lingots.

Le sulfate d'aluminium est obtenu par réaction de l'hydroxyde d'aluminium, de la bauxite ou du kaolin avec de l'acide sulfurique, suivie d'une évaporation et d'une cristallisation.

Utilisations des sels d'aluminium :

Les sels d'aluminium sont connus depuis bien longtemps pour leur pouvoir bactéricide. Au 19^{ème} siècle, la forme acétate d'alumine était celle qui était la plus courante.

Le chlorure d'aluminium, lui, était couramment utilisé dans le traitement du pied d'athlète.

De nos jours, les sels d'aluminium sont principalement utilisés en tant qu'anti-transpirant. En effet, ils bloquent le processus de transpiration en resserrant les pores de la peau et en limitant la sécrétion sudorale.

Ils possèdent également un pouvoir anti-microbien. La décomposition par les bactéries de la flore cutanée des particules de la sueur est à l'origine de l'odeur désagréable.

Les sels d'aluminium seraient efficaces contre les micrococceae, aérobies diphtéroïdes, les bactéries gram – ainsi que les levures.

Enfin, l'aluminium est peut être utilisé comme agent astringent pour favoriser la cicatrisation des plaies, après des interventions chirurgicales ou encore en cas de traumatisme.

A des concentrations de 5 à 10 %, l'aluminium a été utilisé en solution pour applications locales sur des ulcères et pour stopper la sécrétion de muqueuses.

Cependant, depuis le début du 21^{ème} siècle, l'utilisation des sels aluminium est très controversée car ils sont soupçonnés d'être à l'origine de certains cancers, notamment le cancer du sein. Ils sont également suspectés d'avoir un impact sur le système nerveux à long terme, il a notamment été mis en cause dans la maladie d'Alzheimer.

La polémique de l'Aluminium :

Depuis quelques années, les sels d'aluminium ont beaucoup fait parler d'eux de manière négative.

De nombreux articles, des vidéos, des reportages dénotent et incriminent les sels d'aluminium, ce qui inquiète fortement la population.

Selon certains chercheurs, sa toxicité serait relative et s'observerait uniquement chez des sujets exposés à de fortes doses. Pour d'autres, ce métal, omniprésent dans notre société, posséderait une toxicité à long terme.

De nombreuses études ont montré que les sels d'aluminium auraient des effets neurotoxiques et joueraient un rôle important dans le développement du psoriasis, l'intolérance au glucose, les insuffisances hépatiques et rénales chroniques, l'anémie, l'apparition de la maladie d'Alzheimer et de certains cancers.

Cela expliquerait peut-être pourquoi de nombreux laboratoires les ont retirés de la composition de leurs produits.

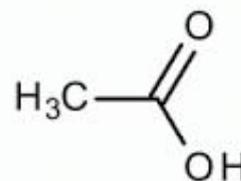
Cependant, le rapport du 17/11/2011 de l'ANSM sur l'évaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques dénote que :

« L'analyse des données épidémiologiques et des études chez l'animal n'a pas pu mettre en évidence de lien entre cancer et exposition à l'aluminium par voie cutanée. »

Elle propose une restriction de la concentration en aluminium à 0,6 % dans les produits anti-transpirants ou déodorants.

Plus de vingt-cinq dérivés de l'aluminium figurent parmi les substances pouvant être utilisées à visée cosmétique, notamment le chlorhydrate d'aluminium.

2. Acide acétique : ⁽⁵⁸⁾



Formule moléculaire brute : C₂H₄O₂

Propriétés physiques :

État physique :	Liquide transparent incolore, odeur piquante âcre et pénétrante. La présence d'impureté peut rendre le produit de couleur jaunâtre.
Masse moléculaire :	60,05
Densité :	1,049 g/ml à 20 °C 1,0550 g/ml à 15 °C; 1,0324 g/ml à 34 °C; 1,0060 g/ml à 60°C; 0,9761 g/ml à 85 °C; 0,9391g/ml à 117 °C
Solubilité dans l'eau :	Miscible
Densité de vapeur (air=1) :	2,07
Point de fusion :	16,64 °C
Point d'ébullition :	117,87 °C
pH :	< 1,76
Limite de détection olfactive :	0,074 ppm

Utilisations :

L'acide acétique est stable dans des conditions normales. C'est un très bon solvant pour les gommes, les résines ainsi que de nombreux composés organiques.

C'est une matière première utilisée pour la fabrication de nombreux produits tels que :

- * des solvants (ex : l'acétate d'éthyle)
- * des matières plastiques (ex : l'acétate de cellulose)
- * des matières premières pour la fabrication de polymères (ex : l'acétate de vinyle)
- * des produits pharmaceutiques, (ex : l'aspirine, l'acide acétylsalicylique), certaines vitamines et hormones.

Ici, il est indispensable à la réaction, afin de synthétiser le principe actif, l'acétate d'alumine.

3. Carbonate de chaux : ⁽⁵⁸⁾

Formule moléculaire brute : CaCO_3 .

Il est également connu sous le nom de carbonate de calcium. Il est issu de la combinaison d'un ion carbonate (CO_3^{2-}) et d'un ion calcium (Ca^{2+}).

Caractéristiques :

État physique :	Solide poudreux ou en cristaux, Couleur blanche et inodore.
Masse moléculaire :	100,09
Densité :	2,83 g/ml à 20 °C
Solubilité dans l'eau :	< 0,0153 g/l à 20 °C
Autre valeur:	Il se décompose à partir de 825 °C.

Utilisations :

Le carbonate de calcium est souvent ajouté dans des produits d'utilisation courante sans pour autant être un produit actif. Il entre dans la composition de peintures, dentifrices, céramiques, insecticides, encres, papiers, adhésifs, allumettes, crayons, composés d'isolants, etc...

On le retrouve parfois dans des produits alimentaires car il diminue l'acidité des vins et des aliments. Mais il est également présent dans des produits pharmaceutiques (antiacides, supplément de calcium) ou encore dans des antibiotiques.

Dans notre formule, il agit comme un excipient permettant de favoriser la réaction chimique. Tout comme l'acide citrique ou l'acide acétique, le carbonate de chaux sert à la formation in situ des actifs.

Toxicologie :

*Effets aigus : Il a été constaté que l'exposition par voie nasale diminue le transport mucociliaire et les sécrétions nasales. Il augmente l'obstruction et la sécheresse nasale. Une sensation de douleur a aussi été rapportée.

*Effets chroniques : Aucun effet néfaste n'a été rapporté suite à l'inhalation de carbonate de calcium pur si ce n'est des effets mineurs et réversibles.

4. Acide citrique : ⁽⁵⁸⁾

Sa formule moléculaire brute est $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$.

Son nom scientifique est l'acide citrique monohydraté.

Il peut être obtenu à partir de sources naturelles comme le jus de citron ou d'ananas mais également par la fermentation d'un champignon le *Candida spp.* ou d'*Aspergillus niger*.

Propriétés physiques :

État physique :	Cristaux solides ou poudre, incolore ou blanc, inodore
Masse moléculaire :	192,12
Densité :	1,665 g/ml à 20 °C
Solubilité dans l'eau :	592,00 g/l à 20 °C
Point de fusion :	153,00 °C
pH :	1,2 solution aqueuse saturée 3M (pH calculé)

Utilisations :

L'acide citrique est utilisé comme agent de préservation alimentaire listé E330 par le Codex alimentarius.

Il sert à la fabrication de produit effervescent et est utilisé en tant qu'excipient dans la fabrication de produits cosmétiques et pharmaceutiques.

En effet, lors de la préparation de notre pommade, une phase effervescente se produit à l'ajout de l'acide citrique.

Il permet également de réguler le pH des préparations de cosmétiques et peut jouer le rôle d'agent de chélation qui stabilise le produit sur son aspect et/ou sa composition.

Enfin, il peut être utilisé comme agent masquant, pour dissimuler des odeurs pouvant déprécier le produit cosmétique.

Toxicologie :

*Effets aigus : Irritant et corrosif pour les yeux, la peau, les voies respiratoires et digestives.

*Effets chroniques : Possibilité d'irritation locale et d'érosion dentaire par ingestion de fortes doses.

Lorsqu'il est présent à forte concentration, les cosmétiques en contenant devront préciser sur leur emballage qu'ils ne doivent pas être mis en contact avec les yeux et d'utiliser une protection solaire.

5. Essence de lavandin ⁽⁶²⁾ ⁽⁶³⁾

La lavande est une plante d'origine française, qui pousse généralement dans les régions chaudes du bassin méditerranéen. Il en existe plus de 300 variétés.

Elle appartient à l'embranchement des Spermatophytes, sous embranchement des angiospermes.

- Classe des Dicotylédones (embryons à deux cotylédons),
- Sous classe des Astéridées, - Euastéridées I,
- Ordre des Lamiales,
- Famille des Lamiacées,
- Genre *Lavandula*.

Le genre *Lavandula* comporte 28 espèces.



Annexe 18 : Photographie de la lavande

Les principales espèces :

- **Lavandula angustifolia* P. Miller ou Lavande officinale ou Lavande vraie ou Lavande fine
- **Lavandula latifolia* ou Lavande aspic
- **Lavandula x intermedia* ou Lavandin
- **Lavandula stoechas* ou Lavande papillon.

Culture de la Lavande : ⁽⁶³⁾

Une plantation de lavande dure en général dix ans.

La floraison a généralement lieu entre juin et septembre, selon les espèces, le climat, l'altitude et la latitude.

La lavande fine fleurie fin juin, début juillet, le lavandin fin juillet et enfin la lavande aspic fin août.

La récolte se fait pendant la floraison, lorsque les fleurs sont au trois quart fanées pour la

lavande fine, au tiers flétries pour la lavande aspic et lorsque toutes les fleurs sont fanées pour le Lavandin.

Leurs compositions chimiques varient en fonction du moment de la journée. C'est pour cela que les lavandes doivent être récoltées à partir de midi et dans l'après midi, afin que leurs concentrations en esters soient plus hautes et les alcools réduits.

Enfin, il est recommandé de couper les plantes lorsque les températures sont encore chaudes car la chaleur favorise la montée de l'huile essentielle dans la plante.

Production d'une huile essentielle de lavande :

L'huile essentielle (HE) de Lavande est obtenue par distillation des sommités fleuries fraîches.

Propriétés physiques de l'essence de lavandin :

État physique :	Liquide mobile limpide, de couleur jaune pâle et d'odeur caractéristique boisée, fraîche, légèrement camphrée
Densité :	0,885 à 0,900

Composition : ⁽⁶⁵⁾ ⁽⁶⁶⁾ ⁽⁶⁹⁾

→Lavande officinale : monoterpénol (linalol), esters terpéniques (l'acétate de linalyle), le β -ocimène, le terpinen-4-ol et le camphre (cétone terpénique).

→Lavande aspic : oxydes (1,8-cinéole) et un monoterpénol (linalol) et une cétone terpénique (camphre).

→La lavande papillon : principalement composé de fenchone, de cétones monoterpéniques (camphre), de bornylacétate, de 1,8-cinéole et mineure de thymol et de carvacrol.

→Lavandin : C'est un hybride entre la lavande officinale et la lavande aspic. La valeur de β caryophyllène est la seule caractéristique des Lavandins.

Les principales propriétés de la lavande au niveau cutané :

→Antibactériennes :

Les différentes espèces de lavande présentent des effets antibactériens variables, selon leur concentration en constituants chimiques.

L'essence de lavande, principalement *L. Angustifolia* est connue comme étant active contre beaucoup de bactéries et des moisissures.

En effet, il a été démontré que *L. Angustifolia* avait une activité *in vitro* contre les deux MRSA (méthicilline-résistant *Staphylococcus doré*) et VRE (*Enterococcus faecalis* résistant à

la vancomycine) à une concentration inférieure à 1 %.

Plusieurs travaux ont montré que le linalol pouvait inhiber certaines bactéries présentes sur la peau tel que *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*,...⁽⁶⁵⁾

De plus, l'étude de Chahboun et Al. a démontré l'activité antibactérienne de l'huile essentielle de la Lavande officinale sur les bactéries gram positif et gram négatif, plus particulièrement contre *Acinetobacter baumannii* et le *Staphylococcus aureus*. Cette activité est principalement due à la richesse de l'huile en constituants tels que l' α -pinène, le camphre, le bornéol et les esters.⁽⁶⁷⁾

Puis, d'après une autre étude réalisée sur six huiles essentielles, les huiles essentielles des espèces *Lavandula angustifolia*, *Lavandula latifolia* inhibent de façon importante la croissance de *Staphylococcus aureus*.⁽⁶⁸⁾

Enfin, Elharas, K. et Al. ont eux aussi étudié cet effet antibactérien de *L. angustifolia* et leur étude corrobore les précédentes.⁽⁶⁹⁾

→ Antifongiques :

Les propriétés antifongiques des huiles essentielles sont majoritairement dues à l'augmentation de la perméabilité de la membrane plasmique et de sa rupture entraînant la fuite du contenu cytoplasmique et donc la mort de la levure. Ce sont principalement les aldéhydes et les phénols qui interagissent avec les enzymes membranaires et dégradent la membrane des levures.⁽⁷⁰⁾

Zuzarte, M., et Al. démontrent dans leur travail, l'activité antifongique et anti-inflammatoire des huiles essentielles de *Lavandula stoechas* et du *Thymus herba-barona*.

Dans un premier temps, les huiles essentielles sont extraites par hydrodistillation dans un appareil de type Clevenger. L'analyse des composés est effectuée par spectrométrie de masse GC-MS.

Pour l'activité antifongique, les parties aériennes sont testées sur des levures, des dermatophytes et *Aspergillus* selon la méthode de macrodilution en milieu de culture. Celle-ci détermine la concentration minimale d'inhibition (CMI) et la concentration minimale létale (CML). Cette méthode a permis de démontrer l'activité antifongique de *L. stoechas* sur *C. neoformans* et dermatophytes. L'activité antifongique serait due à l'effet synergique de tous ses composants mais plus particulièrement au fenchone et au camphre.

De plus, cette étude a permis d'évaluer la sécurité potentielle de ses huiles afin de garantir leur innocuité en cas d'utilisation en pharmacie et en cosmétique. Ce test est réalisé in vitro sur la lignée cellulaire des macrophages, *L. stoechas* n'affecte pas la viabilité des cellules.⁽⁶⁶⁾

→ Anti-inflammatoires et analgésiques :

La lavande a longtemps été utilisée dans le traitement de la douleur et de l'inflammation.

De nombreuses publications ont permis de le démontrer, notamment en effectuant des tests dans le formol et l'acide acétique. L'huile essentielle de *L. angustifolia* présente un effet anti-nociceptif considérable dans les deux phases. L'effet analgésique de la plante serait principalement dû au contenu de son huile essentielle. ⁽⁷¹⁾

De plus, Zuzarte, M., et Al. étudient l'activité anti-inflammatoire de *L. stoechas*.

En effet, l'inflammation résulte de la production de monoxyde d'azote (NO), marqueur de l'inflammation, par les macrophages.

En présence de *L. stoechas*, la production de nitrite est inhibée à des concentrations qui n'affectent pas la viabilité des cellules. ⁽⁶⁶⁾

→ Anti-oxydantes :

L'activité antioxydante de *Lavandula × intermedia* a été mise en évidence par la méthode du blanchiment du β -carotène.

En effet, en présence d'acide linoléique et d'oxygène ou autres agents oxydants, les molécules de β -carotène sont oxydées par formation de radicaux libres d'acide linoléique. Le β -carotène se décompose et perd son groupe chromophore (sa couleur orange).

En présence de l'huile essentielle de *Lavandula × intermedia*, on remarque une diminution significative de la dégradation du β -carotène. Les polyphénols réduisent les radicaux libres oxydants par transfert d'hydrogène.

La présence d'antioxydant limite donc le blanchiment du β -carotène. ⁽⁷²⁾

D'autres études montrent l'activité antioxydante de l'HE de lavande, notamment en mesurant son potentiel inhibiteur sur le radical libre DPPH. ⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾

→ Cicatrisante :

Elle est indiquée pour traiter les brûlures, les plaies légères, les dermatoses infectieuses, les allergies cutanées, les ulcères et les escarres.

Les propriétés principales utilisations en dermatologie : ⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾

La lavande est largement utilisée pour soigner les problèmes de peau comme les coupures, les brûlures, les ulcères, les escarres et les plaies infectées, mais également l'acné, l'eczéma, le psoriasis et la couperose.

De part ses propriétés antiseptiques locales, cicatrisantes et anti-inflammatoires, l'huile essentielle de lavande présente un intérêt pour le soin et la cicatrisation des plaies post-

épisiotomie pour des plaies non infectées.

Elle est particulièrement indiquée pour son effet calmant. Elle soulage et apaise la réaction inflammatoire provoquée par les piqûres d'insectes, de méduse et les brûlures. La lavande aspic est généralement utilisée en cas d'urgence, elle a une action immédiate.

La lavande est présente dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques à visée cicatrisantes tel que le Cetavlon® (crème antiseptique), le madécassol® (crème protectrice et cicatrisante).

Grace à son pouvoir insecticide, on l'utilise aussi comme répulsif contre les poux.

Enfin, elle soulage les douleurs rhumatismales.

L'huile essentielle de lavande peut être utilisée sans danger par voie cutanée car elle présente un excellent profil de sécurité, un bon rapport bénéfice risque et une tolérance élevée.

6. La lanoline hydrogénée : ⁽⁵⁶⁾

Appelée aussi graisse de laine de mouton ou lanoline.

C'est une cire obtenue à partir de l'excrétion des glandes sébacées du mouton.

La graisse de laine hydratée est référencée à la Pharmacopée européenne. Elle contient 25% d'eau qui a été incorporée à chaud dans la graisse de laine.

La lanoline est composée de quatre grands groupes de constituants :

- Les hydrocarbures (1%)
- Les esters d'acides et d'alcools à poids moléculaires élevés (90-95%)
- Les acides et les alcools libres (4%)

Propriétés physiques :

État physique : Translucide, de couleur jaune, de consistance molle et d'odeur caractéristique.

Caractéristiques : ^{(64) (77)}

Elle est amphiphile et forme des émulsions stables avec l'eau.

C'est une espèce hygroscopique, elle est pratiquement insoluble dans l'eau mais soluble dans l'éther et le chloroforme.

Elle est également miscible à la vaseline et aux autres huiles.

Son pouvoir émulsionnant est dû aux stérols qu'elle contient, ils assurent la rétention de l'eau, permettent de réguler la perméabilité de stratum corneum en rendant normale la fonction de barrière de la peau. La lanoline est capable d'absorber deux à trois fois son poids en eau.

Elle a souvent été utilisée comme excipient en cosmétique car sa composition se rapproche très fortement de celle des lipides du sébum. Elle permet d'incorporer de faible quantité d'eau ou des principes actifs liquides hydrosolubles dans des mélanges complètement lipophiles.

La lanoline peut être utilisée pour la préparation d'une émulsion de type eau dans l'huile (E/H). Mais elle reste cependant un excipient pour pommade.

La lanoline est bon excipient pour la peau, avec un pouvoir pénétrant et une action émolliente intéressante.

Laninoh® Lanoline est une crème utilisée par les femmes allaitantes, pouvant être appliquée après chaque tétée. Elle ne contient que de la lanoline et est largement utilisée pour son fort pouvoir cicatrisant en milieu humide.

La lanoline peut cependant être très sensible à l'oxydation et quelque peu allergisante ce qui limite son utilisation.

Toxicologie : ⁽⁵⁸⁾

La lanoline est un excipient émollient pouvant être très sensibilisant et allergisant.

*Effets aigus : Au contact de la peau, elle peut favoriser l'apparition de comédons.

*Effets chroniques : Possibilité de sensibilisation de la peau pouvant évoluer en dermatite de contact.

Cependant, son utilisation en cosmétique se fait plus rare.

En effet, en plus de sa « toxicité », elle présente certains inconvénients : une forte odeur, une couleur jaune, une consistance trop grasse. Les produits en contenant sont souvent difficiles à étaler car son point de fusion trop élevé par rapport à la température corporelle. Enfin, de part sa faible solubilité, elle ne permet que les émulsions type E/H.

7. Lanosoluble A : ⁽⁷⁸⁾

C'est un mélange d'huile d'arachide, de cholestérol et de la lanoline. C'est un dérivé de la lanoline sur support huileux végétal fabriqué par le laboratoire Prod'Hyg.

Prod'hyg est un laboratoire français spécialisé dans la chimie des corps gras utilisés en cosmétique. Il propose aux industries cosmétiques leurs expertises dans les domaines de matières premières et d'innovation technique.

La Lanosoluble A est caractérisée par sa facilité d'utilisation et son pouvoir d'excipient hydratant.

Propriétés physiques :

État physique : Solide.
Blanc et d'odeur faible.
Masse volumique : 0,932-0,945 g·cm⁻³ à 15 °C

Principales applications :

Dans les émulsions, les fond de teint ou encore les rouges à lèvres.

8. La vaseline : ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁵⁸⁾

La vaseline, également appelée gelée de pétrole ou Pétrolatum, est obtenue à partir de la fraction lourde du pétrole.

La vaseline est un mélange purifié d'hydrocarbures saturés à longues chaînes, solides et liquides, elle est formée principalement d'alcanes, de formule générale (C_nH_{2n+2}).

Caractéristiques :

État physique : Pate solide, grasse.
Blanche, translucide, insipide et inodore.
Fluide à température ambiante.
Densité : 0,8425 g/ml à 20 °C.

Sa consistance lui permet d'être utilisée seule ou associée à d'autres excipients.

Elle est insoluble dans l'eau, dans la glycérine, peu soluble dans les alcools comme que le méthanol ou l'éthanol et faiblement soluble dans l'acétone. Cependant, elle est soluble dans les solvants organiques tel que l'éther, le chloroforme, l'éther de pétrole. Elle possède une très grande inertie chimique. C'est une substance apolaire.

Elle se mélange très peu voir pas du tout avec les exsudats de la peau ce qui la rend très peu pénétrante. Cependant, elle favorise la pénétration des molécules au niveau cutané par son fort pouvoir oclusif.

Utilisations : ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁶⁴⁾

La vaseline est communément utilisée en tant que lubrifiant, ainsi qu'excipient dans la fabrication de cosmétiques.

Elle est considérée comme un excipient neutre, c'est une substance inerte, et donc compatible avec n'importe quel principe actif. Elle véhicule des principes actifs, y compris les principes actifs délicats.

De part sa consistance semi-solide, la vaseline peut être utilisée seule comme un agent structurant dans la préparation de pommades hydrophobes. Elle peut également être utilisée comme régulateur de consistance ou stabilisateur d'émulsion. La vaseline peut également jouer le rôle d'écran protecteur cutané. Elle possède un fort pouvoir occlusif car elle obstrue les pores de la peau. Cela lui permet d'améliorer l'absorption des principes actifs amphiphiles par augmentation de la rétention d'eau épidermique.

Toxicologie : ⁽⁵⁸⁾

*Effets aigus : Elle peut être irritante pour les yeux. Si elle est inhalée, elle présente un risque de pneumonie. Si elle est ingérée, elle peut provoquer possible effet laxatif. Elle possède également un caractère très comédogène

*Effets chroniques : Sensibilisation possible de la peau.

La vaseline trouve de moins en moins sa place dans les formulations cosmétiques. Trop grasse, elle bouche les pores et peut entraîner l'apparition de bouton. Son toucher « trop gras » peut rebuter le consommateur et diminuer l'observance du produit. Enfin, ce n'est pas un produit très écologique.

9. L'eau :

L'eau est un excipient minéral liquide très utilisé en pharmacie de part sa compatibilité, son absence de toxicité, ses propriétés solvantes et diluantes.

Ce puissant solvant est abondant dans la nature, c'est une source naturelle.

Cependant pour l'utiliser en pharmacie, il est nécessaire de la purifier. Cette purification peut être effectuée selon plusieurs méthodes : la déminéralisation, la distillation, l'osmose inverse ou encore, l'ultrafiltration.

L'eau doit impérativement être distillée et désionisée. La présence d'ions peut causer certains effets indésirables tels que le rancissement des huiles, la déstabilisation des émulsions, ou même le développement de bactéries.

10. L'acétate d'alumine : ^{(58) (59)}

Sa formule chimique est : $C_6H_9AlO_6$

C'est le principe actif de base de notre pommade. Il est le produit de plusieurs réactions chimiques durant la préparation.

Propriétés physiques :

État physique : Solide, poudreux, blanc
Masse moléculaire : 204,12
Solubilité dans l'eau : Soluble
pH : 4,2 solution aqueuse à 5%
(58)

Utilisations :

Au 19ème siècle, l'acétate d'aluminium était connu et utilisé pour sa forte capacité bactéricide. L'acétate d'alumine est depuis longtemps un produit « miracle », utilisé pour réduire les effets des coups de soleil. Il possède un effet anti-inflammatoire, légèrement astringent et désinfectant.

L'acétate d'alumine est une molécule que l'on retrouve dans certaines spécialités pharmaceutiques, notamment dans le ChocApaisyl®. Il est reconnu pour ses propriétés anti-oedémateuses.

Le Gel d'acétate d'alumine Leucen® est un produit commercialisé en Suisse. Il est composé d'Acéto-tratrate d'aluminium, d'extrait de camomille, d'extrait d'arnica et de dexpanthénol. Il est utilisé pour soulager les piqûres d'insectes, la peau irritée ou rouge, notamment après une exposition au soleil.

Le cataplasme d'acetotartrate d'alumine, retiré du marché depuis le 6 juin 2007, était une spécialité du laboratoire Sanofi-Aventis France. Il était utilisé dans le traitement local de la douleur en traumatologie bénigne.

→ En vue de la toxicologie et du faible rapport bénéfice/risque de certains de ces produits, il nous est nécessaire de reformuler le produit.

L'utilisation de l'aluminium dans les cosmétiques étant de nos jours trop controversée au niveau cutané, nous avons décidé de supprimer cet ingrédient de notre formulation. Il nous faut donc trouver un/des nouveau(x) principe(s) actif(s), ayant des propriétés similaires mais sans risques et mieux tolérés par notre organisme.

C. Fabrication : ⁽⁷⁹⁾

Conformément à l'article L. 5125-1 du CSP, les missions des pharmacies d'officines comportent l'exécution des préparations magistrales ou officinales.

Les officines se doivent d'avoir du personnel compétent, répondant aux exigences de diplômes et de formation continue requises par les textes en vigueur.

« Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés spécifiques pour la réaliser et la contrôler. La préparation est menée sous la responsabilité du pharmacien par des personnes compétentes et qualifiées au sens du CSP, dont les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie quels que soient leurs statuts, et suivant une formation continue conformément aux textes en vigueur. » (79)

Il est nécessaire de :

- réaliser une seule préparation à la fois afin de limiter les risques d'erreurs et de contaminations ;
- confier à une seule et même personne la exécution de la totalité de la préparation ;
- ne pas l'interrompre lors de la réalisation complète de la préparation ;
- respecter l'ensemble des procédures et instructions ;
- enregistrer par écrit dans le dossier de lot de la préparation toutes les données utiles à la garantie de sa qualité.

La préparation s'effectue dans le préparatoire de l'officine.

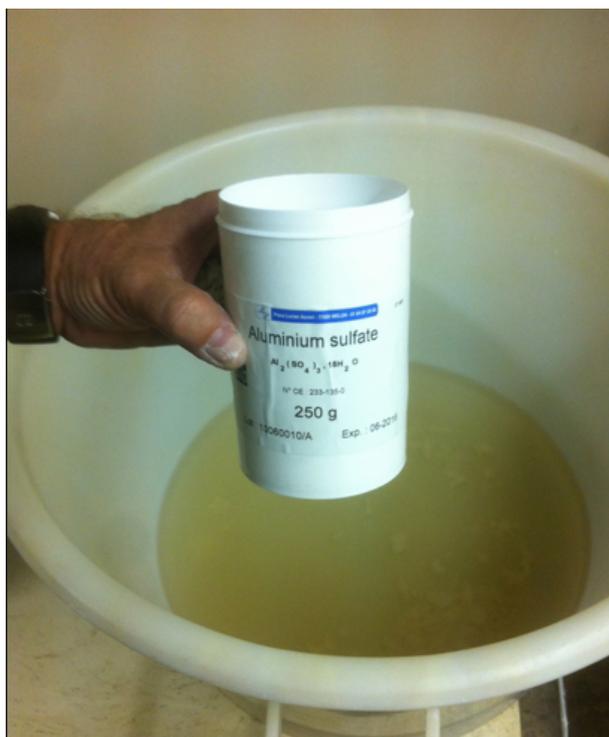
Les locaux et le matériel sont exclusivement réservés à l'exécution et au contrôle des préparations. Ils sont adaptés aux opérations effectuées, nettoyés et désinfectés et sont conformes aux dispositions précisées dans les textes en vigueur.

Les surfaces de travail du préparatoire doivent être lisses, imperméables, sans fissures et facilement nettoyables.

La préparation de la pommade d'ACETUMINE MERCIER® se déroule en deux étapes :

→ 1^{ère} étape :

- Peser 2kg400 d'alumine
- Faire chauffer 3,5L d'eau
Verser l'eau chaude sur l'alumine
Remuer pour dissoudre l'alumine
Ajouter 3,7L d'eau



Annexe 19 : Photographie prise lors de la préparation d' ACETUMINE MERCIER®.

- Peser 780g (730mL) d'acide acétique
Rajouter 1,3L d'eau et remuer



Annexe 20 : Photographie prise lors de la préparation d'ACETUMINE MERCIER®.

- Peser 1kg020 de carbonate de chaux

- Rajouter 3,6L d'eau et remuer
- Mélanger les 3 préparations



Annexe 21 : Photographie prise lors de la préparation d'ACETUMINE MERCIER®.

- Rincer la 3^{ème} capsule avec le ½ litre d'eau restant
 - Laisser décanter 24h.
- 2^{ème} étape : Le lendemain
- Chauffer à feu doux 600g de Lanoleïne, 3kg de Lanosoluble A et 2kg160 de vaseline
 - Récupérer la solution après décantation dans un bidon
- Obtenir 6kg de solution filtrée
- Rajouter 12g d'acide citrique



Annexe 22 : Photographie prise lors de la préparation d'ACETUMINE MERCIER®.

- Rajouter la solution petit à petit vers les corps gras, puis le lavandin
 - Battre environ 1 heure
- Laisser reposer 48h
- Mettre en tube de 60g.

D. Indications

Ses indications sont multiples :

- Brûlure du premier degré, coups de soleil, piqûres d'insectes.
- Engelures, crevasses, gerçures, dartres.
- Petites plaies, coupures, écorchures, coups, ecchymoses.
- Escarres, hémorroïdes, prurit anal et vaginal, acné, herpès.
- Rougeurs des nouveau-nés, couperose, feu du rasoir.
- Entorses, foulures, meurtrissures.
- Transpiration des pieds.

Grâce à la monographie des ingrédients de la pommade vue précédemment, il nous est possible de comprendre toutes ces indications.

Cependant, il nous est nécessaire de revoir ces indications de part la conjoncture actuelle, les toxicités possibles de certains ingrédients.

V. La nouvelle formule :

A. Nouvelles indications

La nouvelle formule doit être adaptée aux différentes indications.

Les indications de bases restent les mêmes : irritations cutanées telles que les piqûres d'insectes, les brûlures légères et les démangeaisons.

Cependant, il nous a souvent été remarqué que l'ACETUMINE MERCIER® était un très bon réparateur post-tatouage.

Ainsi, nous développons cette indication.

→Le tatouage : ⁽⁸⁰⁾ ⁽⁸²⁾ ⁽⁸³⁾

Le tatouage est une pratique qui remonte à la préhistoire. En tahitien, *tatau*, signifie marquer, dessiner.

Le tatouage consiste en l'injection intradermique d'un corps étranger pigmenté, à l'aide d'une aiguille ou d'un objet pointu.

En 1891, Samuel O'Reilly invente la machine à tatouer électrique, le dermatographe, méthode universelle, qui de nos jours, a très peu évoluée.

Les tatouages de types rituels ou amateurs sont principalement composés de nombreux pigments tels que les cendres, la plombagine, de l'encre de Chine ou de graphite.

Noir	Carbone, oxyde de fer, bois de campêche (<i>Haematoxylum campechianum</i>)
Bleu	Bleu de cobalt
Marron	Sulfate de fer
Vert	Bichromate de potassium, trioxyde de chrome, oxyde de chrome, vert Guignet, cuivre chloré
Jaune	Sulfure de cadmium
Rouge	Sulfure de mercure, rouge sienna, Pau brazil (Bois brésil ou <i>Caesalpinia echinata</i>), bois de santal ...
Violet	Monoxyde de manganèse
Blanc	Oxyde de titane, oxyde de zinc

Annexe 23 : Compositions (non exhaustives) des encres de tatouage

D'un point de vue législatif : ⁽⁸⁴⁾

Selon l'article L.513-10-1 du Code de la Santé Publique, « Le produit de tatouage se définit comme toute substance ou préparation colorante destinée, par effraction cutanée, à créer une marque sur les parties superficielles du corps humain à l'exception des produits qui sont des dispositifs médicaux au sens de l'article L.5211-1 »

Ces produits ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales d'utilisation.

Ils ne font pas l'objet d'une autorisation préalable à leur mise sur le marché.

Seule la personne responsable de la mise sur le marché doit garantir des produits satisfaisant aux exigences législatives, réglementaires et ne présentant nul danger pour la santé.

Leur fabrication doit être conforme aux bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont définis par arrêté des ministres en charge de la consommation et de la santé sur proposition de l'ANSM.

La composition, la qualité, et l'étiquetage des produits de tatouage doivent répondre aux dispositions des articles R.513-10-1, R.513-10-4 et R.513-10-5 du code de la santé publique.

L'ANSM se doit de surveiller les risques d'effets indésirables survenus après l'utilisation de produits de tatouages.

D'un point de vue microscopique : ⁽⁸⁰⁾ ⁽⁸¹⁾

Lors du tatouage, l'aiguille transperce l'épiderme jusqu'à atteindre le derme papillaire et/ou réticulaire, d'une profondeur de 1 à 2 millimètre. Dès lors, une fine pellicule de sang apparaît sur la peau, provenant à la rupture des capillaires superficiels.

Une réaction inflammatoire douloureuse apparaît au début du tatouage. Elle ne dure que quelques heures.

L'injection d'encre stimule alors une réponse immunitaire : des macrophages migrent vers la zone tatouée afin d'éliminer les substances étrangères. L'encre est progressivement phagocytée par les dendrocytes dermiques et d'autres macrophages. Les pigments sont insolubles et résistent à la dégradation enzymatique. Ils sont encastrés dans les dendrocytes, certains d'entre eux ne rejoignent pas le système lymphatique et restent bloqués dans le derme. Ainsi la couleur du tatouage est figée.

Lorsque le tatouage est terminé, la peau est érythémateuse et oedémateuse.

Pendant les premières 24 heures, la douleur est comparable à celle d'un coup de soleil.

La semaine suivant le tatouage, la peau desquame progressivement, ce qui correspond à l'élimination des pigments superficiels. Une adénopathie (inflammation des ganglions lymphatiques) localisée possible.

On obtient une cicatrisation complète du tatouage en 2 ou 3 semaines.

Le tatouage est une technique par infraction de la peau, créant une plaie et donc un risque potentiel d'infection ou de transmission de maladies.

C'est pour cela que des règles d'hygiène strictes doivent être respectées.

Les réactions allergiques sont rares. Elle se manifeste par un prurit, pouvant être accompagnée d'un œdème : réaction de type eczéma.

Très rarement la réaction peut être de type lichénoïde, verruqueuse ou granulomateuse.

Règles d'hygiène et de soins à respecter : ⁽⁸¹⁾

- Avant le tatouage :

Le tatoueur doit se laver et désinfecter les mains, le matériel doit être décontaminé, nettoyé et stérilisé.

La zone à tatouée doit être désinfectée à l'aide d'une solution antiseptique et rincée au sérum physiologique.

- Après le tatouage :

La peau doit rester propre et grasse en permanence durant la phase de cicatrisation, environ 15 jours. Pour cela, il faut nettoyer quotidiennement la zone tatouée au savon doux et à l'eau tiède ou avec un antiseptique sans alcool. Ce geste sera suivi d'une application pluriquotidienne d'une pommade cicatrisante, hydratant et/ou apaisante.

Actuellement, les trois crèmes de références sont :

- le BEPANTHENE® du laboratoire BAYER (composé principalement de dexpanthénol),
- l'HOMEOPLASMINE® du laboratoire BOIRON (antiseptique et cicatrisant)
- le CICATRYL® du laboratoire Pierre FABRE (à base d'allantoïne : antiseptique, cicatrisante et anti-inflammatoire).

Enfin, il est indispensable de protéger et éviter les expositions solaires le mois suivant le tatouage. En effet, une exposition solaire chronique provoque une altération progressive du tatouage.

Faire attention au produit chloré, au sel ainsi que le frottement durant 2 à 3 semaines.

B. Les actifs :

Nous avons décidé d'étudier de nombreux actifs afin de nous laisser la possibilité de choisir celui ou ceux qui nous paraissent les plus adaptés en fonction de leurs activités et des indications de notre formule.

C'est pourquoi cette partie développe un grand nombre de substances.

1. Les Antioxydants en cosmétologie :

a) Les Vitamines :

→La vitamine C : ⁽²⁹⁾(85)

La vitamine C ou acide ascorbique est un nutriment essentiel pour l'homme. Au niveau cutané, la plus forte concentration en vitamine C se trouve au niveau du derme.

C'est une molécule hydrosoluble présentant un fort caractère antioxydant.

En effet, elle est capable d'interagir avec de nombreux dérivés de l'oxygène.

Sa forme ionisée, l'ascorbate est un excellent réducteur (donneur d'électrons), formant ainsi un intermédiaire radicalaire, l'acide mono-déshydroascorbique, puis l'acide déshydroascorbique, sa forme oxydée.

L'acide mono-déshydroascorbique est peu réactif, il ne réagit pas avec l'oxygène et disparaît.

De plus, la vitamine C réagit avec le radical tocophéryle pour permettre à la vitamine E de rester sous sa forme réduite et donc permet de régénérer la vitamine E oxydée.

La vitamine C intervient également dans de nombreuses grandes fonctions de l'organisme : la défense antibactérienne et antivirale, la protection des parois des vaisseaux sanguins, l'assimilation du fer, la détoxification des substances cancérigènes et la cicatrisation.

Dans l'industrie cosmétique, la vitamine C est très utilisée pour réduire le vieillissement cutané. Elle est notamment indispensable dans la synthèse du collagène.

→La vitamine E : ⁽²⁹⁾(85)(86)

La vitamine E regroupe un ensemble de composés phénoliques constitués de tocophérols (α , β , γ , δ) ou tocots et tocotriénols. On en retrouve dans tous nos tissus. L'hypophyse et la glande surrénale en contiennent 200 fois plus que les autres organes.

Ils possèdent un noyau 6-chromanol et une chaîne latérale saturée isoprénoïde de 16 atomes de carbone, dont 3 asymétriques, ce qui explique ses nombreux isomères. Les formes α , β , γ et

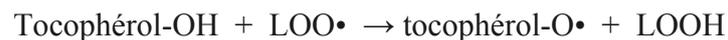
δ diffèrent les unes des autres par la position de groupement méthyl sur le cycle aromatique. L' α -tocophérol est celui qui possède l'activité biologique la plus importante mais il a besoin d'autres composés pour agir correctement.

La vitamine E est hydrophobe, mais elle est très soluble dans les graisses et assez stable.

On en retrouve en grande quantité dans les membranes biologiques et les lipoprotéines. Ces membranes biologiques sont faites d'acides gras polyinsaturés, qui s'oxydent en présence de radicaux.

La vitamine E est un excellent antioxydant et un antiradicalaire. Elle maintient l'état normal du tissu conjonctif en protégeant les protéines, le collagène, l'élastine et les lipides membranaires. En effet, elle lutte principalement contre la peroxydation lipidique qui touche les acides gras insaturés. La vitamine E est capable de stopper les chaînes radicalaires. Elle fonctionne en synergie avec d'autres anti-oxydants comme la vitamine C et la vitamine A et le sélénium.

Sa partie lipophile se trouve à l'intérieur des membranes, tandis que le groupement phénol, responsable de son activité antioxydante est à la surface. Ce dernier va réagir avec les radicaux peroxydes lipidiques (LOO•), produit de l'oxydation des lipides membranaires, pour les transformer en hydroperoxydes lipidiques, tout en donnant un radical tocophéryle.



Ce radical peut être réactif et réduit soit par l'ascorbate soit par le glutathion soit peut piéger chimiquement l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ en s'oxydant en quinone.

La Vitamine E est très souvent utilisée en dermocosmétique pour ses multiples propriétés : antioxydante et conservateur naturel, mais aussi anti-inflammatoire, antihistaminique, elle a pour autre vertu de favoriser la microcirculation. Elle possède également un fort pouvoir régénérant, relipidant, cicatrisant et hydratant.

→La vitamine A : ⁽²¹⁾ ⁽²⁹⁾ ⁽⁸⁵⁾

La vitamine A est une molécule hydrophobe synthétisée à partir de l'isoprène. Elle se retrouve dans l'organisme sous plusieurs forme : le rétinol (forme alcool), le rétinal (forme aldéhyde) et l'acide rétinoïque (forme acide).

C'est une molécule essentielle à notre organisme. Elle intervient lors de la croissance, du développement, pour la vue, la reproduction, la différenciation cellulaire et du système immunitaire.

Elle se présente sous la forme d'un liquide miscible aux corps gras. Elle possède une longue chaîne de nature lipophile capable de stopper les chaînes de peroxydation en se combinant avec des radicaux peroxydes.

Au niveau de l'épiderme, la vitamine A joue un rôle essentiel. Elle lutte contre le dessèchement et l'altération de la peau. En effet, la vitamine A régule les pertes d'eau de l'organisme et permet la différenciation de certaines cellules épidermiques. Elle favorise la kératinisation et améliore la régénération cellulaire de l'épiderme.

Elle stimule également la synthèse de collagène et bloque la production d'enzymes dégradant le collagène, les métalloprotéines.

→ Les caroténoïdes : ⁽²⁹⁾ ⁽⁸⁷⁾

Le terme caroténoïde regroupe d'une part les carotènes, hydrocarbures insaturés, et d'autre part, les xanthophylles (dérivés oxygénés).

Ce sont des pigments naturels très répandus chez les végétaux, les champignons, les algues et les bactéries.

Parmi les caroténoïdes, les plus connus sont : l' α et β -carotène, le lycopène, la lutéine et la zéaxanthine.

Ce sont des molécules complexes, des polyisoprénoïdes possédant un grand nombre de doubles liaisons conjuguées. Les caroténoïdes sont hydrophobes, ils sont, en général, associés aux lipides membranaires. Certains sont des précurseurs de la vitamine A.

Grâce à leurs longues chaînes polyinsaturées, les caroténoïdes peuvent piéger les radicaux libres.

Cependant, leur pouvoir antioxydant est moins évident car ils ne portent pas de groupement réducteur et ne donnent pas d'électrons. On parle alors de pouvoir anti-radicalaire. Ils sont particulièrement efficaces pour piéger de l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$.

b) Les polyphénols : ⁽²⁹⁾ ⁽⁸⁵⁾

Les polyphénols sont présents de façon ubiquitaire dans le règne végétal. Il existe une très grande variété de polyphénols ayant tous en commun leur structure composée de au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles (OH). Ils peuvent être répartis en plusieurs classes :

- Les anthocyanes, molécules très oxygénées formant des pigments colorés, bleu en milieu alcalin et rouge en milieu acide.

- Les tanins, polyphénols hydrosolubles. Ils se fixent aux protéines de la peau par des liaisons hydrogènes permettant ainsi de resserrer les pores et de raffermir la peau.
- Les flavonoïdes regroupant les flavanones et les flavonols : dont la quercétine et la rutine.

Ils possèdent un caractère acide et sont de très bons réducteurs. En effet, les polyphénols ont une activité antioxydante importante.

Ils tous ont capables de piéger les radicaux libres et protègent l'organisme contre le stress oxydant. Leur pouvoir antioxydant dépend du nombre de groupements hydroxyles et de leur position sur le cycle.

c) Les oligoéléments : ⁽²⁹⁾ ⁽⁸⁸⁾

Ce sont des molécules essentielles à notre organisme. Parmi les oligoéléments, on retrouve le fer, le sélénium, l'iode, le calcium, le manganèse, le zinc, le chrome..

Le sélénium, n'est pas une molécule antioxydante propre, mais il entre la dans composition structurale de deux enzymes : la thiorédoxine réductase et la glutathion peroxydase.

Le cuivre et le zinc sont antioxydants à des concentrations physiologiques, cofacteurs de la SOD.

Le zinc joue également un rôle dans la synthèse des métallothionines antioxydantes. Il intervient aussi le maintien d'une bonne immunité.

Enfin, lorsqu'il se trouve à de forte concentration, le cuivre devient une molécule pro-oxydante, c'est à dire qu'il est capable d'induire la production de ERO. Le zinc lui est capable de neutraliser cette production.

2. Les vitamines du groupe B

a) La vitamine B₂

Connue sous le nom de Riboflavine, on en retrouve principalement dans les produits laitiers, les oeufs, les abats, les poissons gras la levure de bière, les céréales complètes et les légumes verts.

Propriétés physiques de la vitamine B₂ :

État physique : Cristaux en forme de fines aiguilles
De couleur jaune orange.

Stable à la chaleur mais est dégradée par la lumière.

Plusieurs revues scientifiques décrivent l'action de la niacinamide sur la mélanogénèse.

Ces travaux ont pour but d'examiner l'effet de la niacinamide sur l'hyperpigmentation du visage et sur la couleur de peau. Pour cela, les scientifiques comparent les résultats de l'application quotidienne d'une crème hydratante contenant de la niacinamide avec celle d'une crème hydratante classique sans niacinamide. Les résultats sont probants.

En effet, la pigmentation de la peau résulte du transfert de mélanosomes (eux même remplis de mélanine) synthétisés par les mélanocytes aux cellules voisines, les kératinocytes. Ces études montrent que l'application topique de niacinamide inhibe ce transfert et donc diminue l'hyperpigmentation de la peau, et ce, de façon réversible. ^{(91) (92)}

De plus, l'étude de Greatens, A, et Al. démontre que le niacinamide diminue le « jaunissement » et améliore la qualité de la peau.. Cette étude a été réalisée sur 50 femmes de type caucasien, âgées de 40 à 60 ans.

Pendant 12 semaines, en double aveugle, les femmes ont appliqué deux produits : une crème hydratante classique et un produit contenant 5% du Niacinamide, de façon aléatoire sur la moitié du visage.

Des photos ont été prises en début d'expérience puis à la 4^{ème}, 8^{ème} et 12^{ème} semaine.

Les résultats montrent une nette amélioration sur de nombreux paramètres : rides, ridules, taches pigmentaires, texture et rougeurs, ainsi qu'une diminution du jaunissement cutané. Le jaunissement cutané serait dû à un processus de glycation oxydative de protéine. Un effet anti-glycation aurait donc été reporté pour le niacinamide. ⁽⁹⁰⁾

Enfin, on retrouve la vitamine PP dans des soins dépigmentants, notamment La crème DEPIWHITE® du laboratoire ACM, conçue pour diminuer ou éliminer les taches et unifier la couleur du teint.

Cependant, les études mettent en évidence son activité dépigmentante qu'à des concentrations supérieures à 4%.

- Hydratant ⁽⁹³⁾

Soma, Y et Al. ont étudié les propriétés hydrantes du nicotinamide sur les peaux sèches voir atopiques. Pour se faire, 28 patients atteints des lésions de type dermatite atopique symétriques sur les avant-bras ont appliqué une crème contenant 2% de niacinamide sur l'avant-bras gauche et sur le droit du « petrolatum blanc », plus communément appelé vaseline. Les résultats ont montré que le niacinamide diminuait significativement la perte d'eau, contrairement au « petrolatum blanc ».

L'hydratation du corneum stratum est augmentée dans les deux cas.

Le nicotinamide augmente l'activité de la Sérine Palmitoyl Transférase, enzyme qui permet la synthèse de sphingosines et de céramides.

- Anti-inflammatoire : ^{(94) (95)}

Le nicotinamide exerce des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes sur plusieurs types cellulaires par interaction avec des protéines de signalisation intracellulaire. Il module l'activité de facteurs de transcription, tel que l'activation des facteurs de transcription de type Forkhead (foxO) et l'inhibition du facteur nucléaire κ B (NF- κ B).

Dans une étude comparative, le pouvoir anti-inflammatoire d'un gel contenant 4% de nicotinamide a été comparé à celui d'un gel à 1% de clindamycine dans la prise en charge de l'acné vulgaire. Les résultats sont probants, l'action est similaire, moins les effets indésirables. Le nicotinamide intervient dans le traitement des états inflammatoires cutanés tel que les lésions et l'acné.

- Anti-rougeur et protectrice :

Le niacinamide augmente de manière significative les composants lipidiques et les protéines du corneum stratum améliorant ainsi les propriétés de barrière de la peau. Le niacinamide diminue la perte d'eau et augmente la résistance de la peau. Il diminue donc les rougeurs et les irritations dues aux agressions causées par les détergents et les savons.

De nombreux laboratoires dermo-cosmétiques utilisent le niacinamide en tant qu'actif apaisant, qui répare la fonction de barrière protectrice de la peau.

Par exemple, chez le laboratoire dermatologique SVR, la gamme de soins anti-rougeurs SENSIFINE® est principalement composée de 2% de niacinamide. Leur soin corps TOPIALYSE® pour les peaux atopiques (anti-dessèchement et anti-irritation) en possède jusqu'à 4%.

Il sera également présent dans leur produit pour l'acné SEBIACLEAR® HYDRA à 5% pour apaiser et diminuer les marques rouges dues aux traitements desséchants.

On le retrouve également dans la gamme LIPIKAR BAUME AP+ du laboratoire La Roche-Posay, soin spécifique pour les peaux atopiques, pour ses propriétés apaisantes et réparatrices.

- Anti-vieillessement ⁽⁹⁰⁾

Les mécanismes, mal connus à nos jours, seraient d'augmenter la production de collagène et de diminuer la production excessive de GAG (glycosaminoglycanes) afin d'améliorer de

l'élasticité de la peau et de réduire des rides fines. De ce fait, l'application topique de niacinamide améliore la structure de surface, lisse les rides et inhibe la photocarcinogénèse.

Enfin, le nicotinamide est considéré comme un agent non irritant pour la peau, facile à formuler, chimiquement stable en présence de lumière et d'oxygène. C'est un agent idéal pour la cosmétique.

Nous avons choisi de développer cette molécule car elle présente des propriétés très intéressantes et prometteuses pour la cosmétique. Elle possède cependant des propriétés dépigmentantes à forte concentration (> à 4%), inappropriées pour une crème visant à être utilisée sur les tatouages. On utilisera donc des concentrations moindres.

c) Vitamine B₅ ou acide pantothénique ⁽⁹⁶⁾

La vitamine B₅, ou acide pantothénique, est une vitamine hydrosoluble. C'est un constituant majeur du coenzyme A, qui intervient dans le mécanisme de réparation cellulaire et tissulaire. Elle favorise la synthèse et le métabolisme des protéines, des glucides et des lipides.

La vitamine B₅ est constituée d'une molécule d'acide pantoïque liée par sa fonction amide à la β-alanine. En dermocosmétique, on utilise habituellement son analogue alcoolique stable, le dexpanthénol.

Comme toutes les vitamines du groupe B, il est soluble dans l'eau mais également dans l'alcool. Par contre, il est pratiquement insoluble dans les graisses.

Il possède une bonne pénétration cutanée et des concentrations locales élevées lorsqu'il est administré dans un véhicule adéquat, comme les émulsions eau-dans-huile.

Propriétés et vertus thérapeutiques : ^{(96) (97)}

Le dexpanthénol est utilisé topiquement sous forme de pommade, d'émulsion ou de solution, à des concentrations variant de 2 à 5%.

→ Hydratant et humectant :

Les vitamines humectantes jouent un rôle important en tant que produits hydratants pour la peau. L'une des meilleures est la vitamine B₅. En effet, le dexpanthénol peut contenir et attirer l'eau.

En application topique, il agit comme un hydratant, il préserve la douceur et l'élasticité de la peau. Des essais ont montré que l'application de dexpanthénol pendant 7 jours améliore l'hydratation du stratum corneum et réduit considérablement la perte d'eau transépidermique.

De nombreux produits hydratants enrichis en vitamines contiennent du panthénol à une concentration de 5%,

→ Cicatrisant et réparateur :

A des concentrations de 2 à 5%, le dexpanthénol stimule la régénération d'une peau lésée et améliore la guérison des plaies.

En effet, il a été observé à la fois in vitro et in vivo que l'application topique de dexpanthénol stimule la synthèse des kératinocytes et la prolifération des fibroblastes.

Il a également été observé une ré-épithélisation accélérée dans la guérison des plaies, suivie par la perte d'eau transépidermique comme indicateur de la fonction de barrière épidermique intacte.

Dans des essais cliniques en double aveugle versus placebo, on a évalué l'efficacité du dexpanthénol dans l'amélioration de la guérison des plaies. Celles ayant été traitées avec du dexpanthénol ont montré une meilleure régénération tissulaire. L'érythème est diminué et la peau plus élastique et plus solide.

→ Apaisant par son action anti-inflammatoire :

Le dexpanthénol exerce un effet anti-inflammatoire sur l'érythème induit par les ultraviolets. Il calme également les irritations, les brûlures et les démangeaisons.

Des études ont révélé que les soins cutanés contenant du dexpanthénol ont considérablement amélioré les symptômes d'irritation de la peau, tels que la sécheresse de la peau, la rugosité, l'écaillage, le prurit, l'érythème et l'érosion.

C'est le cas de la pommade BEPANTHENE® du laboratoire BAYER contient principalement 5% de dexpanthénol. Elle est utilisée dans le traitement des irritations de la peau, notamment l'érythème fessier du nourrisson ou en soi réparateur « post-tatouage ».

Généralement, l'administration topique de préparations à base de dexpanthénol est bien tolérée, avec un risque minimal d'irritation de la peau ou de sensibilisation.

d) Vitamine B₆

Elle représente une famille de six molécules dont la pyridoxine, pyridoxal et pyridoxamine.

Elle joue un rôle essentiel dans le métabolisme des protéines et des acides gras. Elle participe également à la régulation du flux de sébum.

Une carence en vitamine B₆ peut induire une dermatite séborrhéique, des gerçures aux lèvres...

e) Vitamine B₈ ou biotine

Elle est naturellement fabriquée par la flore, mais on en retrouve également beaucoup dans l'alimentation (jaune d'œuf, abats, lait, soja, levures de bière).

C'est une coenzyme des réactions de carboxylation. Elle participe à la synthèse de la vitamine B₉ et la vitamine B₁₂.

Un déficit en vitamine B₈ se traduit par des problèmes cutanés (dermatite eczématiforme), une alopecie, un phénomène inflammatoire au niveau des ongles.

f) La vitamine B₉ ou acide folique

Il fait partie de la famille des folates, essentiel à la multiplication cellulaire.

Il aide le fer à se fixer dans la kératine. Il joue également un rôle essentiel à la régulation de l'activité des gènes.

La vitamine B₉ participe au métabolisme des acides aminés, au renouvellement cutané et dans la cicatrisation des plaies.

3. La lavande :

→ Voir partie IV, B, La lavande.

4. L'énoxolone : ⁽⁹⁸⁾

La réglisse, *Glycyrrhiza glabra* L. est une plante herbacée appartenant à la grande famille des Fabacées, sous-famille des Faboïdées.

Il en existe trois principales variétés :

- *typica*, originaire du pourtour méditerranéen,
- *violacea*, principalement d'Iran et d'Irak,
- *glandulifera*, de Russie et d'Europe Orientale.

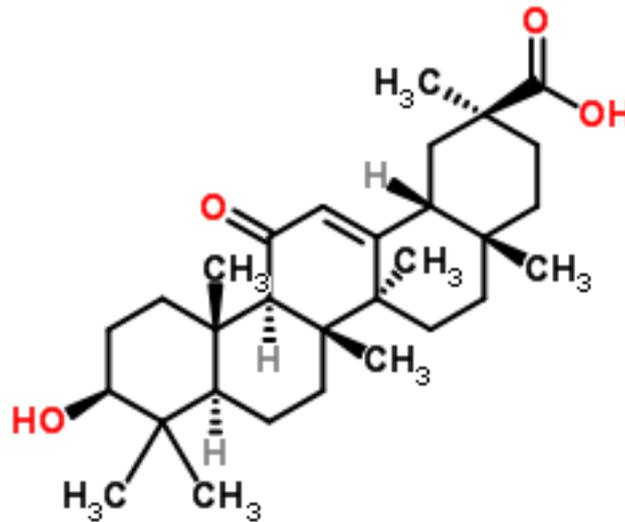
C'est une plante vivace, aux fleurs alternes composées. Son fruit est une gousse aplatie. Ce sont généralement ses racines et ses stolons séchés qui ont un intérêt thérapeutique.

Utilisée en pharmacie depuis des siècles, la réglisse était déjà considérée comme drogue de référence du temps des médecins tibétains et des chinois 2800 avant Jésus-Christ.

Cette plante renferme de nombreux principes actifs, mais ici, celui qui va plus particulièrement nous intéresser est l'isomère 18 β de l'acide glycyrrhétinique ou énoxolone.

En effet, la glycyrrhizine est l'actif majeur de la réglisse. C'est un saponoside triterpénique qui agit par l'intermédiaire de son aglycone, l'acide 18 β-glycyrrhétinique ou enoxolone.

Sa formule moléculaire : $C_{30}H_{46}O_4$



Annexe 25 : Formule chimique de l'énnoxolone

Propriétés et vertus thérapeutiques :

De nombreuses études visent à démontrer ses activités pharmacologiques.

→ Activité Anti-inflammatoire :

L'acide 18 β-glycyrrhétinique agit de façon indirecte sur le mécanisme inflammatoire.

Il possède des propriétés cortico-mimétiques qui empêchent la conversion du cortisol en cortisone (forme inactive). Il inhibe les enzymes nécessaires à l'oxydation du cortisol, la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11βHSD), la Δ5β-réductase et la 3 α hydroxystéroïde déshydrogénase (3 α HSD).

L'inhibition de la Δ5β-réductase entraîne un ralentissement de l'élimination des corticostéroïdes et donc augmente leur demi vie plasmatique.

Cela augmente donc le ratio cortisol/cortisone et provoque l'arrêt de la synthèse et de la libération des cytokines inflammatoires. ^{(11) (99)}

L'énnoxolone est qualifié d'anti-inflammatoire non stéroïdien, indiqué dans la prise en charge d'irritations cutanées, d'ulcérations buccales ainsi que dans le soin des gencives.

En effet, on la retrouve souvent dans les dentifrices pour réduire l'inflammatoire des gencives, la gingivite. Par exemple, l'ARTHRODONT® pate gingivale contenant 1% d'énoxolone est un dentifrice décongestionnant et antalgique.

Les gingivites sont généralement d'origine infectieuse. Les toxines bactériennes libèrent une cytokine pro-inflammatoire l'interleukine 8 (IL-8) qui a un rôle essentiel dans l'induction et l'entretien des gingivites.

L'étude de Boisnic, S., et Al. montre que l'énoxolone, à des concentrations de 0,7 à 1%, réduit les signes histologiques de l'inflammation (l'œdème et le pourcentage de capillaires dilatés) et provoque une diminution des concentration en IL-8. ⁽¹⁰⁰⁾

→ Effet protecteur contre les radiations UV : ⁽¹⁰¹⁾

Le soleil est responsable de nombreuses perturbations cutanées, tels que les rides, la laxité de la peau, une pigmentation irrégulière ainsi que des perturbations histologiques (hyperkératose du corneum stratum, dépôts anormales de fibres élastiques et désorganisation des fibres de collagènes).

En effet, les UV sont responsables du stress oxydatif qui induit la formation de radicaux libres causant des dégâts progressifs des membranes biologiques et détériorant leur fonctionnalité. De ce fait, toutes les macromolécules cellulaires sont potentiellement des cibles des ERO.

Le stress oxydatif active le MAPK (mitogen-activated protein kinase), ainsi que les cytokines inflammatoires IL-6 et IL-10 et induit l'expression de la MMPs (matrix metalloproteinases), principale enzyme responsable de la dégradation de la matrice extracellulaire.

Une étude récente a montré l'effet protecteur de l'acide glycyrrhétinique contre les radiations UV. Elle été réalisée sur 7 groupes de 9 souris sur 10 semaines, traitées avec des concentrations plus ou moins importantes d'acide glycyrrhétinique (AG).

Les souris sont rasées sur le dos et anesthésiées par inhalation. Elles sont ensuite irradiées cinq fois par semaine par des lampes à UVA et UVB.

Un groupe de contrôle est traité de la même façon, sans exposition aux UV.

L'objectif est d'évaluer la qualité de la peau selon deux critères principaux : son élasticité et un examen histologique.

Les résultats ont montré une nette amélioration de l'apparence macroscopique cutanée. A partir de la 6^{ème} semaine, pour les souris traitées localement par l'acide glycyrrhétinique, on remarque une peau partiellement restaurée.

Pour les souris ayant reçue la plus haute concentration en AG, au terme des 10 semaines, la peau est douce avec seulement quelques rides superficielles.

Afin d'évaluer l'élasticité, on mesure le temps de rétablissement à sa forme initiale de la peau. Il est nettement diminué pour chez les souris traitées par l'AG.

De plus, sur les souris du groupe de contrôle, on remarque un épaissement du corneum stratum, des fibres de collagènes désorganisées, cassées et des phénomènes inflammatoires dans le derme. Les dommages sont nettement moindres chez les souris du groupe traité par l'AG.

Enfin, il est montré que l'AG peut protéger la peau des effets néfastes des UV en augmentant l'activité des enzymes anti-oxydantes, diminuant ainsi l'hyperexpression de MMP1 et MMP3 et en inhibant la synthèse de cytokine inflammatoire.

→Propriétés antivirales :

De nombreuses études ont mis en évidence l'action antivirale de la réglisse sur plusieurs virus tels que le virus de l'herpès.

→Potentialisation de l'activité de l'hydrocortisone : ⁽¹⁰²⁾

L'enzyme 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11βHSD) catalyse la conversion du cortisol en cortisone inactive. L'acide glycyrrhétinique inhibe cette enzyme.

Principales utilisations : ⁽¹¹⁾

L'énoxolone est principalement utilisé en dermatologie pour ses propriétés anti-inflammatoires et décongestionnantes.

Il est indiqué dans le traitement symptomatique d'inflammations cutanées modérées non surinfectées tels que l'eczéma, la dermatite séborrhéique, l'érythème solaire, ainsi que les piqures d'insectes.

Elle est également utilisée au niveau cutané afin de réduire des sensations de brûlures.

Exemples de spécialités contenant de l'énoxolone :

- PO12®, à 2% d'énoxolone est indiquée dans les irritations légères à modérées de la peau (2 à 4 applications par jour, en couche mince).

- L'énoxolone est également utilisé par le laboratoire Bioderma pour ses propriétés apaisantes. Dans le gel contour des yeux, il procure une action anti-inflammatoire et décongestionnante. Il entre également dans la composition de la gamme solaire PHOTODERM permettant d'apaiser les peaux sensibles et réactives.

- La crème dépilatoire du laboratoire KLORANE est composée d'énoxolone permettant également d'apaiser les rougeurs et irritations post-épilatoire. ⁽⁹⁸⁾

5. Le Curcuma : ⁽¹⁰³⁾

Le curcuma, *Curcuma longa*, appartient à la famille des Zingibéracées. C'est une épice indienne utilisée depuis des siècles pour le traitement d'un grand nombre de pathologie tel que le rhumatisme, les ulcères diabétiques, l'anorexie, la toux et la sinusite.

Le curcuma est une plante vivace de grande taille, herbacée et robuste, qui pousse dans les pays tropicaux. Il possède un rhizome épais, charnu et ramifié. Celui-ci représente la partie active de la plante.

La curcumine (diferuloylmethane) est le curcuminoïde principal du curcuma (environ 90%). Il est responsable de sa couleur jaune.

Propriétés et vertus thérapeutiques : ⁽¹⁴⁾

De nombreux travaux ont montré que la curcumine possède une activité anti-inflammatoire, antioxydante, anti-cancérigène, anti-mutagénique, anticoagulante et anti-infectieuse. Il a également été montré que la curcumine avait des propriétés cicatrisantes. Elle agit sur les diverses étapes du processus de cicatrisation, accélérant ainsi la guérison.

→ Propriétés anti-inflammatoires : ⁽¹⁴⁾

La curcumine possède des propriétés anti-inflammatoires reconnues, elle pourrait être utilisée pour traiter des maladies inflammatoires tel que le psoriasis.

La curcumine inhibe l'activité du facteur de transcription du NF- κ B. Ce dernier régule l'expression de nombreux gènes impliqués dans la régulation de la réponse inflammatoire, notamment pour les cytokines pro-inflammatoire TNF- α , IL-1 et IL-6.

En réduisant la réponse inflammatoire, la peau endommagée peut facilement entrer dans les stades ultérieurs de guérison : la prolifération et la réorganisation.

→ Propriétés antioxydantes :

Le curcuma possède une activité antioxydante significative connue depuis bien longtemps. Il est naturellement riche en molécules antioxydantes.

De nombreux travaux prouvent que son activité antioxydante est comparable à celle des antioxydants de référence tel que la vitamine C et la vitamine E. ⁽¹⁰³⁾

Le stress oxydatif inhibe généralement la réorganisation tissulaire dans le processus de cicatrisation cutanée. La curcumine apporte une protection contre les lésions causées par les radicaux libres, en diminuant le stress oxydatif.

Elle agit comme un agent piègeur de radicaux libres et inhibe la génération des ERO.

Comme on l'a vu précédemment, l'anion superoxyde est un ERO capable de produire d'autres espèces toxiques menant au stress oxydatif. La molécule biologique capable de le neutraliser est l'enzyme superoxyde dismutase (SOD), qui convertit le superoxyde en peroxyde d'hydrogène, lui-même converti en H₂O par l'action de la glutathion peroxydase et de la catalase. La curcumine a une structure unique avec des groupements hydroxy et méthoxy phénoliques qui sont responsables de l'activité anti-radicalaire et un fragment central méthylénique capable de donner un atome d'hydrogène, cassant ainsi la réaction d'oxydation en chaîne.

Ainsi, une méta-analyse a été réalisée par Sahebkar, A., et Al. afin d'évaluer l'impact de la curcumine sur les activités plasmatiques de la SOD, la catalase et la glutathion peroxydase. On remarque une augmentation significative de l'activité de SOD et de la catalase, une augmentation des concentrations en glutathion peroxydase et une diminution de la peroxydation lipidique. ⁽¹⁰⁴⁾

Enfin, plusieurs méthodes permettent de mettre en évidence l'activité antioxydante de la curcumine. Elle peut être évaluée par la méthode au thiocyanate ferrique, basée sur l'évaluation de l'inhibition de la peroxydation lipidique.

A titre d'exemple, la peroxydation de l'acide linoléique induit la formation de composés peroxydes. Ces produits entraînent l'oxydation des ions fer II (Fe²⁺) en ions fer III (Fe³⁺). Ces ions Fe³⁺ forment, avec le thiocyanate, un complexe de couleur rouge. En mesurant l'absorbance, on détermine le pourcentage d'inhibition de la peroxydation lipidique en présence de curcumine. Les résultats montrent une forte inhibition du processus de peroxydation de l'acide linoléique en présence de curcumine. Cette inhibition augmente proportionnellement avec la concentration en curcumine. ⁽¹⁰⁵⁾

→ Propriétés cicatrisantes: ⁽¹⁴⁾

De nombreux travaux, et particulièrement Akbik, D. et Al., démontrent les effets de la curcumine sur les différentes phases de la cicatrisation cutanée.

- Sur la phase inflammatoire :

Elle inhibe l'activité de NF- κ B, réduisant ainsi la production de TNF- α et de la cytokine IL-

1 ; elle piège les ERO et augmente ou diminue la production d'antioxydant, de façon dose dépendant.

- Sur la phase de prolifération :

Elle favorise la migration de fibroblaste, la formation du tissu de granulation, la déposition de collagène et joue un rôle dans la re-épithélialisation.

Son action apoptotique lui permet d'éliminer les cellules inflammatoires indésirables du site de blessure.

- Sur la phase de remodelage :

La curcumine améliore la contraction de la plaie en augmentant la production de TGF- β et la prolifération de fibroblaste.

La curcumine est un actif très intéressant d'un point de vue cosmétique. Cependant, il a une couleur jaune prononcée qui ne correspond pas à nos attentes.

6. L'Aloe vera :

Aloe vera (L.) Burm.f. (*Aloe barbadensis* Miller) est une xérophyte succulente vivace appartenant à la famille des liliacées. L'Aloe vera pousse naturellement dans les régions semi-désertiques au climat chaud et sec (Afrique du nord, Sud de l'Amérique du nord, Amérique latine, proche et moyen Orient).



Annexe 26 : Photographie d'un Aloe vera

Ce cactus a su s'adapter au climat en développant des tissus de stockage de l'eau dans ses feuilles afin de survivre.

Dans la nature, il peut être altéré physiquement par violet (UV) ou par ultra-insectes.

Cette plante est utilisée depuis plus de 5 000 ans. En effet, de la Mésopotamie à la Grèce, en passant par l’Égypte des pharaons, le gel d’Aloe vera était connu pour ses vertus protectrices, apaisantes et réparatrices.

De nos jours, l’Aloe vera est encore très utilisée en cosmétique pour soigner les brûlures, les coups de soleil, la cicatrisation des plaies et contre le vieillissement cutané.

Extraction du Gel d’Aloe Vera :

Directement après avoir été coupées, les feuilles d’Aloe subissent un pré-lavage puis un lavage par des jets d’eau puissant. Les deux extrémités des feuilles sont découpées et passées dans un extracteur pour faire sortir la pulpe fraîche. Cette pulpe est alors stabilisée par l’ajout d’additifs antioxydants (la vitamine C, E et le sorbitol) afin de limiter le rancissement au contact de l’air.

Composition du gel : ⁽¹⁰⁶⁾

Le gel est constitué d’environ 99,5% d’eau. Le reste 0,5-1% sont des vitamines liposolubles et hydrosolubles, des minéraux, des enzymes, des polysaccharides, des composés phénoliques et des acides organiques.

La richesse de la composition de l’Aloe Vera est à l’origine de ses multiples vertus ancestrales. Il a souvent été montré que ses propriétés étaient le fruit d’une action synergique de ses composés.

→ Mono et polysaccharides :

- Les monosaccharides que l’on retrouve sont le glucose, le mannose et le L-rhamnose.
- Les polysaccharides sont : la pectine la cellulose et l’hémicellulose. L’Acémannan est le polysaccharide le plus abondant dans le gel d’Aloe.

Un grand nombre d’effets médicaux sont attribués aux polysaccharides présents dans la feuille d’Aloe Vera. De nombreux travaux ont démontré que ses polysaccharides possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes, antivirales, antifongiques, antioxydantes et qu’ils favorisent la cicatrisation des plaies.

→ Les vitamines :

Mis à part la vitamine D, on retrouve dans l’Aloe Vera toutes les vitamines en très petites quantités :

- la vitamine A : rétinol

- la vitamine B1 : pyrophosphate de thiamine (ou TPP)
- la vitamine B2 : riboflavine
- la vitamine B3 ou la vitamine PP (le nicotimanide et l'acide nicotinique)
- la vitamine B6 dérivé de la pyridine.
- la vitamine B9 ou acide folique
- la vitamine B12 : cobalamine
- la vitamine C ou acide ascorbique
- la vitamine E ou tocophérol.

→ Les minéraux :

On retrouve le calcium, le phosphore, le magnésium, le potassium, le fer, le cuivre, le sodium, le chlore, le manganèse, le zinc, le chrome et le sélénium.

Comme on l'a montré précédemment, le zinc et le sélénium sont les oligoéléments présentant un fort pouvoir antioxydant.

Propriétés et vertus thérapeutiques :

L'Aloe Vera est une plante médicinale très réputée en dermocosmétique.

En effet, le gel d'Aloe Vera est utilisé comme base pour la production de crèmes, de lotions, les savons, les shampooings, les nettoyants pour le visage et d'autres produits.

Son pH de 4,5, très proche de celui de la peau (qui est de 5) lui permet d'être utilisé sur tout type de peau, notamment les peaux sensibles ou abimées.

→ L'amélioration de la pénétration de la peau : ⁽¹⁰⁶⁾

Le gel d'Aloe vera augmente la pénétration cutanée in vitro de composés en fonction de leurs poids moléculaires.

Plus le poids moléculaire du composé est élevé, moins les composants du gel sont transportés à travers la peau.

Cela s'explique par l'attraction probable des complexes formés entre le composé et l'agent d'amélioration dans le gel d'aloès. Ce mécanisme d'action reste encore à approfondir et confirmer.

→ Agent émollient et hydratant : ⁽¹⁰⁷⁾

De part sa composition en eau (plus de 99%), en mono et polysaccharides, le gel d'Aloe possède un fort pouvoir hydratant au niveau cutané.

Une étude a été réalisée sur 30 femmes ayant la peau des mains sèches avec ou sans dermatite.

Cette étude comparative a pour but d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de gant imprégné d'Aloe vera 8 heures par jour par rapport à la main opposée sans gant. Cette étude a été réalisée sur une durée de trente jours, suivie de trente jours de repos et de dix jours d'utilisation. Le dos des mains des participantes a été photographié au début, pendant et à la fin de l'étude.

Les résultats montrent une nette amélioration de l'intégrité de la peau, une diminution des rides fines et une diminution de l'érythème de la peau sèche.

→ Propriété anti-inflammatoire : ⁽¹⁰⁸⁾

Plusieurs études récentes publiées dans des revues de dermatologie ont démontré que l'application locale d'un topique à base d'Aloe vera pouvait être plus efficace que certains corticoïdes pour le traitement de psoriasis modérés.

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo a prouvé l'efficacité du gel d'Aloe vera (97,5%) en tant qu'anti-inflammatoire sur un érythème induit par les UVB.

Cette étude a été réalisée sur 40 volontaires. Au bout de 48h d'application locale, le gel d'Aloe vera montre des effets anti-inflammatoires supérieurs à ceux de 1% d'hydrocortisone contenu dans un gel placebo. ⁽¹⁰⁹⁾

Le gel d'aloès pourrait réduire l'inflammation induite par des agents favorisant la synthèse de la prostaglandine, ainsi que l'augmentation de l'infiltration de leucocytes, mais il est moins efficace contre les inflammations causées par des agents qui produisent des réactions allergiques.

L'activité anti-inflammatoire de l'Aloe vera se produit probablement par l'intermédiaire d'une action inhibitrice sur la voie de l'acide arachidonique par la cyclo-oxygénase. ⁽¹⁰⁶⁾

→ Propriété antioxydante :

L'Aloe vera contient des substances antioxydantes comme le β -carotène et les vitamines E et C.

→ Propriété cicatrisante :

Pour la guérison des plaies en milieu humide, l’Aloe vera permettrait d'augmenter la migration des cellules épithéliales. Il permet une maturation plus rapide du collagène et diminue l'inflammation. Elle accélère la fermeture des plaies ouvertes. ⁽¹⁰⁶⁾

Toxicologie :

En terme de tolérance, les effets secondaires recensés sont très rares. Il peut quand même exister parfois une intolérance aux applications locales d’Aloe vera avec irritations, démangeaisons voire allergies.

C. Autres ingrédients cosmétiques :

1. Les huiles végétales :

Ce sont des extraits naturels obtenus par un procédé mécanique de pression à froid des graines ou fruits issus de plantes oléagineuses.

Ces huiles peuvent influencer sur la conservation des préparations cosmétiques grâce à leur pouvoir antioxydant. ⁽¹¹⁰⁾

a) L’huile de coco : ⁽¹¹¹⁾

La noix de coco est le fruit du palmier-cocotier, *Cocos nucifera*, appartenant à la famille des Arécacées.

Procédé d'obtention :

L’huile est obtenue après séchage de la chair fraîche de la noix de coco râpée à basse température (sous les 60°) et extraite par simple pression à froid.

Propriétés physiques de l’huile de coco : ⁽¹¹²⁾

État physique :	Liquide huileux fluide ou solide selon la température. Elle est naturellement solide aux alentours de 20°C et fond vers 25°. De couleur blanche à nacré, elle a une odeur sucrée, fruitée Toucher assez sec
Densité :	0.91
Indice de saponification	248-265

C'est une huile végétale stable, à conserver au sec, à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Composition : ⁽¹¹¹⁾⁽¹¹²⁾

→ Acides gras :

- Acides gras saturés : acide laurique (49%), acide myristique (19%), acide palmitique (7%), acide caprylique (8%), acide caprique (6%). L'acide laurique possède une forte affinité avec la peau. Dans l'organisme, il se transforme en monolaurine, au fort pouvoir antimicrobien.

→ Autres constituants actifs :

- Vitamine A : Antiradicalaire.
- Tocophérol : Antioxydant naturel. La quantité de tocophérols dans l'huile de noix de coco est basse par rapport à d'autres huiles végétales.

Propriétés et vertus thérapeutiques :

→ Nourrissante et hydratante : ⁽¹¹³⁾

L'huile de coco réduit considérablement la déshydratation de la peau. Sa forte teneur en acides gras essentiels, (acide laurique et acide myristique), lui confère un fort pouvoir relipidant. De plus, elle est très facilement absorbée par la peau.

Agero, A. L., et Al ont étudié l'efficacité et l'innocuité de l'huile de noix de coco en la comparant avec une huile minérale classique sur des patients atteints de Xérosis.

Le Xérosis est une affection cutanée caractérisée par une peau sèche, écaillée, qui démange. Les patients ont appliqué sur leurs jambes de l'huile de coco deux fois par jour pendant 2 semaines. Résultats, les deux huiles ont montré leur efficacité. Elles améliorent significativement l'hydratation de la peau et augmentent le nombre de lipide à la surface de la peau. Son innocuité a également été prouvée. Elle peut donc être un très bon constituant d'une crème hydratante.

C'est un produit idéalement utilisé dans les soins des peaux sèches.

→ Apaisante et douce : ⁽¹¹²⁾⁽¹¹⁴⁾

Elle calme les rougeurs et les coups de soleil. On en retrouve dans les produits apaisants après solaire.

→ Cicatrisante : ⁽¹¹⁵⁾

Une étude a été réalisée pour évaluer l'effet d'une application topique d'huile de coco sur les plaies d'excision sur de jeunes rats. Pour cela, on mesure le temps nécessaire pour que l'épithélialisation soit complète. Les plaies traitées par l'huile de coco sont guéries plus rapidement, on remarque une diminution du temps d'épithélialisation complète.

L'huile de Coco est un agent topique pas cher et efficace, il permet une guérison plus rapide des plaies, sans complications.

→ Antioxydante :

De nombreuses études indiquent que la capacité antioxydante dans l'huile de coco vierge est due à des composés phénoliques.

L'huile de coco fractionnée :⁽¹¹⁴⁾

Elle est obtenue par fractionnement par distillation de l'huile de coco.

Le fractionnement permet d'éliminer ou de séparer les composants comme les triglycérides à longue chaîne et de garder uniquement les triglycérides à chaîne moyenne.

Contrairement à l'huile de coco, elle est incolore et inodore. Elle est nettement plus stable que l'huile de coco, peu sensible à l'oxydation et sa durée de vie est plus longue. Elle possède une forte concentration en acide caprique et acide laurique.

Cette huile est très pénétrante, elle permet un très bon étalement de la préparation sur la peau. Elle améliore la pénétration des actifs liposolubles, sans laisser de film gras. C'est aussi un très bon solvant pour la préparation de macéras par exemple, car il se présente sous forme d'un liquide huileux incolore et inodore.

b) L'huile d'amande douce :

Originaire d'Asie centrale, l'Amandier, *Prunus dulcis* est un arbre appartenant à la famille des Rosacées. Il est maintenant largement cultivé dans les pays du bassin méditerranéen ainsi que la Californie.

L'huile d'amande douce est inscrite à la Pharmacopée française, utilisée dans l'alimentation, la cosmétique et en pharmacie.

Procédé d'obtention :

Son huile végétale est extraite des graines d'amandier, par première pression à froid.

Propriétés physiques de l'huile d'amande douce :

État physique :	Liquide huileux fluide De couleur légèrement jaune, elle a une odeur douce et discrète Toucher gras
Densité :	0.91-0.92
Indice de saponification	189-196.

Composition :

→ Acides gras :

- Acides gras poly-insaturés (AGPI) : acide linoléique (oméga-6) (22%)
- Acides gras mono-insaturés (AGMI) : acide oléique (oméga-9) (68.5%)
- Acides gras saturés (AGS) : acide palmitique (6%), acide stéarique (2.3%)

→ Autres constituants actifs :

- Phytostérols dont le bêta-sitosterol, le campesterol et le stigmasterol
- Triacylglycérides
- Alcools triterpéniques (alpha et bêta-amyrine).

Propriétés et vertus thérapeutiques :

Calmante, nourrissante et adoucissante, elle est souvent utilisée dans les produits pour peaux sensibles.

→ Hydratante et nourrissante : ⁽¹¹⁶⁾

L'acide oléique est un lipide qui fait partie de la famille de l'oméga-9. Dans l'organisme c'est le plus abondant des acides gras monoinsaturés à chaîne longue. Les triglycérides participent à la reconstruction du film lipidique cutané.

Très nourrissante, l'huile d'amande douce assouplit la peau et la rend plus douce. Elle est très efficace en cas de gerçures ou de sécheresse. Elle est aussi très utilisée pour prévenir des vergetures.

L'huile d'amande a des propriétés sclérosantes qui peuvent être utilisées pour réduire les cicatrices hypertrophiques

→ Protection contre le photovieillissement : ⁽¹¹⁷⁾

Une étude montre le rôle de l'huile d'amande dans la réduction des altérations de la peau induite par l'exposition au rayonnement UV.

Elle a été réalisée sur 20 souris, divisées en quatre groupes :

- Groupe 1 : groupe témoin
- Groupe 2 : témoin négatif, ayant reçu le traitement de l'huile d'amande seul.
- Groupe 3 : exposé à un rayonnement UV uniquement.
- Groupe 4 : ayant reçu à la fois les rayonnements UV et traitement de l'huile d'amande.

Les détériorations visibles de la peau sont évaluées sur une échelle de notation, des tests biochimiques (estimation de glutathion et de la peroxydation lipidique), et des études histopathologiques.

Les résultats des tests biochimiques, de l'estimation du glutathion et de la peroxydation des lipides ont montré que l'huile d'amande réduisait l'effet du photovieillissement induit par les rayonnements UV sur la peau. Les études histopathologiques ont également montré l'effet photoprotecteur de l'huile d'amande sur la peau après exposition aux UV.

L'huile d'amande topique est capable de prévenir les dommages structurels causés par l'irradiation UV.

Enfin, elle améliore l'élasticité de la peau et favorise la régénération cellulaire, C'est un très bon antiride naturel.

→ Excipient pour la phase lipophile

On retrouve l'huile d'amande douce dans de nombreuses formulations.

Elle fait partie de la composition du fameux Cérat de Galien, une pommade hydrophobe utilisée pour les irritations cutanées.

Seul soucis, l'huile d'amande douce ne possède pas un fort pouvoir de pénétration.

c) **L'huile d'Argan :** ⁽¹¹⁸⁾

L'arganier, *Argania spinosa* de la famille des Sapotacées est un arbre épineux se développant uniquement dans la région du Sud-Ouest du Maroc.

Son fruit ovale contient un noyau très dur qui renferme trois arganons.

Son huile a longtemps été utilisée par les femmes berbères pour ses nombreuses vertus alimentaires et cosmétiques. L'arganier joue un rôle écologique majeur et économique majeur dans cette région marocaine.

Procédé d'obtention : ⁽¹²⁰⁾

L'arganier entre en floraison aux mois de mai ou juin. Son fruit est récolté fin mars de l'année suivante, trié, sélectionné et non grillé. L'huile est extraite par première pression à froid.

Propriétés physiques de l'huile d'argan : ⁽¹¹⁹⁾

État physique :	Liquide huileux, De couleur jaune, odeur caractéristique assez douce, Toucher gras
Densité :	0.91-0.93
Indice de saponification	190-195.

Composition de l'huile d'Argan: ⁽¹¹⁹⁾

→ Acides gras :

- Acides gras polyinsaturés : acide linoléique (35%)
- Acides gras monoinsaturés : acide oléique (48%)
- Acides gras saturés : acide palmitique (13%), acide stéarique (6%)

→ Autres constituants actifs :

- Tocophérols ;
- Composés phénoliques : l'acide ferulique, l'acide syringique et l'acide vanillique ;
- Alcools triterpéniques : la bêta-amyrine, le butyrospermol, le lupéol et le tirucallol ;
- Stérols : le spinastérol et le schotténol ;
- Caroténoïdes et xanthophylles ;
- Triacylglycérides.

Propriétés et vertus thérapeutiques :

L'huile d'argan est traditionnellement utilisée au Maroc depuis des siècles comme le secret de beauté des femmes marocaines.

De nos jours, les préparations cosmétiques à base d'huile d'argan sont de plus en plus nombreuses à être commercialisées.

→ Hydratante et assouplissante : ⁽¹²¹⁾

L'huiles d'argan est incluse dans de nombreux sérums ou crèmes pour ses propriétés hydratantes et sa capacité à prévenir les premiers signes du vieillissement.

L'huile d'argan est particulièrement conseillée pour les peaux très desséchées.

L'huile d'argan est particulièrement conseillée pour les peaux très desséchées.

Les triglycérides qu'elle contient lui donnent des propriétés assouplissantes et adoucissantes, ils aident à reconstruire le film lipidique de la peau.

Nourrissante et cicatrisante, elle traite les gerçures, les brûlures, les marques résiduelles de l'acné et de la varicelle.

→Protectrice : ⁽¹¹⁸⁾ ⁽¹²⁰⁾ ⁽¹²¹⁾

L'huile d'argan améliore la fonction barrière de la peau et microcirculation cutanée.

Il a été montré que l'huile d'argan corrige les altérations cutanées, diminue les pertes d'eau cutanées, améliore l'état de l'épiderme, grâce à l'acide linoléique. L'acide linoléique intervient dans l'activité mitotique et maintient l'intégrité des membranes des cellules épidermiques.

Ses insaponifiables améliorent le métabolisme des fibroblastes et donc l'élasticité de la peau.

Les polyphénols qu'elle contient préviennent l'apparition de rides induites par les UV-B et lutte contre le photovieillissement causé par la destruction du collagène et des réponses inflammatoires.

→Antioxydant et anti-âge :

De part sa composition très riche en vitamine E mais également les caroténoïdes et les composés phénoliques, il a souvent été montré que cette huile possède un bon pouvoir antioxydant. Ces actifs sont capables de neutraliser les radicaux libres et donc de lutter contre les effets du vieillissement cutané.

→Réduction de l'excès de sébum : ⁽¹²¹⁾ ⁽¹²²⁾

Cette huile a la capacité de réguler les sécrétions de sébum. Elle permet corriger ou prévenir des troubles associés à la sécrétion de sébum.

Son activité « anti-sébum » a été étudiée sur 20 bénévoles de 17 à 50 ans ayant la peau du visage grasse. Le taux de sébum a été évalué sur des zones bien précises : le front et les joues. Une application sur le visage d'une crème contenant de l'huile d'argan deux fois par jour pendant quatre semaines a révélé une activité antiséborrhéique significative.

Elle est aujourd'hui reconnue comme un produit cosmétique haut de gamme. Les laboratoires Galénic ont développé une large gamme de produits à base d'huile d'argan.

d) L'Huile d'olive :

L'olivier, *Olea europea* de la famille des Oléacées est principalement cultivé dans le pourtour Méditerranéen (Espagne, Italie, Tunisie, Grèce, France,...).

Son huile est largement utilisée dans la cosmétique depuis l'Antiquité.

Culture de l'Olivier : ⁽¹²³⁾

Un olivier ne produit aucun fruit avant l'âge de sept ans. Ce n'est qu'au bout de trente ans qu'il en produit de façon suffisante et jusqu'aux environs de 150 à 200 ans.

Au début du printemps, les premières fleurs blanches commencent à apparaître, puis vers la fin du mois de mai, viennent les premiers fruits. Seule une fleur sur cinquante donne une olive. Les olives vertes sont cueillies fin septembre et tandis que les olives noires sont recueillies fin décembre début janvier.

Production de l'huile d'olive : ^{(123) (124)}

La première étape est le triage, il faut que les olives sont intactes afin d'être pressées.

Ensuite, elles sont broyées jusqu'à l'obtention d'une pâte. Cette pâte est malaxée, ce qui permet aux particules lipidiques de s'agglutiner et de favoriser l'extraction de l'huile.

Vient alors l'étape de séparation des phases solides et liquides.

Pour cela, deux méthodes :

- le pressage :
- la décantation.

Enfin, il faut séparer la phase aqueuse de la phase huileuse. Pour se faire, on utilise une centrifugeuse à axe vertical. L'huile obtenue doit être conservée au frais et protégée de la lumière.

Propriétés physiques de l'huile d'olive : ^{(125) (126)}

État physique :	Liquide huileux et fluide De couleur jaune à verte, elle a une odeur caractéristique d'olive Toucher gras
Densité :	0.91-0.93
Indice de saponification	183-196.

Composition de l'huile d'olive : ⁽¹²⁵⁾

→ Acides gras (99%) :

- Saturés : acide palmitique, acide stéarique,
- Monoinsaturés : acide oléique, acide arachidique,
- Polyinsaturés : acide linoléique, acide linolénique

→Autres composants actifs (1%): le phytostérols, la vitamine E, les composés phénoliques (hydroxytyrosol, tyrosol et oleuropéine) et le squalènes ayant des propriétés antioxydantes.

Propriétés et vertus thérapeutiques :

L 'huile d'olive a une véritable action hydratante, émolliente et anti-inflammatoire.

Elle est adaptée à tous types de peau, que ce soit pour les peaux grasses, sensibles et celles des nourrissons.

→Emolliente et nourrissante : ⁽¹²⁷⁾

L'huile d'olive est très utilisée pour son action nourrissante.

Ses acides gras possèdent un rôle majeur, ils maintiennent la peau hydratée et préviennent de nombreuses altérations cutanées. Sa composition se rapproche très fortement des tissus humains. Elle constitue un apport lipidique important et régulier. L'acide oléique (oméga-9) est très nourrissant pour la peau, il l'assouplit et la rend plus douce et éclatante.

Appliquée localement, elle soigne les lésions cutanées, telles que la dermatite de contact, la dermatite atopique, la xérose, l'eczéma, la rosacée, la séborrhée, le psoriasis, les brûlures thermiques et de rayonnement, d'autres types de l'inflammation de la peau.

Exemple d'une étude réalisée sur des prématurés : ⁽¹²⁸⁾

La peau des nouveau-nés est naturellement plus sèche que la peau d'un adulte. Les prématurés ont tendance à développer des dermatites car le film hydrolipidique de leur peau n'est pas complètement mature.

Il est donc indispensable d'hydrater leur peau afin de restaurer ses propriétés naturelles.

Cette étude randomisée a été réalisée sur 173 nouveau-nés prématurés, sur une période de 4 semaines, repartis en trois groupes :

- groupe A : traité par de la Bepanthen® du laboratoire Bayer Healthcare,
- groupe B : traité par une crème à base d'huile d'olive,
- groupe C : groupe de contrôle, traité par une crème hydratante banale.

Résultats : Les nouveau-nés traités avec la crème à l'huile d'olive ont développé moins de dermatite que ceux ayant été traités par la crème émolliente.

L'application de cette crème est très bien tolérée par les nouveau-nés.

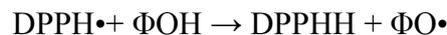
→ Protectrice et antioxydante :

En plus de son pouvoir hydratant, l'huile d'olive contient de nombreux agents antioxydants tels que la vitamine E (tocophérol), des caroténoïdes (β -carotène), et les composés phénoliques (hydroxytyrosol, tyrosol et oleuropéine).

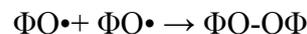
L'évaluation in vitro de l'activité antioxydante de l'huile d'olive et de ses constituants a été étudié dans de nombreux papiers.

Des travaux scientifiques ont montré que l'huile d'olive a un effet inhibiteur sur les dégâts provoqués par les UV-A et qu'elle prévient du vieillissement cutané grâce à ses actifs antioxydants. Les effets de l'hydroxytyrosol sur des dégâts cellulaires induits par les UVA, ont été mis en évidence, en utilisant une ligne de cellule de mélanome humaine (M14) comme un système modèle. ⁽¹²⁹⁾

D'autres études ont révélé l'activité antioxydante de l'hydroxytyrosol et de l'oleuropéine par la méthode du piégeage des radicaux libres à l'aide du DPPH• (le diphenyl-picrylhydrazyle). Le DPPH• est l'un des premiers radicaux libres à avoir été utilisé pour étudier la relation structure-activité antioxydante des composés phénoliques. Il a un électron libre sur un atome du pont d'azote. Chez les composés phénoliques (Φ -OH), le mécanisme d'action est le piégeage des radicaux libres par transfert de l'atome H sur le DPPH• qui se transforme en une molécule stable DPPHH:



Plusieurs voies réactionnelles sont alors possibles pour former des structures plus au moins stables :



Ces composés phénoliques présentent des activités pharmacologiques très intéressantes en tant qu'antioxydants, antiviraux, antimicrobiens et anti-inflammatoires. ^{(130) (131)}

→ Adoucissante, apaisante.

→ Cicatrisante : ⁽¹²⁵⁾

Les phytostérols contenu dans l'huile d'olive favorise la cicatrisation de la peau.

film hydrolipidique. Le squalane possède une capacité unique de pénétration cutanée. Sa structure étant très proche des lipides naturels du film lipidique de la peau, il possède une grande affinité avec la peau, s'étale très facilement et pénètre rapidement. Il rend la peau souple et douce, sans sensation de gras au toucher.

Il possède des propriétés exceptionnelles, faisant de lui l'un des meilleur émollient connu pour l'industrie cosmétique. Il réduit la perte en eau et restaure l'élasticité de la peau.

→Emollient :

Le Squalane possède un fort pouvoir émollient. Il crée un film protecteur non occlusif qui maintient la peau hydratée afin de lutter contre le dessèchement. Il renforce la barrière hydrolipidique, adoucit et assouplit la peau.

Le laboratoire ACM utilise le squalane associé à l'urée dans sa crème

Novophane® crème des ongles pour lutter contre le dessèchement. Cette crème à pour objectif de nourrir et hydrater les ongles abîmées et cassants.

→Emulsifiant :

Le squalène est également utilisé en tant qu'additif dans les émulsions lipidiques. En plus d'hydrater de la peau, le squalane augmente l'absorption d'autres substances actives de façon remarquable. Il est très utilisé dans les émulsions du fait de sa grande compatibilité avec les huiles et les ingrédients lipophiles.

Il est très stable à l'oxydation, au rancissement et à la chaleur.

→Antioxydant

Il a été montré dans plusieurs études que le squalène possède des propriétés antioxydantes. Ce serait un agent très efficace piégeant l'oxygène, empêchant la peroxydation lipidique à la surface de la peau.

Le Squalane n'est pas métabolisé, il est éliminé par voie naturelle. Il possède une faible toxicité aiguë. Il n'interfère en aucun cas avec les autres actifs de la formulation cosmétique.

Sa stabilité et son innocuité étant exemplaires, c'est donc un ingrédient de choix dans les émulsions cosmétiques. ⁽¹³³⁾

e) Huile de macadamia ⁽¹³⁴⁾

Les macadamiers appartiennent à la famille des Protéacées. Ils sont principalement cultivés

pour leur fruit, la noix de macadamia, en Australie, Nouvelle Zélande, en Californie, à Hawaii et en Afrique du Sud.

L'espèce la plus cultivée pour l'exploitation de ses noix est *Macadamia integrifolia*.

Obtention de l'huile :

Les noix, très fragiles, doivent être récoltées et traitées par des étapes longues et délicates. Les coques entières sont séchées, écrasées, placées dans des poches, puis pressées à froid pour obtenir une huile brute.

Propriétés physiques de l'huile de macadamia :

État physique :	Liquide huileux brillant et limpide De couleur jaune ou ambre pale, elle a une odeur et une saveur légère de noisette, facilement masquées. Toucher sec, pénètre rapidement sans laisser de film gras
Température de solidification	-12°C
Point de fusion	4°
Densité :	0.91-0.93
Indice de saponification	190-195.

L'huile cosmétique est désodorisée.

Composition chimique : ⁽¹³⁵⁾⁽¹³⁶⁾

→ Les acides gras :

L'huile contient 99,9% de lipide :

- Acides gras polyinsaturés : acide linoléique (2%)
- Acides gras monoinsaturés : acide oléique (oméga-9) (52 %), acide palmitoléique (22%). On rappelle que l'acide oléique est le plus abondant des acides gras monoinsaturés à chaîne longue de notre organisme. Il est très nourrissant.
- Acides gras saturés : acide palmitique (8%), acide stéarique (3%)

→ Les autres composants actifs :

- La noix de Macadamia est très pauvre en vitamine E. L' α -tocophérol et le δ -tocophérol sont les seuls tocophérols présents.
- Les stérols : le sitostérol, le Δ^5 -avenasterol, le campestérol et le stigmastérol.

- L'huile contient très peu de composés phénoliques.

Propriétés et vertus thérapeutiques :

Cette huile est largement utilisée dans l'industrie cosmétique. Elle permet la formulation d'émulsions à base d'huile naturelle pouvant incorporer des actifs hydratants.

→Emollient :

Cette huile est très utilisée car elle est très stable. Sa concentration importante en acides gras monoinsaturés et faibles en polyinsaturés la rend très résistante face à l'oxydation.

L'acide palmitoléique est présent en grande quantité dans l'huile. L'isomérisation de position de sa double liaison donne deux molécules de structures similaires : l'acide cis-hexadéc-9-énoïque. Il joue le rôle de relipidant lorsque les glandes sébacées n'en produisent plus suffisamment, c'est le cas lors du vieillissement cutané.

On l'utilise pour la prévention et le traitement des vergetures, des crevasses, et gerçures.

→Cicatrisante et apaisante ⁽¹³⁵⁾

Son utilisation est souvent recommandée pour les peaux fragiles, pour réduire les cicatrices.

→Antibactérien : ⁽¹³⁴⁾

Dans nombreux travaux sur les lipides sébacés, on constate que le sébum détruit les bactéries *Streptococcus* sp mais pas *Staphylococcus* ou *Escherichia coli*.

Les molécules antibactériennes du sébum semblent être les acides oléique et palmitoléique. L'application d'acide palmitoléique sur des souris porteuses d'une quantité anormale d'infections cutanées, a permis de réduire le nombre et la taille de ces infections.

2. Les Beurres et les cires

Les beurres :

Ce sont des corps gras solides à température ambiante, fondant à des températures proche de celle de la peau. Ils sont généralement obtenus par pression des graines oléagineuses de fruit.

Il existe deux types de beurres : natifs et fabriqués.

Très utilisés en cosmétique, ils rendent le produit doux, hydratant et parfois ils leur apportent une odeur parfumée. Ils ont la capacité d'améliorer le film hydrolipidique de la peau.

Les cires : ⁽¹³⁸⁾

Cire, du latin *cera* désignait autrefois uniquement la cire d'abeille. De nos jours, cette désignation s'est banalisée et regroupe toutes les préparations solides constituées d'esters d'acides gras et d'alcools supérieurs. Elles sont lipophiles et insolubles dans l'eau. Ce sont des préparations solides ou semi-solides à température ambiante.

De consistance épaisse et malléable, elles sont occlusives et filmogènes ce qui accentue le caractère émoullissant des émulsions.

Les cires peuvent être d'origine végétale (cire de carnauba), animale (cire d'abeille, lanoline) ou synthétique.

a) La cire d'abeille : ⁽¹⁴⁰⁾

La cire d'abeille, *Cera alba*, est connue depuis l'antiquité pour être un bon agent hydratant, émulsifiant et antiseptique. Elle entre dans la composition de nombreuses préparations cosmétiques.

Cette cire est produite par les glandes cirières de l'abeille domestique (*Apis mellifica*).

Il existe deux types de cire d'abeille :

- La cire jaune ou cire fraîche, obtenue par fusion à l'eau chaude des alvéoles de la ruche, purification sur charbon actif et filtration. Elle contient un colorant naturel, la chrysine.
- La cire blanche, obtenue par purification et blanchiment de la cire jaune est dépourvue de chrysine et de germes.

Composition :

La cire d'abeille a une composition très complexe.

La cire d'abeille blanche est composée d'un mélange complexe d'esters d'acides gras et d'alcools gras de haute masse molaire (70%), d'acides gras libres (10 à 20%) et de composés hydrocarbonés à longues chaînes (10 à 20%).

Sa composition varie en fonction de la source végétale que l'abeille a butinée.

Propriétés physiques de la cire d'abeille : ⁽¹⁴⁰⁾

État physique :

Solide

De couleur jaune ou blanche,

Elle a une odeur caractéristique et prononcée de miel

Toucher sec, pénètre rapidement sans laisser de film gras

Point de fusion 61-66°

Densité : 0.95-0.965

Les deux cires sont insolubles dans l'eau, partiellement solubles dans l'alcool éthylique chaud à 90% v/v et entièrement solubles dans les huiles essentielles et végétales.

Propriétés et vertus thérapeutiques :

→ Excipient ⁽¹³⁹⁾

Elle est utilisée en tant qu'excipient dans un grand nombre de formule. Elle sert de facteur de consistance des phases grasses et possède un pouvoir durcisseur élevé.

A faible concentration, la cire d'abeille augmente la consistance des émulsions.

A forte concentration, elle stabilise certaines crèmes en leur conférant une grande viscosité.

→ Emolliente et hydrante : ⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁰⁾

Elle forme un film imperméable à la surface de la peau réduisant déshydratation épidermique par son caractère occlusif.

→ Apaisante

→ Anti-inflammatoire et assainissante

→ Cicatrisante

→ Protectrice luttant contre les facteurs extérieurs tels que le froid, le vent.

Elle se conserve très bien et possède une bonne tolérance cutanée.

b) Le beurre de Cacao : ⁽¹⁴¹⁾

Le cacaotier, *Theobroma cacao*, est un arbre de la famille des Sterculacées que l'on retrouve dans les forêts tropicales d'Amérique centrale et du sud.

Il est cultivé pour son fruit, les cabosses qui sont des grosses baies allongées renfermant les fèves de cacao.

Production :

Les fèves de cacao sont récoltées, séchées puis concassées. Les grains sont séparés de leur coque, torréfiés et broyés afin d'obtenir une pâte. Cette pâte est ensuite pressée afin d'obtenir le beurre de cacao.

Propriétés physiques du beurre de Cacao :

État physique :	Dur, il devient huileux à partir de 34°. De couleur jaunâtre ou marron, Il a une odeur de chocolat. Toucher dur.
Point de fusion	34°
Densité :	à 20° : 0,92 ; à 40° : 0,91
Indice de saponification	188-198

Composition :

→ Acides gras :

Les graisses saturées sont nettement majoritaires dans le beurre de cacao.

- Acides gras saturés : acide stéarique (34%), acide palmitique (28%).
- Acides gras polyinsaturés : l'acide linoléique (oméga 6) (3%)
- Acides gras monoinsaturés : l'acide oléique (33%)

→ Autres constituants actifs :

- Polyphénols (principalement les flavonoïdes dont catéchine, épicatechine)
- Théobromine et caféine : Elles ont un effet lipolytique, augmentant ainsi la capacité des cellules adipeuses à déstocker la graisse qu'elles contiennent.
- Vitamine E : antioxydant naturel.
- Insaponifiables dont les phytostérols et le squalène.

Propriétés et vertus thérapeutiques :

→ Emollient et réparateur :

Le beurre de cacao est principalement utilisé en cosmétique pour ses propriétés émoullientes et hydratantes. Il est nourrissant et apaisant.

Les phytostérols ont une action cicatrisante et réparatrice. Ils réduisent aussi les inflammations

Le squalène, lui, participe à la régénération du ciment lipidique de la couche cornée.

Ses polyphénols aident à restructurer la peau en stimulant la synthèse de collagène et en protégeant l'élastine.

→ Antioxydant :

Grâce aux polyphénols qu'il contient (catéchine, épicatechine) et à la vitamine E, le beurre de cacao possède un pouvoir antioxydant puissant. Les polyphénols luttent contre le vieillissement cutané en captant les radicaux libres.

→ Excipient :

On l'utilise souvent comme excipient car il donne une consistance crémeuse aux produits cosmétiques. Ce beurre est très utilisé en cosmétique pour la fabrication de savons, de crèmes, de sticks à lèvres..

Certains produits cosmétiques commercialisés en pharmacie en contiennent :

Soin pour les peaux sèches : Crème Prodigueuse® du laboratoire NUXE, qui est un soin défatiguant et hydratant

Le stick à lèvres DERMOPHIL INDIEN ® est un soin ultra nourrissant. ⁽¹⁴²⁾.

c) Le beurre végétal de MURUMURU brut (sauvage) : ⁽¹⁴³⁾

Le murumuru, de son nom latin *Astrocayum murumuru* est un palmier appartenant à la famille des Arecacées.

Originaire du Brésil, ce beurre brut est collecté par pression mécanique à partir du noyau du fruit.

Propriétés physiques de beurre de MURUMURU

État physique :	Dur, d'aspect cireux De couleur jaune pale, il possède une odeur caractéristique Toucher onctueux et sans grain. Très dur à température ambiante.
Point de fusion	45°
Densité :	à 20° : 0,82-0,92 à 40° : 0,90

Il fond très rapidement au contact avec la peau.

Composition :

→ Acides gras saturés : acide laurique (48%) acide myristique (29%), acide palmitique (7%).

→Insaponifiables (1%) : caroténoïdes.

Propriétés et vertus thérapeutiques :

Comme toutes les beurres il est très nourrissant pour la peau. Il prisé par les peaux sèches et matures.

Les caroténoïdes ont une action anti-oxydante et photoprotectrice.

d) Le beurre de mangue : ⁽¹⁴⁴⁾

La mangue, *Mangifera indica*, est une plante de la famille des Anacardiacees provenant d'Inde ou de Birmanie.

Son beurre, issu des amandes du noyau, est obtenu par pression mécanique puis filtration par procédés physiques sans solvant ni matière première chimique.

Propriétés physiques du beurre de mangue :

État physique :	Dur à température ambiante, il devient liquide au-delà de 40°C De couleur jaune pâle, il a une odeur douce, très végétale. Toucher riche et fondant.
Densité :	à 20° : 0,90 à 40° : 0,87
Point de fusion	35°
Conditions de conservation	A conserver au sec, à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Composition :

→Acides gras :

- Acides gras mono-insaturés : acide oléique (oméga-9) (39.0%)
- Acides gras saturés : acide stéarique (46.0%), acide palmitique (6.7%)

→Insaponifiables (2 à 5% de la composition globale) :

- Phytostérols dont le bêta-sitostérol, le campestérol et l'avenastérol.
- Alcool oléique
- Squalène
- Polyphénols dont la catéchine, l'épicatéchine et le benzoate de propyle).

Propriétés et vertus thérapeutiques :

Le beurre de mangue s'utilise pur ou sert de base pour des préparations cosmétiques.

→ Emollient :

Il maintient l'hydratation cutanée. L'alcool oléique est un émollient et émulsifiant.

Le squalène aide à régénérer le ciment lipidique de la couche cornée.

Le beurre de mangue adoucit et assouplit la peau.

→ Protecteur :

Ses phytostérols améliorent la fonction barrière de la peau et la microcirculation. Ils freinent le vieillissement cutané, sont anti-inflammatoires, protègent contre l'action des UV. Régénérant et antioxydant.

→ Réparateur :

Il apaise et aide la peau à retrouver sa composition en lipides et à se réhydrater après une exposition aux agressions extérieures (froid, soleil).

→ Antioxydant :

Ses polyphénols sont de puissants antioxydants, ils captent les radicaux libres.

e) **Le beurre de Karité :** ⁽¹⁴⁵⁾ ⁽¹⁴⁶⁾

Le karité, *Butyrospermum parkii*, est un arbre de la famille des Sapotacées. On en trouve exclusivement dans les savanes des pays d'Afrique centrale et occidentale.

Le karité est caractérisé par la présence du latex dans les organes.

Ses fruits sont regroupés en grappes, ils sont de couleur verte et de forme arrondie. Ils contiennent à l'intérieur une à deux amandes, composées de 50% de matières grasses.

Le produit principal du karité est son beurre qui joue un rôle économique important dans plusieurs régions du monde. Il est souvent utilisé comme excipient pour les pommades ou produit cosmétique.

Production :

Les fruits arrivent à maturité et tombent au sol fin mai et jusqu'en août. Seuls les fruits au sol sont récoltés. La récolte se fait de juin à septembre.

L'obtention du beurre peut se faire par trois méthodes :

- traditionnelle : dépulpage

- semi-industrielle ou méthode par trituration
- industrielle ou méthode par extraction de solvant.

Propriétés physiques du beurre de Karité

État physique :	Dur à température ambiante, De couleur blanc jaunâtre ou ivoire, il a une odeur légère, aux notes d'amande. Toucher assez dur à texture riche.
Densité :	à 20° : 0,91 à 40° : 0,89
Point de fusion	37°
Indice de saponification	160-200

Composition : ⁽¹⁴⁷⁾

→ Acides gras :

- Acides gras essentiels poly-insaturés : acide linoléique (7%)
- Acides gras mono-insaturés : acide oléique (46%)
- Acides gras saturés : acide stéarique (42%), acide palmitique (4%)

→ Insaponifiables (environ 7%) dont :

- Alcools terpéniques : l' α et β amyrynes, le parkéol, le lupéol, le butyrospermol.
- Phytostérols dont l' α -spinastérol et le Δ -7-stigmastérol :
- Hydrocarbures dont le karitène, un hydrocarbure insaturé isoprénique.
- Vitamines A, vitamine E.

Sa teneur élevée en insaponifiable lui confère un grand intérêt dans l'industrie cosmétique.

Propriétés et vertus thérapeutiques : ^{(142) (146)}

→ Hydratant :

La principale indication du beurre de Karité est la lutte contre la déshydratation et la desquamation de la peau.

Grâce à son taux élevé en insaponifiable, c'est un excellent agent hydratant et nourrit les couches superficielles de la peau. Il adoucit la peau.

→ Antioxydant et protecteur

Les alcools terpéniques sont anti-inflammatoires et antioxydant.

Les phytostérols améliorent la fonction barrière de la peau, ils ralentissent le vieillissement cutané et protègent contre l'action des UV. Ils sont également anti-inflammatoires.

La vitamine A et la vitamine E sont également d'excellents antioxydants naturels.

De plus, le beurre de Karité a longtemps été utilisé comme protecteur solaire, notamment grâce au karitène et aux esters cinnamiques qu'il contient, qui absorbent les rayons UV.

→ Apaisant et réparateur :

Le beurre de karité soulage les irritations de la peau et des muqueuses, prévient l'apparition et atténue les vergetures,

On l'utilise également pour la cicatrisation les blessures.

De nombreuses spécialités pharmaceutiques sont formulées à base de beurre de karité :

CICAPLAST Baume B5® du laboratoire La Roche Posay, est un baume nourrissant, réparateur et apaisant.

LIPIKAR Baume AP+ ® du laboratoire La Roche Posay, produit relipidant, anti-irritation utilisé dans la dermatite atopique.

→ Excipient : ⁽¹⁴⁸⁾

Thioune, O. et Al. ont étudié les propriétés d'excipient du beurre de Karité. Pour cela, il ont utilisé une pommade à base d'auréomycine 3 % en utilisant le beurre de karité comme excipient en la comparant avec celle contenant des excipients plus classiques tels que la lanoline ou la vaseline. Ils ont évalués ses caractéristiques macroscopiques et microscopiques ainsi que la libération de la molécule par spectrophotométrie UV. Les résultats ont montré que le beurre de karité permettait de libérer plus facilement le principe actif et de façon plus rapide que les autres excipients.

3. Les émoullients et humectants :

Ils vont permettre d'améliorer l'observance du produit qui aura une qualité nettement supérieure.

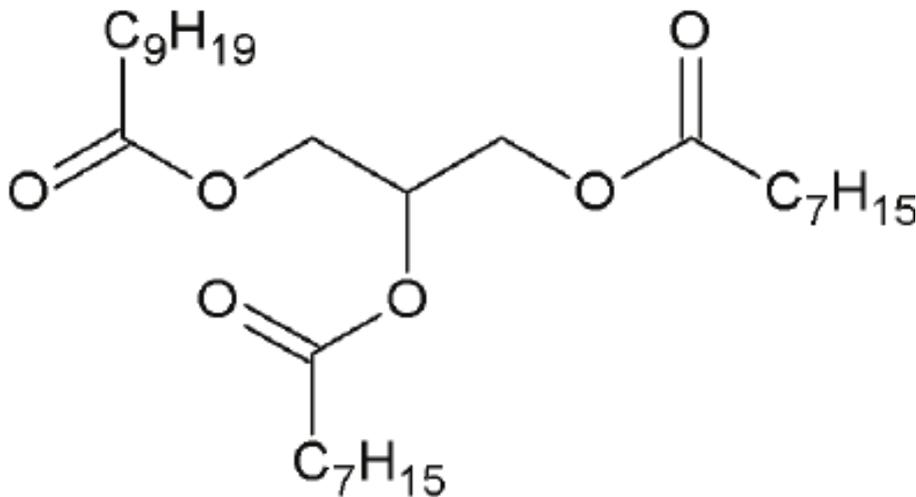
a) Les émoullients Purs

Les émoullients assouplissent et adoucissent la peau. Ils protègent la peau en comblant les microfissures qui se forment entre les cellules superficielles de l'épiderme.

→ Ester triple de glycérol et des acides caprylique et caprique : Caprylic/Capric triglycérides (Nom INCI) ^{(149) (150)}

Cet ingrédient est un triglycéride synthétique d'origine naturelle généralement issu de la noix de coco fractionnée (vu précédemment).

Les chaînes grasses et la glycérine peuvent être d'origine naturelle et une estérification est effectuée pour synthétiser le triglycéride. Les chaînes grasses proviennent de l'acide caprylique et de l'acide caprique, à la fois saturés (c'est-à-dire sans double liaison). Ils sont plus résistants à l'oxydation que des huiles naturelles.



Annexe 28 : Exemple de molécule de triglycéride Caprylique / Caprique.

Propriétés physiques du Caprylic/Capric triglycérides :

État physique :	Huile sèche, fluide Incolore et inodore. Toucher assez dur à texture riche.
Solubilité :	Soluble dans l'huile, insoluble dans l'eau

Propriétés et vertus thérapeutiques :

→ Excipient :

Le Caprylic/Capric triglycéride est compatible à tous les types de peaux en particulier les peaux sensibles. Il pénètre très rapidement la peau et ne laisse pas de dépôts gras à sa surface.

Il est souvent utilisé comme solvant améliorant la pénétration d'actifs lipophiles, comme agent de texture, comme agent masquant d'odeur.

Les Caprylic Capric Triglycerides sont une base neutre pour la fabrication de cosmétiques « maison ». Il constitue une base idéale pour des macérâts huileux.

C'est un produit non comédogène, stable à l'oxydation. Non occlusif, il laisse aisément respirer la peau.

Il doit être intégré en phase huileuse dans les émulsions.

Dosage recommandé : 1 à 100%.

→ Emollient et hydratant :

Il est capable d'assouplir et d'adoucir la peau ainsi que d'augmenter la teneur en eau de la peau. Il donne à la peau une texture douce et lisse.

Commercialisé par différents laboratoires tels que :

CAPRYLIS®, Aroma-Zone

CAPRYLIC CAPRIC TRIGLYCERIDES®, Huiles&sens

→ L'Isononyl isononanoate :

L'acide pelargonique, également appelé acide nonanoïque, est un acide gras possédant neuf carbones. L'acide isononanoïque a également neuf carbones mais au moins une branche carbonique seule. Parmi les esters gras ramifiés l'acide pélargonique et de l'acide isononanoïque, l'isononate d'isononyle, l'isononanoate de cétéaryle et l'isononanoate d'éthylhexyle sont les plus souvent d'être utilisés dans les cosmétiques et les produits de soin.

Utilisations : ⁽¹⁵¹⁾

→ Agents antistatiques , Ils réduisent l'électricité statique en neutralisant la charge électrique présente sur une surface donnée.

→ Emollients, ils assouplissent et adoucissent la peau.

On les utilise également comme agents d'entretien de la peau, ils la maintiennent dans un bon état.

Exemples d'Isononyl isononanoate :

- le LANOL ⁽¹⁵²⁾

C'est une gamme d'agents émoullients du laboratoire SEPPIC. Ils donnent une consistance aux émulsions qui les contiennent. Ils permettent également de stabiliser les émulsions H/E.

Le LANOL 99 est le plus utilisé. C'est un émoullient liquide, l'ester d'acide isononanoïque et d'alcool d'isononanol. Il améliore la souplesse de la peau, facilite l'étalement du produit, apporte un toucher doux et léger.

Il possède une excellente compatibilité avec les silicones.

- DUB ININ (laboratoire SEPPIC) ⁽¹⁵³⁾

C'est un émoullient très doux, filmogène, qui fait des merveilles dans les soins corporelles, les soins du visage, le maquillage et les formules de soin du soleil. Il améliore leur pulvérisation et leur donne une sensation de velours. Il a également une bonne puissance d'hydratation qui améliore le confort cutané. Il est idéal pour les produits qui doivent se propager rapidement et uniformément.

→ Le Coco caprylate caprate : ⁽¹⁵⁴⁾

C'est un produit d'origine 100% naturel qui est commercialisé par le laboratoire BASF sous le nom de CETIOL® LC.

Chimiquement, il est constitué d'un mélange d'esters d'alcools gras de noix de coco saturé à chaîne moyenne (caprylique et caprique).

C'est un émoullient traditionnel à diffusion moyenne pour les applications cosmétiques modernes.

Propriété physique du coco caprylate caprate :

État physique :	De couleur légèrement jaune Odeur caractéristique de l'huile.
Viscosité à 20°C (mPas) :	de 9 à 12
Point de trouble	8-15°C
Réfraction à 20 ° C	1.4430 - 1.4470.

Son rôle dans les formulations cosmétique :

Il s'étale facilement sur la peau et s'absorbe assez rapidement sans laisser une sensation huileuse. Au contraire, la peau reste légère et hydratée et non grasse.

C'est pour cela qu'il est principalement utilisé en cosmétique comme émoullient et émulsifiant pour formulations.

Il est adapté pour tous types de formulations cosmétiques. C'est une bonne alternative à l'émollient habituelle dérivé de la pétrochimie. Il se fixe dans la phase grasse des émulsions. Très peu d'informations sont disponibles sur cet ester, mais les composants présents dans celui-ci (l'alcool de coco, l'acide caprylique et l'acide caprique) sont largement reconnus comme des ingrédients sûrs et non toxiques pour les produits de soins de la peau. Il est non irritant, non sensibilisant.

b) Les humectants hydratants : ⁽¹⁵⁵⁾

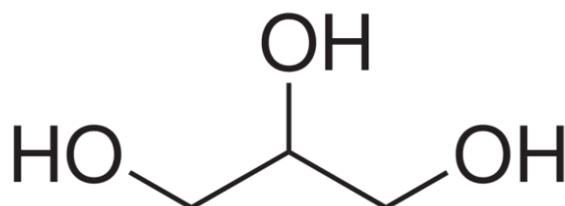
Les humectants maintiennent la teneur en eau d'un cosmétique dans son emballage et sur la peau. Ils contiennent des petites molécules pouvant pénétrer dans les cellules superficielles de l'épiderme. Ainsi, grâce à leurs propriétés hygroscopiques, ils attirent l'eau des couches viables de la peau au stratum corneum. Ils sont naturellement présents dans le derme comprenant les glycosaminoglycanes, tels que l'acide hyaluronique.

Voici quelques exemples d'humectants synthétiques utiles dans des formulations hydratantes :

- La glycérine
- Le miel
- Le sodium lactate
- L'urée
- Le propylène glycol
- Le sorbitol
- Le PCA ou acide L-pyrrolidone carboxylique
- La gélatine
- L'acide hyaluronique et ses sels (Sodium hyaluronate...)
- Quelques vitamines
- Certaines protéines

→ Le glycérol :

Formule brute : $C_3H_8O_3$



ciment.

Ils sont classés en fonction de leur poids moléculaire.

- S'il est inférieur à 500, il sera de consistance liquide,
- S'il est supérieur à 500, ce sera une graisse ou une cire.

Leurs esters, quant à eux, servent d'agents émulsifiants.

Ils sont généralement bien tolérés, cependant certains peuvent être légèrement irritant lorsqu'ils sont présents en trop grandes quantités.

Sa concentration maximale dans un produit cosmétique ne doit pas dépasser 5%.

Seul hic ! Ils sont souvent critiqués au sujet de leur procédé de fabrication, un des plus polluants de la cosmétique pour l'environnement.

→ **Les sucres alcools ou polyols : Mannitol, Sorbitol et Xylitol**

Leur structure moléculaire est proche de celle du sucre et de celle de l'alcool bien qu'il ne soit ni un sucre ni un alcool. Ils sont caractérisés par de nombreux groupements hydroxyles. Ils sont extraits des plantes.

De formule chimique générale $C_nH_{2n+2}O_n$, ils sont composés d'au moins deux groupement alcool.

Le sorbitol, le mannitol et les autres polyols sont capables de fixer et retenir l'eau par l'intermédiaire de leurs groupements hydroxyles.

- Le sorbitol : ⁽⁷⁷⁾(159)

Formule $C_6H_{14}O_6$.

Ce polyol est fabriqué à partir de sirop de maïs, plus précisément de l'hydrolyse de l'amidon. On le retrouve soit sous forme de poudre, soit le plus souvent en solution aqueuse à 70% également appelée « sirop de sorbitol ».

On l'utilise en cosmétique comme agent humectant. Hygroscopique, il est moins volatil que le glycérol. C'est un très bon hydratant.

Il est également utilisé en cosmétique comme agent humidifiant et épaississant, plastifiant. Il adoucit et rend plus souple les substances qui sans lui ne pourraient pas se déformer).

- Le mannitol

Formule : $C_6H_{14}O_6$

On en retrouve en grande quantité dans la nature, en particulier dans les exsudats des arbres, dans les algues et les champignons.

Le mannitol est utilisé dans des préparations cosmétiques comme humectant mais également dans les formulations de soins hydratant pour la peau.

- Le xylitol : ⁽¹⁶⁰⁾⁽¹⁶¹⁾

Formule : $C_5H_{12}O_5$

Ce polyol est issu des fibres de nombreux fruits et légumes, et peut être extrait de différentes baies, de l'avoine et des champignons, ainsi que des matières fibreuses telles que les carottes de maïs et la bagasse à la canne à sucre et le bouleau.

Il est utilisé en cosmétique pour son pouvoir humectant, en tant qu'agent d'entretien de la peau ou d'agent masquant afin de dissimuler les odeurs ou arômes d'un produit.

4. Les émulsifiants :

a) La lécithine de soja : ⁽¹⁶²⁾⁽¹⁶³⁾

C'est un émulsifiant naturel que l'on retrouve principalement dans les fèves de soja, les graines de colza et de tournesol ou encore dans le jaune d'œuf.

Elle se présente sous forme liquide, ou sous forme déshuilée. La lécithine huileuse peut donner une couleur jaune aux préparations. C'est pour cela que la lécithine déshuilée est plus souvent utilisée.

Elle est souvent utilisée comme co-émulsifiant ou actif, car elle contient des phospholipides concentrés qui sont responsables de son pouvoir émulsifiant. Elle a un fort pouvoir émoullit et possède une grande affinité avec la peau.

La lécithine de soja améliore considérablement la pénétration des formulations. En revanche, elle donne un aspect collant lorsqu'on l'utilise en trop grandes quantités.

Elle forme toutes sortes d'émulsions (lait, crème) "huile dans l'eau" à froid.

Cependant, il est nécessaire d'ajouter une gomme (Guar, Xanthane) en phase aqueuse.

En effet, la gomme xanthane est un polymère naturel ayant de nombreuses fonctions : c'est un stabilisateur d'émulsion, c'est un agent de contrôle de la viscosité, agent de gélification. Elle est également utilisée pour son pouvoir tensioactif et filmogène.

b) Les esters de sucre : ⁽¹⁶³⁾⁽¹⁶⁴⁾

Ils résultent l'association d'un sucre (groupement osidique hydrophile) et d'un acide gras (chaîne grasse hydrophobe) d'origine végétale. Ils n'existent pas directement dans la nature, il faut les synthétiser par voie chimique ou enzymatique.

Ces sucroesters sont amphiphile, ils ont une grande affinité pour les interfaces de type air/eau et eau/huile et donc diminuent l'énergie libre des interfaces.

Le premier sucre à avoir été utilisé est le saccharose, puis sont apparus d'autres esters de sucre tels que le sorbitan.

Sucre	Ester réactif	Solvant	Catalyseur	Référence
Saccharose	Stéarate d'éthyle	DMSO	Carbonate de potassium	Farone, Serfass, 1998
	Stéarate de méthyle	DMSO	Lactate de potassium	Matsumoto <i>et al.</i> , 1992
	Chlorure de palmitoyle	DMF	Carbonate de potassium	Kea, Charles, 1986
	Palmitate de méthyle	NC	Oléate de lithium et de sodium	Liu <i>et al.</i> , 1999
Maltose	Octanoate de méthyle	Pyridine	NC	Philippe, 1996
	Oléate de méthyle	Pyridine	NC	Philippe, 1996
Fructose	Octanoate de méthyle	Pyridine	Triméthylamine	Philippe, 1994
	Oléate de méthyle	Pyridine	Triméthylamine	Philippe, 1994
Glucose	Oléate de méthyle	NC	Sodium métallique	Kuang <i>et al.</i> , 2000
	Stéarate de méthyle	NC	Sodium métallique	Kuang <i>et al.</i> , 2000

DMSO : diméthylsulfoxyde; DMF : diméthylformamide ; NC : non communiqué.

Annexe 30 : Exemple d'esters de sucres synthétisés.

Ce sont des tensioactifs non-ioniques qui permettent de réaliser des émulsions à froid, critère important pour les émulsions contenant des huiles sensibles à l'oxydation ou hydrolats sensibles à la chaleur.

Ce sont des émulsifiants très doux, ayant un très bon pouvoir hydratant. Ils donnent aux préparations des textures fluides, légères, non grasses, fraîches au toucher. Ils possèdent une grande innocuité pour la peau et les muqueuses.

c) La gamme Montanov® : ⁽¹⁶⁵⁾

MONTANOV est une gamme d'excipients qui se décline en plusieurs produits.

Ce sont des émulsifiants glucolipidiques non ioniques d'origine végétale compatibles avec tous types de principes actifs (anioniques, ioniques, etc..) et quel que soit le pH.

Ils permettent la formulation d'émulsions avec une grande variété de consistances : poudre, lotion, crème, beurre, adapté à tous les types d'application: soin, solaire, maquillage, soins personnels.

Ils ne possèdent pas d'agent de conservation.

- MONTANOV L : C14-22 Alcohols & C12-20 Alkyl Glucoside

Emulsionnant H/E, il peut être utilisé dans une grande variété de textures. Il émulsionne tous types d'huile.

Il stabilise l'émulsion, fournit l'effet hydratant tout en apportant une sensation de légèreté. Il a un pouvoir hydratant longue durée, environ cinq heures.

- MONTANOV S : Cocoglucoside & Coconut Alcohol

C'est un co-émulsifiant d'origine naturelle qui permet la stabilisation tous les types d'émulsion H/E.

Facile à utiliser, il est utilisé comme agent de texture pour les mousses afin de leur donner un aspect crémeux onctueux. Très bon hydratant longue durée, il diminue la perte d'eau transépidermique.

- MONTANOV 14 : Myristyl Alcohol & Myristyl Glucoside

Co-émulsifiant qui donne la consistance aux émulsions H/E. Il est plus stable lors de variations de température qu'un facteur de consistance standard.

- MONTANOV 68 et 68MB : Cetearyl Alcohol & Cetearyl Glucoside

Emulsifiant d'origine naturelle, il permet d'étaler plus facilement les crèmes, donne une sensation riche au toucher. Il possède également un pouvoir hydratant longue durée et réduit de la perte épidermique.

- MONTANOV 82 : Cetearyl Alcohol & Cocoglucoside

C'est un Alkylpolyglucoside, émulsifiant de type H/E pouvant être utilisé pour une grande variété de textures. C'est un composé stable au froid extrême (-18°C).

Il favorise les cristaux liquides autour des gouttelettes d'huile et dans la phase continue.

Il possède également des propriétés restructurantes et hydratantes longue durée.

- MONTANOV 202 : Arachidyl Alcohol & Behenyl Alcohol & Arachidyl Glucoside

Pour des textures allant de la lotion aux crèmes, il laisse sur la peau une sensation évanescence. Il possède les mêmes propriétés hydratantes et restructurantes que les MONTANOV précédents.

d) **Les autres tensio-actifs : Span® et Tween®** ⁽¹⁶⁶⁾

Les Span® et les Tweens sont une gamme de tensioactifs non ioniques doux. Ce sont des esters d'anhydrosorbitol.

Comme les tensioactifs non-ioniques, les Span et Tween offrent de nombreux avantages par rapport aux tensioactifs ioniques : une meilleure stabilité, une flexibilité de formulation et une compatibilité plus large.

Ils ne réagissent pas avec des ingrédients ou des actifs ioniques.

Leur utilisation permet de produire des systèmes avec une grande gamme HLB pour émulsionner la plupart des huiles et des cires.

Certains sont même des solubilisants, des agents dispersants et des agents de mouillage très

efficaces.

- Les Span® :

Span® est le nom commercial des esters de sorbitan de Croda. Ils sont produits par la déshydratation du sorbitol, ce sont des esters d'acides gras et d'anhydrosorbitol.

Les Span® sont des tensioactifs lipophiles, ils sont majoritairement solubles dans une huile, donnant des émulsions E/H. Ils sont très utilisés pour leur fort pouvoir émulsifiant.

Les plus utilisés sont : Span® 80, Span® 40 et Span® 20

- Tween® :

Les Tween® sont des Span® éthoxylés, donc des esters d'acides gras et d'anhydrosorbitol éthoxylés.

Ils sont hydrophiles et sont solubles dans l'eau et dilue les solutions d'électrolytes. Leur solubilité dans les solutions aqueuses augmente avec le degré d'éthoxylation. Pour un degré fixe d'éthoxylation, la solubilité dans l'eau diminue à mesure que le nombre de groupements d'ester augmente. Pour un degré fixe d'éthoxylation et d'estérification, la solubilité dans l'eau diminue lorsque le poids moléculaire de l'acide gras augmente.

Le plus utilisé est le Tween® 85.

5. Les conservateurs : ⁽¹⁶⁷⁾

Les conservateurs sont des produits chimiques d'origine naturelle ou synthétique qui permettent de conserver une préparation cosmétique, limitant toute prolifération bactérienne et/ou fongique.

Pour être idéal, il doit être incolore, inodore, soluble dans l'eau, non toxique, non allergénique, non irritant. Ils doivent être efficace durant toute la durée de vie du produit, sur une large gamme de pH, et capable d'inhiber le développement d'un large spectre de bactéries et de champignons.

Un produit cosmétique contient entre 0,3 et 1 % de conservateur pour éviter une quelconque contamination.

On peut mesurer la capacité à limiter la contamination microbienne d'un conservateur par un « challenge test ». Une formule-type composée d'un hydrolat, d'une huile végétale et du conservateur à tester est soumise à diverses bactéries et champignons (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*). Le conservateur est jugé

efficace s'il n'y a pas de prolifération microbienne ou fongique, en référence à la Pharmacopée Européenne.

Dans l'annexe VI de la Directive Européenne Cosmétiques (76/768/EEC) sont inscrits les 56 conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques. ⁽¹⁶⁸⁾

On distingue deux grandes catégories de conservateurs : les antimicrobiens et les antioxydants.

a) Les conservateurs antimicrobiens : ⁽¹⁶⁹⁾

Parmi les conservateurs antimicrobiens, on peut différencier :

- Les bactériostatiques : ils inhibent la prolifération bactérienne ;
- Les bactéricides : ils tuent les bactéries ;
- Les fongistatiques : ils inhibent la prolifération de champignons ;
- Les fongicides : ils tuent les champignons.

Pour se faire, ils peuvent agir selon trois modes d'action :

- dénaturer les protéines ;
- altérer les systèmes enzymatiques de la cellule bactérienne ;
- modifier le système de reproduction en dénaturant les acides nucléiques.

On classera les conservateurs en fonction de leur origine, naturelle ou synthétique.

→ Les conservateurs de synthèses : ⁽¹⁶⁹⁾

Parmi les conservateurs de synthèse, voici une liste non exhaustive de ceux qui sont fréquemment utilisés :

- Acide benzoïque, ses sels et ses esters
- Acide propionique et ses sels
- Acide salicylique et ses sels
- Acide sorbique et ses sels
- Formaldéhyde et paraformaldéhyde
- Sels du zinc du pyridine-1- oxy-2-thiol (pyrithione de zinc)
- Acide undécylénique et ses sels
- Glutaraldéhyde (1,5-pentanedial)

Les alcools ont des propriétés conservatrices mais seulement à forte concentration.

Par exemple, l'éthanol doit avoir une concentration supérieure à 20 %.

Cas particulier des Parabènes : ⁽¹⁶⁹⁾ ⁽¹⁷⁰⁾

Ce sont des esters de l'acide parahydroxybenzoïque.

Les parabens sont des conservateurs à large spectre incorporés dans des préparations cosmétiques afin de limiter le développement de bactéries ou de champignons.

Jusqu'en 2010, on en retrouvait dans plus de 80 % des formulations cosmétiques. Ils possèdent de nombreuses caractéristiques très intéressantes : un large spectre d'activité, un coût peu élevé, une bonne tolérance et une faible toxicité aiguë.

Les esters propylparabène et méthylparabène sont les plus couramment utilisés. Ils possèdent un fort pouvoir bactéricide et fongicide.

Cependant en 2004, les travaux de Philippa Darbre mettent le doute sur leur utilisation et montrent la présence potentielle de parabens sur des biopsies de tumeurs mammaires chez l'homme.

L'ANSM décide de réévaluer la toxicité des parabens en saisissant la Commission de cosmétologie. Celle-ci reste favorable à la poursuite de l'utilisation des parabens aux conditions prévues par la réglementation actuelle de quatre des cinq parabens les plus courants (méthyl, éthyl, propyl et butyl parabènes).

Pour les autres esters d'alkyle de l'acide parahydroxybenzoïque, tel que le benzylparabène, la Commission de cosmétologie émet des réserves sur leur utilisation.

En mai 2011, l'Assemblée nationale révèle une proposition de loi interdisant l'utilisation des phtalates et des parabènes.

Pour autant, l'utilisation des parabènes en cosmétique est de nos jours encore très controversée. Ils sont répertoriés parmi les « excipients à effet notoire » pour leur risque allergisant.

→ Les conservateurs naturels :

Les principaux conservateurs naturels sont les huiles essentielles, les extraits naturels et quelques huiles végétales.

- Les huiles essentielles (HE) :

Depuis longtemps, les huiles essentielles sont utilisées pour leurs pouvoirs antimicrobiens et

antifongiques. Elles sont de plus en plus utilisées en tant que conservateurs.

Les hydrocarbures (terpènes), les alcools, (phénols), les esters, les acides, les aldéhydes ou encore les cétones qu'elles contiennent sont responsables de leurs propriétés conservatrices.

Les phénols, notamment aux thymol, carvacrol et eugénol sont ceux qui possèdent la plus grande activité antibactérienne.

L'utilisation des HE en tant que conservateurs pose cependant parfois problème notamment à cause de leur forte odeur, problématique pour un produit cosmétique.

Il faut également faire attention car ce n'est pas parce qu'elles sont naturelles qu'elles sont sans danger : présence possible d'allergènes pouvant provoquer des réactions cutanées, ou des allergies de contact.

Certaines sont photosensibilisantes.

Huile essentielle	Nom botanique	Principaux composés	Activité
Anis	<i>Pimpinella anisum</i>	(E)-Anéthole	Antibactérienne contre Gram(+) Antifongique
Arbre à the	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Terpinen-4-ol γ -Terpinène α -Terpinène	Antibactérienne contre Gram(+) Antifongique
Bois d'inde	<i>Pimenta racemosa</i>	Eugénol	Antibactérienne contre Gram(+) et (-) Antifongique
Citron	<i>Citrus lemon</i>	Limonène	Antibactérienne contre Gram(+) et (-) Antifongique
Citronnelle	<i>Cymbopogon citratus</i>	Néral Géranial	Antibactérienne contre Gram(+) et (-) Antifongique
Genévrier	<i>Juniperus communis L.</i>	α -Pinène Limonène	Antibactérienne

Lavande	<i>Lavandula officinalis</i> <i>L.</i>	Linalyl acétate Linalol	Antibactérienne contre Gram(+) Antifongique
Menthe	<i>Mentha piperata</i>	Menthol	Antibactérienne contre Gram(+) Antifongique
Niaouli	<i>Melaleuca</i> <i>quinquenervia</i>	1,8-Cinéole Viridiflorol	Antibactérienne contre Gram(+) Antifongique
Origan	<i>Origanum vulgare</i>	Carvacrol Thymol p-Cymène γ -Terpinène Carvacrol	Antibactérienne contre Gram(+) et (-) Antifongique
Petitgrain	<i>Citrus aurantium</i>	Limonène	Antibactérienne contre Gram(+) Antifongique
Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i> <i>L.</i>	Pipéritone α -Pinène Limonène 1,8-Cinéole	Antibactérienne contre Gram(+) et parfois Gram(-) Antifongique
Thym	<i>Thymus vulgaris</i>	Thymol Carvacrol	Antibactérienne contre Gram(+) Antifongique
Ylang ylang	<i>Cananga odorata</i>	Linalol β -Caryophyllène γ -Muuroolène α -(E, E)-Farnésène	Antibactérienne contre Gram(+) et parfois Gram(-) Antifongique

Annexe 31 : Liste non exhaustive des huiles essentielles utilisées en tant qu'agent de conservation.

- Les extraits végétaux : ⁽¹⁶⁹⁾

Leur activité antimicrobienne est souvent présente en faible quantité. Il est donc souvent nécessaire d'effectuer à des étapes d'enrichissement ou d'isolement des molécules actives. Les extraits végétaux peuvent avoir des problèmes de solubilité, de couleur et d'odeur. Pour y

remédier, il est possible d'effectuer une décoloration ou d'ajouter un support solide (type maltodextrine ou silice) pour optimiser leur utilisation en tant que conservateur.

Ils possèdent des propriétés antimicrobiennes mais ne sont cependant pas inscrits dans la liste positive de l'annexe V. Pour duper le consommateur, certaines industries cosmétiques inscrivent la mention « sans conservateur » sur leurs produits, alors qu'ils contiennent des extraits végétaux dont le pouvoir de conservation a été largement étudié et prouvé.

Exemples d'extraits végétaux utilisés comme conservateurs en cosmétique :

- Algue rouge (*Asparagopsis armata*)
- Bois de cœur recyclé (*Podocarpus totara*)
- Extrait de pépins de pamplemousse (*Citrus grandis*)
- Extrait de chèvrefeuille du Japon (*Lonicera japonica*)
- Extrait de pensées sauvage ou (*Viola Tricolor*)
- Extrait d'anis (*Pimpinella anisum*)
- Extrait de lichen (Barbe de Jupiter)
- Extrait de wasabi (*Wasabia japonica*)
- Extrait de thé vert.

- Le Sorbate de Potassium : Potassium sorbate (nom INCI).

D'origine végétale, il dérive de l'acide sorbique. C'est un sel d'acide organique existant à l'état naturel dans de nombreux végétaux tel que le fruit du sorbier.

C'est une poudre blanche obtenue en faisant réagir l'acide sorbique avec de l'hydroxyde de potassium. Il possède des propriétés antimicrobiennes.

b) Les conservateurs antioxydant : ⁽¹⁷¹⁾⁽¹⁷²⁾

Les préparations riches en huiles ou en beurres doivent être protégés du rancissement par l'ajout d'antioxydants.

- Le tocophérol ou vitamine E, par son fort pouvoir antioxydant, diminue le rancissement des huiles et des beurres végétaux. Elle est soluble dans l'huile. Elle doit être incorporée à des concentrations comprises entre 0,02 à 0,2 % à la préparation finie et à froid afin assurer un bon pouvoir antioxydant.

Attention, si la concentration en vitamine E est trop importante, elle devient pro-oxydante.

- L'acide ascorbique ou vitamine C, comme on l'a vu précédemment, elle possède un bon pouvoir antioxydant.

- Les huiles essentielles tels que le thym, le carvi ou encore le romarin.
- Le BHA (hydroxyanisole butylé) : C'est un antioxydant synthétique qui limite l'oxydation des graisses et des huiles. Il est largement utilisé dans l'industrie agro-alimentaire.
- Le BHT (hydroxytoluène butylé) : Il possède un fort pouvoir antioxydant. Son utilisation est cependant très controversée.

D. Formule finale

Après avoir effectué ces nombreuses recherches, il nous est possible de déterminer les ingrédients qui composeront le produit final.

1. Les ingrédients constitutifs :

Classés en fonction des proportions qu'ils auront dans la formule.

NOM INCI	NOM FRANCAIS	RÔLES
Aqua	Eau	Véhicule
Lavandula hybrida oil	Essence de Lavandin*	Elément de la formule initiale. Actif : anti-inflammatoire, analgésique, antibactérien, antifongique, antioxydant et cicatrisant.
Caprylic/Capric triglyceride	Ester triple de glycérol et des acides caprylique et caprique	Emollient pur
Olea europaea fruit oil	Huile d'olive	Actif : Hydratant, cicatrisant, antioxydant. Constitue l'émulsion. Emollient.

Squalane	Squalane	Emollient Véhicule Tensioactif
Glycerin	Glycérine végétale	Humectant hydratant
Mangifera indica seed butter	Beurre de mangue	Actif : Hydratant, protecteur et apaisant ; Epaississant de la phase grasse.
	Enoxolone ou l'acide 18 β -glycyrrhétinique	Actif : Anti-inflammatoire, protecteur contre les radiations UV, potentialise de l'activité de l'hydrocortisone, anti-viral.
	MONTANOV 202	Tensioactif ; Stabilisant.
Xanthan gum	Gomme xanthane	Epaississant ; Stabilisant.
	Niacinamide (C° < 5%)	Actif : Hydratant, anti-inflammatoire, anti-rougeur, antioxydant et antiviellissement
Sodium ascorbyl phosphate	Vitamine C stabilisée ou Sodium ascorbyl phosphate	Actif : antioxydant
Tocopherol	α -tocophérol ou vitamine E	Actif : Hydratant et antioxydant ; Conservateur.
Potassium sorbate	Sorbate de potassium	Conservateur.

*Nous avons décidé de garder la lavande en tant que principe actif de notre formule.

Il est important que ce produit persiste non seulement pour ses propriétés très intéressantes mais aussi en référence à la formule originale.

2. Les tests : ⁽¹⁷³⁾

L'élaboration d'un produit cosmétique, son innocuité et sa stabilité nécessitent de nombreux tests préalables. Il est indispensable d'assurer la sécurité du consommateur. Pour cela, il est nécessaire d'évaluer la sécurité pour la santé humaine, la toxicité des produits et éventuellement d'effectuer des tests complémentaires prouvant son efficacité.

L'évaluation de la sécurité est menée par un expert (médecin, toxicologue ou titulaire d'un des diplômes fixés par la réglementation). Cet expert doit calculer les marges de sécurité des ingrédients dans le produit.

Voici le test qu'on doit faire si l'on veut développer le produit :

- Physico-chimique :

Il est nécessaire d'effectuer des tests de viscosité, de pH et d'analyser les caractères organoleptiques (odeur, couleur...) du produit.

Afin d'étudier la stabilité dans le temps ou durabilité du produit, il réalise le test de vieillissement accéléré (typiquement à 40°C).

- Challenge test : test d'efficacité de la conservation antimicrobienne.

Il permet de prouver l'efficacité du système conservateur du produit. Il consiste en la contamination volontaire du produit par une concentration de micro-organismes connue.

L'évolution du nombre de bactéries, de levures et de moisissures est analysée microbiologiquement à différents intervalles de temps : au 2^{ème}, 7^{ème}, 14^{ème}, 21^{ème} et 28^{ème} jours.

Les germes utilisés sont ceux que l'on retrouve principalement dans les produits cosmétiques et sur la peau (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*).

- Test de tolérance : oculaire et cutanée :

Les tests cutanés :

→ Le Patch test. Il étudie de la tolérance cutanée.

On applique le produit sous patch occlusif ou semi-occlusif sur dix volontaires, au niveau du bras ou du dos, pendant 24 ou 48 heures.

Le but est de détecter la présence ou non de réactions cutanées au retrait du patch (sous contrôle médical ou dermatologique).

→ Le Use Test : On étudie la tolérance du produit dans les conditions normales d'utilisation.

Le test oculaire : Le test d'irritation oculaire permet l'étude de la tolérance oculaire.

On peut également tester le potentiel phototoxique du produit.

- Test efficacité le tout sur essai clinique contrôlé par un dermatologue et éventuellement ophtalmologue.

Ces tests doivent mettre en évidence les propriétés du produit, son efficacité et légitimer les allégations données.

Conclusion générale :

Le but de cette thèse était d'étudier tous les éléments nécessaires à la reformulation d'un produit cosmétique : la pommade MERCIER®. Après avoir étudié la structure de la peau, ses différentes altérations et les formes galéniques d'application topique, nous nous sommes penchés sur les actifs et excipients de la formule initiale. En effet, nous avons vu que beaucoup d'ingrédients sont considérés comme des composés indésirables. Afin de trouver leurs remplaçants, nous avons étudié de nombreux actifs et ingrédients cosmétiques, pour nous laisser le choix lors de la sélection.

A la suite de ces fructueuses recherches, il nous est maintenant possible de proposer une nouvelle formule adaptée aux indications, ayant une texture similaire mais avec une meilleure observance et surtout sans risque pour la santé du consommateur. Par la suite, il faudra déterminer les proportions exactes de chaque ingrédient qui constitueront le produit fini. Enfin, dans un but de commercialisation, nous avons vu que des nombreux tests devront être effectués ultérieurement afin d'être validé par l'ARS.

Bibliographie :

- (¹) Dréno, B. (2009, October). Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 136, pp. S247-S251). Elsevier Masson.
- (²) Martin Rogken Martin Schaller, Elke Sattler, Waler Burgdorf. Atlas de poche de dermatologie. S ;1 : Lavoisier , 2013
- (³) Estrade, M. N. (2006). *Conseil en cosmétologie*. Wolters Kluwer France.
- (⁴) Méliopoulos, A., Levacher, C., & Robert, L. (1998). *La peau: structure et physiologie*. Tec & Doc Lavoisier; Ed. médicales internationales.
- (⁵) Louis DUBERTRET, « PEAU », *Encyclopædia Universalis* [en ligne]. [Consulté le 01/10/2015].
URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/peau/>.
- (⁶) Bouillon, C. (2002). *La peau: une enveloppe de vie*. Gallimard.
- (⁷) Crickx, B. (2005). Comprendre la peau. *Ann Dermatol Venereol*, 132, 8S3.
- (⁸) Chapitre 5 : la peau et les phanère. Faculté de médecine pierre et marie curie. [Enligne]. [Consulté le 22/01/2015]
URL : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.5.4.html>
- (⁹) Nicolas, J. F., Michalaki, H., Peyron, E., Machado, P., Cozzani, E., & Schmitt, D. (1993). Pathologie acquise de la jonction dermo-épidermique.
- (¹⁰) Protéoglycane [en ligne]. [Consulté le 12/02/15]. URL : http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/1056/MS_1998_4_412.pdf
- (¹¹) Martini, M. C., & Seiller, M. (1992). *Actifs et additifs en cosmétologie*. Technique et Documentation.
- (¹²) Prost-Squarcioni, C. (2006). Histologie de la peau et des follicules pileux. *M/S: médecine sciences*, 22(2), 131-137.
- (¹³) Battu, V., & Brischoux, S. (2012). Les plaies: définitions et étiologie. *Actualités Pharmaceutiques*, 51(518), 14-19.
- (¹⁴) Akbik, D., Ghadiri, M., Chrzanowski, W., & Rohanizadeh, R. (2014). Curcumin as a wound healing agent. *Life sciences*, 116(1), 1-7.
- (¹⁵) Amblard, P. (2004). Ulcères de jambe. *EMC-Podologie-Kinésithérapie*, 1(4), 173-198.
- (¹⁶) Démarchez, M. (2014). La phase vasculaire de la cicatrisation cutanée.
- (¹⁷) Démarchez, M. (2014). La phase inflammatoire de la cicatrisation cutanée.

- (18) MOULIN, Y. (2001). Comprendre le processus de cicatrisation. *L'infirmière du Québec*, 37.
- (19) Démarchez, M. (2014). La phase de prolifération et de réparation de la cicatrisation cutanée.
- (20) Magalon, G., & Vanwijck, R. (2003). *Guide des plaies: du pansement à la chirurgie*. John Libbey Eurotext.
- (21) Martini, M. C. (2011). *Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie*. Lavoisier.
- (22) BERNARD, P. (2003). Erythrodermie: Item n° 314: Exanthème. Erythrodermie. In *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (Vol. 130, No. 10, pp. 3S202-3S204). Masson.
- (23) Brue, C., Caumes, E., & Chosidow, O. (1999). Manifestations cutanéomuqueuses des maladies infectieuses. *Encycl Méd Chir*.
- (24) Clere, N. (2012). La prise en charge officinale des brûlures. *Actualités Pharmaceutiques*, 51(512), 40-41.
- (25) Barouki, R. (2006). Stress oxydant et vieillissement. *M/S revues*.
- (26) Olivier, J. (2012). *Les antioxydants issus des plantes: intérêts et applications en thérapeutique et cosmétique* (Doctoral dissertation).
- (27) Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10), 628-38.
- (28) Favier, A. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108.
- (29) Chavaux, A. (2006). *Les molécules antiradicalaires: mécanisme d'action, évaluation et applications cosmétiques* (Doctoral dissertation).
- (30) Conrad, C., & Lapointe, A. K. (2011). Le psoriasis au centre de l'attention. *Revue Médicale Suisse*, (289), 747.
- (31) Houshang, N., Reza, K., Masoud, S., Ali, E., Mansour, R., & Vaisi-Raygani, A. (2014). Antioxidant status in patients with psoriasis. *Cell biochemistry and function*, 32(3), 268-273.
- (32) Kadam, D. P., Suryakar, A. N., Ankush, R. D., Kadam, C. Y., & Deshpande, K. H. (2010). Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian journal of clinical biochemistry*, 25(4), 388-392.
- (33) Zhou, Q., Mrowietz, U., & Rostami-Yazdi, M. (2009). Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(7), 891-905.
- (34) Benhabib, M. G. (2015). *Détermination des marqueurs du stress oxydatif chez les femmes psoriasiques dans la région de Tlemcen* (Doctoral dissertation).

- (35) Attwa, E., & Swelam, E. (2011). Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25(7), 782-787.
- (36) Omata, N., Tsukahara, H., Ito, S., Ohshima, Y., Yasutomi, M., Yamada, A., ... & Mayumi, M. (2001). Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis. *Life sciences*, 69(2), 223-228.
- (37) Nakai, K., Yoneda, K., Maeda, R., Munehiro, A., Fujita, N., Yokoi, I., ... & Kubota, Y. (2009). Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23(12), 1405-1408.
- (38) Pincemail, J., Heusele, C., Bonté, F., Limet, R., & Defraigne, J. O. (2001). Stress oxydant, antioxydants nutritionnels et vieillissement. *Act Med Int*, 4, 18-23.
- (39) Boisnic, S., & Branchet, M. C. (2005). Vieillissement cutané chronologique. *EMC-Dermatologie-Cosmétologie*, 2(4), 232-241.
- (40) Leccia, M. T. (2006). Iconography: Vieillissement cutané photo-induit.
- (41) Redziniak, G. (2003). Liposomes et peau: passé, présent, futur. *Pathologie Biologie*, 51(5), 279-281.
- (42) Article L5131-1 du Code de la Santé Publique. [En ligne]. [Consulté le 14/01/16].
URL :
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=0C0A7321F5BBA5D34D91527A0798E809.tpdila09v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171374&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160114
- (43) Aiache, J., Aiache, S., & Renoux, R. (2001). Initiation à la connaissance du médicament.-4^{ème} éd.
- (44) Nodet, P. (2010). Rôle des excipients dans les tests épicutanés médicamenteux pour le bilan des taxidermies. *Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités. Université de Nancy. NSW Department of Health.(2010). Final Draft. Public Swimming pool and Spa Pool Code of practice.*
- (45) LARDEAU, L. (1987). La cosmétique maison, nouvelle tendance entre écologie et loisir : Le regard du pharmacien (Doctoral dissertation, Université de Limoges).
- (46) Site de l'ANSM (2017). [En ligne]. [Consulté le 23/03/2016].
- (47) Pensé-Lhéritier, A. M. (2015). *Conception des produits cosmétiques: la formulation*. Tec & doc.

- (48) Wehrlé, P. (2012). *Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique*. Maloine.
- (49) Togbe, A. F. C., Yete, P., Eni, C. A., & Wotto, V. D. (2015). Évaluation du comportement de quelques savons traditionnels en solution aqueuse: Détermination de la concentration micellaire critique et de la température de Krafft. *Journal of Applied Biosciences*, 83(1), 7493-7498.
- (50) Chaghi, R. (2007). *Etude de la solubilisation des produits organiques à faible masse moléculaire dans un système micellaire* (Doctoral dissertation, Université Montpellier II-Sciences et Techniques du Languedoc).
- (51) Beylot, G. (2010). Nettoyants et démaquillants visage. *Actualités Pharmaceutiques*, 49(492), 49-52.
- (52) Bounouira, F. (2015). Les gels, aspects théoriques, et applications.
- (53) Frelichowska, J. (2009). *Émulsions stabilisées par des particules solides: études physico-chimiques et évaluation pour l'application cutanée* (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I).
- (54) Zerrouk, N., & Arnaud, P. (2007, March). Composition des topiques. In *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (Vol. 134, No. 3, pp. 27-29). Elsevier Masson.
- (55) Pierre Le Perhec *Les molécules de la beauté, de l'hygiène et de la protection*, CNRS Editions/Nathan
- (56) Le Hir, A., & Janot, M. M. (2001). Pharmacie galénique (bonnes pratiques de fabrication des médicaments). *Abrégés de pharmacie*.
- (57) Virey, J. J. (1822). *Traité de pharmacie théorique et pratique*.
- (58) Site de la Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail au Canada. [En ligne]. [Consulté le 13/04/2016].
http://www.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/accueil.aspx?_ga=1.249421383.1996108139.1424084302
- (59) Castillo, D. (2014). Les sels d'aluminium.
- (60) Site du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique [En ligne]. [Consulté le 29/01/2016].
 URL : <http://www.cbip-vet.be/fr/texts/FCUTOOL1AL2a.php>
- (61) Pichard, A. (2005). Aluminium et ses dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. INERIS.
- (62) Grosjean, N. (2013). *Le grand livre de l'aromathérapie: Se soigner au quotidien avec les huiles essentielles*. Editions Eyrolles.

- (63) Belmont, M. (2013). *Lavandula angustifolia* M., *Lavandula latifolia* M., *Lavandula x intermedia* E.: études botaniques, chimiques et thérapeutiques.
- (64) Lebreton, É. (2014). Plantes à usage cutané chez l'enfant.
- (65) Cavanagh, H. M. A., & Wilkinson, J. M. (2002). Biological activities of lavender essential oil. *Phytotherapy Research*, 16(4), 301-308.
- (66) Zuzarte, M., Gonçalves, M. J., Cavaleiro, C., Cruz, M. T., Benzarti, A., Marongiu, B., ... & Salgueiro, L. (2013). Antifungal and anti-inflammatory potential of *Lavandula stoechas* and *Thymus herba-barona* essential oils. *Industrial Crops and Products*, 44, 97-103.
- (67) Chahboun, N., Esmail, A., Abed, H., Barrahi, M., Amiyare, R., Berrabeh, M., ... & Ouhssine, M. Evaluation de l'activité bactériostatique d'huile essentielle de la *Lavandula Officinalis* vis-à-vis des souches d'origine clinique résistantes aux antibiotiques (Evaluation of the bacteriostatic activity of the essential oil of *Lavandula Officinalis* towards of the original strains resistant to antibiotics clinic).
- (68) Kaloustian, J., Chevalier, J., Mikail, C., Martino, M., Abou, L., & Vergnes, M. F. (2008). Étude de six huiles essentielles: composition chimique et activité antibactérienne. *Phytothérapie*, 6(3), 160-164.
- (69) Elharas, K., Daagare, A., Mesfioui, A., & Ouhssine, M. (2013). Activité antibactérienne de l'huile essentielle des inflorescences de *Laurus nobilis* et *Lavandula angustifolia*. *Afrique Science*, 9(2), 134-141.
- (70) Giordani, R., & Kaloustian, J. (2006). Action anticandidosique des huiles essentielles: leur utilisation concomitante avec des médicaments antifongiques. *Phytothérapie*, 4(3), 121-124.
- (71) Hajhashemi, V., Ghannadi, A., & Sharif, B. (2003). Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. *Journal of ethnopharmacology*, 89(1), 67-71.
- (72) Sánchez-Vioque, R., Polissiou, M., Astraka, K., de los Mozos-Pascual, M., Tarantilis, P., Herraiz-Peñalver, D., & Santana-Méridas, O. (2013). Polyphenol composition and antioxidant and metal chelating activities of the solid residues from the essential oil industry. *Industrial Crops and Products*, 49, 150-159.
- (73) Imène, L. A. I. B. (2012). Etude des activités antioxydante et antifongique de l'huile essentielle des fleurs sèches de *Lavandula officinalis*: application aux moisissures des légumes secs. *Revue «Nature & Technologie*, 45.
- (74) Mohammedi, Z., & Atik, F. (2012). Pouvoir antifongique et antioxydant de l'huile essentielle de *Lavandula stoechas* L. *Revue «Nature & Technologie*». n, 35.
- (75) Couic-Marinier, F., Harnist, F., & Lobstein, A. (2014). En savoir plus sur l'huile

essentielle de Lavande officinale. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(535), 37-40.

⁽⁷⁶⁾ Chaumont, J. P., & Millet-Clerc, J. (2011). *Phyto-aromathérapie appliquée à la dermatologie*. Lavoisier.

⁽⁷⁷⁾ Martini, M. C. (2006). «Excipients» en cosmétologie.

⁽⁷⁸⁾ Site du laboratoire Prod'Hyg [En ligne]. [Consulté le 03/02/2016].

http://www.prodhyg.com/Images/Catalogues/catalogueprodhyg_2010.pdf

⁽⁷⁹⁾ ANSM : Bonnes pratiques de préparation. (2017) [En ligne]. [Consulté le 23/03/16].

URL : [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/3)

⁽⁸⁰⁾ Franchimont, C., Hermanns, J. F., & Pierard, G. (2011). Réactions cutanées a l'encre de tatouage. *Revue Médicale de Liège*, 66(7-8).

⁽⁸¹⁾ France, E. M. (2011). Les tatouages: histoire naturelle et histopathologie. In *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (Vol. 138, pp. 146-154).

⁽⁸²⁾ Grognard, C. (2006). Tatouage, piercing: décoration? Décorporation? Dénaturation du corps ou retour au primitif?. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 34(1), 41-43.

⁽⁸³⁾ Kluger, N. (2008). Tatouages permanents: état de l'Art en 2008. *Image Dermatol*, 1, 38-42.

⁽⁸⁴⁾ ANSM : Produits de tatouage (PT). (2017). [En ligne]. [Consulté le 23/03/2016].

URL : <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-de-tatouage>

⁽⁸⁵⁾ Neve, J., & Pincemail, J. (2008). Antioxydants alimentaires: vitamines, oligoéléments et non-nutriments. *Aliments fonctionnels*. Paris: Lavoisier, 203-41.

⁽⁸⁶⁾ Site du laboratoire Veal® [En ligne]. [Consulté le 06/03/17].

URL : http://www.veafrance.com/La_vitamine_E

⁽⁸⁷⁾ Faure, H., Fayol, V., Galabert, C., Grolier, P., Le Moel, G., Steghens, J. P., ... & Nabet, F. (1999, April). Les caroténoïdes: 1. Métabolisme et physiologie. In *Annales de biologie clinique* (Vol. 57, No. 2, pp. 169-83).

⁽⁸⁸⁾ Pincemail, J., Le Goff, C., Charlier, C., Gillion, P., Cheramy-Bien, J. P., Van Honacker, E., ... & Defraigne, J. O. (2009). Evaluation biologique du stress oxydant. Application en routine Clinique. *Nutr. Endocrinol*, 16-31.

⁽⁸⁹⁾ Cohen-Letessier, A. (2009, October). Actualités cosmétiques dans le vieillissement cutané. In *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* (Vol. 136, pp. S367-S371). Elsevier Masson.

- ⁽⁹⁰⁾ Bissett, D. L., Miyamoto, K., Sun, P., Li, J., & Berge, C. A. (2004). Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *International journal of cosmetic science*, *26*(5), 231-238.
- ⁽⁹¹⁾ Hakozaiki, T., Minwalla, L., Zhuang, J., Chhoa, M., Matsubara, A., Miyamoto, K., ... & Boissy, R. E. (2002). The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British Journal of Dermatology*, *147*(1), 20-31.
- ⁽⁹²⁾ Greatens, A., Hakozaiki, T., Koshoffer, A., Epstein, H., Schwemberger, S., Babcock, G., ... & Boissy, R. E. (2005). Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. *Experimental dermatology*, *14*(7), 498-508.
- ⁽⁹³⁾ Soma, Y., Kashima, M., Imaizumi, A., Takahama, H., Kawakami, T., & Mizoguchi, M. (2005). Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *International journal of dermatology*, *44*(3), 197-202.
- ⁽⁹⁴⁾ Lappas, M., & Permezel, M. (2011). The anti-inflammatory and antioxidative effects of nicotinamide, a vitamin B 3 derivative, are elicited by FoxO3 in human gestational tissues: implications for preterm birth. *The Journal of nutritional biochemistry*, *22*(12), 1195-1201.
- ⁽⁹⁵⁾ Manela-Azulay, M., & Bagatin, E. (2009). Cosmeceuticals vitamins. *Clinics in dermatology*, *27*(5), 469-474.
- ⁽⁹⁶⁾ Ebner, F., Heller, A., Rippke, F., & Tausch, I. (2002). Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *American journal of clinical dermatology*, *3*(6), 427-433.
- ⁽⁹⁷⁾ Draelos, Z. D. (2000). Therapeutic moisturizers. *Dermatologic clinics*, *18*(4), 597-607.
- ⁽⁹⁸⁾ Delphine, C. A. È. L., FLEURENTIN, M. J., & TOSSA, M. P. (2009). Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.), Ses utilisations thérapeutiques et alimentaires. *Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, université Henri Poincaré, Nancy*, 20.
- ⁽⁹⁹⁾ Site du laboratoire Etat pur® [En ligne]. [Consulté le 02/05/2016].
URL : https://www.etatpur.com/media/synthese_biblio/Fiche-Enoxolone.pdf
- ⁽¹⁰⁰⁾ Boisnic, S., Slama, L. B., Branchet-Gumila, M. C., Watts, M., & d'Arros, G. (2010). Effet anti-inflammatoire de l'énoxolone dans un modèle ex-vivo de muqueuse gingivale humaine. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, *111*(2), 69-73.
- ⁽¹⁰¹⁾ Kong, S. Z., Chen, H. M., Yu, X. T., Zhang, X., Feng, X. X., Kang, X. H., ... & Su, Z. R. (2015). The protective effect of 18β-Glycyrrhetic acid against UV irradiation induced photoaging in mice. *Experimental gerontology*, *61*, 147-155.
- ⁽¹⁰²⁾ Teelucksingh, S., Mackie, A. D. R., Burt, D., Edwards, C. R. W., McIntyre, M. A., & Brett, L. (1990). Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *The Lancet*, *335*(8697), 1060-1063.

- ⁽¹⁰³⁾ Loap, S. (2008). Curcuma (partie I). *Phytothérapie*, 6(1), 22-28.
- ⁽¹⁰⁴⁾ Sahebkar, A., Serban, M. C., Ursoniu, S., & Banach, M. (2015). Effect of curcuminoids on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods*, 18, 898-909.
- ⁽¹⁰⁵⁾ Savina, P., & Cillard, J. Le Curcuma, un agent naturel de lutte contre le vieillissement cutané.
- ⁽¹⁰⁶⁾ Kang, M. C., Kim, S. Y., Kim, Y. T., Kim, E. A., Lee, S. H., Ko, S. C., ... & Jang, H. S. (2014). In vitro and in vivo antioxidant activities of polysaccharide purified from aloe vera (*Aloe barbadensis*) gel. *Carbohydrate polymers*, 99, 365-371.
- ⁽¹⁰⁷⁾ West, D. P., & Zhu, Y. F. (2003). Evaluation of aloe vera gel gloves in the treatment of dry skin associated with occupational exposure. *American Journal of Infection Control*, 31(1), 40-42.
- ⁽¹⁰⁸⁾ Kang, M. C., Kim, S. Y., Kim, Y. T., Kim, E. A., Lee, S. H., Ko, S. C., ... & Jang, H. S. (2014). In vitro and in vivo antioxidant activities of polysaccharide purified from aloe vera (*Aloe barbadensis*) gel. *Carbohydrate polymers*, 99, 365-371.
- ⁽¹⁰⁹⁾ Reuter, J., Jocher, A., Stump, J., Grossjohann, B., Franke, G., & Schempp, C. M. (2008). Investigation of the anti-inflammatory potential of Aloe vera gel (97.5%) in the ultraviolet erythema test. *Skin pharmacology and physiology*, 21(2), 106-110.
- ⁽¹¹⁰⁾ Kerdudo, A. (2014). *Optimisation de la conservation des cosmétiques: impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation* (Doctoral dissertation, Nice).
- ⁽¹¹¹⁾ Carandang, E. V., & Director, F. E. Explications des effets bénéfiques sur la santé de l'huile vierge de noix de coco-source Emiliano V. Carandang.
- ⁽¹¹²⁾ Aroma-Zone, A. Z. fiches produits, ateliers, recettes [En Ligne] [Consulté le 31/01/16].
URL : <http://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-vegetale-coco-bio-aroma-zone>
- ⁽¹¹³⁾ Agero, A. L., & Verallo-Rowell, V. M. (2004). A randomized double-blind controlled trial comparing extra virgin coconut oil with mineral oil as a moisturizer for mild to moderate xerosis. *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug*, 15(3), 109-116.
- ⁽¹¹⁴⁾ Lardeau, L. (2011). *La cosmétique maison, nouvelle tendance entre écologie et loisir: le regard du pharmacien* (Doctoral dissertation).
- ⁽¹¹⁵⁾ Nevin, K. G., & Rajamohan, T. (2010). Effect of topical application of virgin coconut oil on skin components and antioxidant status during dermal wound healing in young rats. *Skin Pharmacology and Physiology*, 23(6), 290-297.

- ⁽¹¹⁶⁾ Ahmad, Z. (2010). The uses and properties of almond oil. *Complementary therapies in clinical practice*, 16(1), 10-12.
- ⁽¹¹⁷⁾ Sultana, Y., Kohli, K., Athar, M., Khar, R. K., & Aqil, M. (2007). Effect of pre-treatment of almond oil on ultraviolet B-induced cutaneous photoaging in mice. *Journal of cosmetic dermatology*, 6(1), 14-19.
- ⁽¹¹⁸⁾ Moukal, A. (2004). L'arganier, *Argania spinosa* L.(skeels), usage thérapeutique, cosmétique et alimentaire*. *Phytothérapie*, 2(5), 135-141.
- ⁽¹¹⁹⁾ Aroma-Zone, A. Z. Huile végétale d'Argan BIO. [En Ligne] [Consulté le 17/02/16].
URL : <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-vegetale-argan-bio-aroma-zone>
- ⁽¹²⁰⁾ Adlouni, A. (2010). L'huile d'argan, de la nutrition à la santé. *Phytothérapie*, 8(2), 89-97.
- ⁽¹²¹⁾ Monfalouti, H. E., Guillaume, D., Denhez, C., & Charrouf, Z. (2010). Therapeutic potential of argan oil: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(12), 1669-1675.
- ⁽¹²²⁾ Guillaume, D., & Charrouf, Z. (2011). Argan oil. *Alternative Medicine Review*, 16(3), 275-279.
- ⁽¹²³⁾ Lomenech, H. (2010). *L'olivier: intérêt dans les produits cosmétiques* (Doctoral dissertation).
- ⁽¹²⁴⁾ Evrard, J., Pagès-Xatart-Pares, X., Argenson, C., & Morin, O. (2007). Procédés d'obtention et compositions nutritionnelles des huiles de tournesol, olive et colza. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42, 13-23.
- ⁽¹²⁵⁾ Aroma-Zone, A. Z. Huile végétale d'Olive BIO. [En Ligne] [Consulté le 21/02/16].
URL : <http://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-vegetale-olive-bio-aroma-zone>
- ⁽¹²⁶⁾ Gigon, F., & Le Jeune, R. (2010). Huile d'olive, *Olea europaea* L. *Phytothérapie*, 8(2), 129-135.
- ⁽¹²⁷⁾ Perricone, N. V. (2002). *U.S. Patent No. 6,437,004*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- ⁽¹²⁸⁾ Kiechl-Kohlendorfer, U., Berger, C., & Inzinger, R. (2008). The effect of daily treatment with an olive oil/lanolin emollient on skin integrity in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatric dermatology*, 25(2), 174-178.
- ⁽¹²⁹⁾ D'Angelo, S., Ingrosso, D., Migliardi, V., Sorrentino, A., Donnarumma, G., Baroni, A., ... & Galletti, P. (2005). Hydroxytyrosol, a natural antioxidant from olive oil, prevents protein

damage induced by long-wave ultraviolet radiation in melanoma cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 38(7), 908-919.

⁽¹³⁰⁾ Rodrigues, F., Pimentel, F. B., & Oliveira, M. B. P. (2015). Olive by-products: Challenge application in cosmetic industry. *Industrial Crops and Products*, 70, 116-124.

⁽¹³¹⁾ Popovici, C., Saykova, I., & Tylkowski, B. (2010). Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH.

⁽¹³²⁾ Site de Sophim [En Ligne] [Consulté le 26/05/16].

URL : <http://www.sophim.com/fr/phytosqualan>

⁽¹³³⁾ Huang, Z. R., Lin, Y. K., & Fang, J. Y. (2009). Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: potential uses in cosmetic dermatology. *Molecules*, 14(1), 540-554.

⁽¹³⁴⁾ Pascal, D. (2008). *La noix de Macadamia et son huile: Macadamia integrifolia Maiden et Betche, Protéacées* (Doctoral dissertation).

⁽¹³⁵⁾ Aroma-Zone, A. Z. Huile de macadamia. [En Ligne] [Consulté le 28/04/17].

URL : <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-vegetale-macadamia-aroma-zone>

⁽¹³⁶⁾ Kaijser, A., Dutta, P., & Savage, G. (2000). Oxidative stability and lipid composition of macadamia nuts grown in New Zealand. *Food Chemistry*, 71(1), 67-70.

⁽¹³⁷⁾ Paquatte, O. (2009). Utilisation de beurres en cosmétique. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 16(4), 259-261.

⁽¹³⁸⁾ Lecomte, J. (2009). Les cires végétales: sources et applications. *OCL. Oléagineux Corps gras Lipides*, 16(4), 262-266.

⁽¹³⁹⁾ Rigal, M. L. (2012). *Miel et gelée royale: utilisations thérapeutiques dans le domaine cutané et applications en cosmétologie* (Doctoral dissertation).

⁽¹⁴⁰⁾ Aroma-Zone, A. Z. Cire d'abeille. [En Ligne] [Consulté le 22/04/16].

URL : <http://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/cire-abeille-blanche-aroma-zone>

⁽¹⁴¹⁾ Aroma-Zone, A. Z. Beurre végétal de Cacao brut BIO. [En Ligne] [Consulté le 22/04/16].

URL : <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/beurre-vegetal-cacao-bio-aroma-zone>

⁽¹⁴²⁾ Dubut, O. (2012). *Les beurres (karité (Butyrospermum parkii), cacao (Theobroma cacao), kokum (Garcinia indica) et illipé (Shorea stenoptera))* (Doctoral dissertation).

⁽¹⁴³⁾ Aroma-Zone, A. Z. Beurre végétal de Murumuru brut (sauvage). [En Ligne] [Consulté le 23/04/16].

URL : <http://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/beurre-vegetal-murumuru-sauvage-aroma-zone>

⁽¹⁴⁴⁾ Aroma-Zone, A. Z. Beurre végétal de Mangue. [En Ligne] [Consulté le 23/04/16].

URL : <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/beurre-vegetal-mangue-aroma-zone>

⁽¹⁴⁵⁾ Kapseu, C. (2009). Production, analyse et applications des huiles végétales en Afrique. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 16(4-5-6), 215-229.

⁽¹⁴⁶⁾ Amougou Marie, G. E. (2009). *Étude de l'effet hydratant du beurre de karité et de l'huile d'Ergan* (Doctoral dissertation).

⁽¹⁴⁷⁾ Aroma-Zone, A. Z. Beurre de Karité. [En Ligne] [Consulté le 25/04/16].

URL : <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/beurre-vegetal-cacao-blanc-bio-en-pastilles-aroma-zone>

⁽¹⁴⁸⁾ Thioune, O., Kouma, B., Diarra, M., Drap, A. B., & LO, I. (2003). Les propriétés d'excipient du beurre de karité comparées à celles de la vaseline et de la lanoline. *Journal de pharmacie de Belgique*, 58(3), 81-84.

⁽¹⁴⁹⁾ Site Huiles & sens. [En Ligne] [Consulté le 20/09/2016].

URL : <http://www.huiles-et-sens.com/fr/1333-caprylic-capric-triglycerides.html>

⁽¹⁵⁰⁾ Aroma-Zone, A. Z. Emollient Caprylis. [En Ligne] [Consulté le 25/09/2016].

URL : <http://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/emollient-caprylis-aroma-zone>

⁽¹⁵¹⁾ Site [En Ligne] [Consulté le 29/03/17].

<https://www.ulprospector.com/fr/eu/PersonalCare/search?incival=4294962625&sug=1&st=1>

⁽¹⁵²⁾ Site du laboratoire SEPPIC. [En Ligne] [Consulté le 23/04/17].

URL : <https://www.seppic.com/fr/lanol-99>

⁽¹⁵³⁾ Site de l'Observatoire des cosmétique. [En Ligne] [Consulté le 23/04/17].

URL : <http://www.observatoiredescosmetiques.com/ingredient-cosmetique/isononyl-isononanoate-1517>

⁽¹⁵⁴⁾ Site [En Ligne] [Consulté le 23/03/17].

URL : <https://www.ulprospector.com/fr/na/PersonalCare/Detail/75/109361/Cetiol-LC>

⁽¹⁵⁵⁾ Draelos, Z. D. (2000). Therapeutic moisturizers. *Dermatologic clinics*, 18(4), 597-607.

⁽¹⁵⁶⁾ Site de l'Observatoire des cosmétique. [En Ligne] [Consulté le 25/04/17].

URL : <http://www.observatoiredescosmetiques.com/ingredient-cosmetique/glycerin-377>

⁽¹⁵⁷⁾ Gougerot, A. (1995). Hydratation et produits hydratants. *Off. Pharm*, 23, 38-41.

⁽¹⁵⁸⁾ Site de l'Observatoire des cosmétique. [En Ligne] [Consulté le 26/04/17].

URL : <http://www.observatoiredescosmetiques.com/pro/actualite/lexique-cosmetique/peg-645>

- ⁽¹⁵⁹⁾ Site de l'Observatoire des cosmétique. [En Ligne] [Consulté le 26/04/17].
URL : <http://www.observatoiredescosmetiques.com/ingredient-cosmetique/sorbitol-735>
- ⁽¹⁶⁰⁾ Site de EPA. [En Ligne] [Consulté le 31/03/17].
URL : <http://www.polyols-eu.org/polyols>
- ⁽¹⁶¹⁾ Site de l'Observatoire des cosmétique. [En Ligne] [Consulté le 31/03/17].
URL : <http://www.observatoiredescosmetiques.com/ingredient-cosmetique/xylitol-805>
- ⁽¹⁶²⁾ Site de Cosmencebio. [En Ligne] [Consulté le 02/04/17].
URL : <http://cosmencebio.blogspot.fr/2014/10/les-emulsifiants-100-naturels-test-de.html>
- ⁽¹⁶³⁾ Aroma-Zone, A. Z. Esters de sucre. [En Ligne] [Consulté le 02/04/2017].
URL : <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/emulsifiant-ester-de-sucre-aroma-zone>
- ⁽¹⁶⁴⁾ Piccicuto, S., Blecker, C., Brohée, J. C., Mbampara, A., Lognay, G., Deroanne, C., ... & Marlier, M. (2001). Les esters de sucres: voies de synthèse et potentialités d'utilisation. *Biotechnologie, agronomie, société et environnement*, 5(4), 209-219.
- ⁽¹⁶⁵⁾ Site du laboratoire SEPPIC. [En Ligne] [Consulté le 20/09/16].
URL : <http://www.seppic.com/cosmetic/emulsifier/non-ionic/o/w/montanov/plant-origin-@/938/view-951-category.html?lang=en>
- ⁽¹⁶⁶⁾ PIERAT N. (2010). Préparation d'émulsion par inversion de phase induite par agitation (Doctoral dissertation).
- ⁽¹⁶⁷⁾ Lundov, M. D., Moesby, L., Zachariae, C., & Johansen, J. D. (2009). Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis*, 60(2), 70-78.
- ⁽¹⁶⁸⁾ Giménez-Arnau, E. (2015). À la recherche d'un conservateur idéal: la nature versus les molécules de synthèse? Le point de vue du chimiste. *Revue Francaise d'Allergologie*, 3(55), 210-211.
- ⁽¹⁶⁹⁾ Fernandez, X., Merck, F., & Kerdudo, A. (2012). Conservateurs pour cosmétiques—Généralités et conservateurs antimicrobiens. *Techniques de l'Ingénieur J*, 2284.
- ⁽¹⁷⁰⁾ Pochet, A. (2007, March). Actualités réglementaires relatives aux produits cosmétiques. In *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (Vol. 134, No. 3, pp. 46-54). Elsevier Masson.
- ⁽¹⁷¹⁾ Lardeau, L. (2011). *La cosmétique maison, nouvelle tendance entre écologie et loisir: le regard du pharmacien* (Doctoral dissertation).
- ⁽¹⁷²⁾ Friedrich, B. (2008). *Hygiène du nourrisson : les produits cosmétiques d'hygiène et leur évolution depuis les cinquante dernières années*. (Doctoral dissertation). [En Ligne] [Consulté

le 25/09/16].

URL :

[http://docnum.univ-](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2008_FRIEDRICH_BARBARA.pdf)

[lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2008_FRIEDRICH_BARBARA.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2008_FRIEDRICH_BARBARA.pdf)

⁽¹⁷³⁾ Site Pôle cosmétique. [En Ligne] [Consulté le 21/06/17].

URL : <http://www.pole-cosmetique.fr/reglementation-cosmetique/les-tests.html/#bloc-text>.

ANNEXES :

Annexe 1 : Schéma d'une coupe histologique de la peau.

URL : http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id_article=29&id_forum=163

Annexe 2 : Coupe de l'épiderme

URL : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>

Annexe 3 : Jonction épidermique

URL : <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/19935/ch02.html>

Annexe 4 : Schéma du derme

URL : <http://cultureinvitrodepeau-tpe.e-monsite.com/pages/i-caracteristiques-de-la-peau.html>

Annexe 5 : Schéma simplifié de l'épiderme

URL : <http://cultureinvitrodepeau-tpe.e-monsite.com/pages/i-caracteristiques-de-la-peau.html>

Annexe 6 : Schéma du follicule pilo-sébacé.

URL : <http://www.observatoiredescosmetiques.com/pro/actualite/lexique-cosmetique/sebum-362>

Annexe 7 : Formation d'un clou plaquettaire lors d'une lésion vasculaire.

URL : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article77>

Démarchez, M. (2014). La phase vasculaire de la cicatrisation cutanée.

Annexe 8 : « Spectre de différents pathologies touchant divers organes dans lesquelles le stress oxydant est impliqué. » (38)

Annexe 9 : Schéma d'une micelle

URL : <https://memim.com/micelle.html>

Annexe 10 : Le point de Krafft Chaghi, R. (2007). *Etude de la solubilisation des produits organiques à faible masse moléculaire dans un système micellaire* (Doctoral dissertation, Université Montpellier II-Sciences et Techniques du Languedoc).

Annexe 11 : schéma d'une émulsion.

URL : http://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/1-1.html

Annexe 12 : schéma d'un émulsionnant.

URL : http://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/1-1.html

Annexe 13 : Crémage et sédimentation

URL : http://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/1-3.html

Annexe 14 : Photographies d'anciens tubes d'ACETUMINE MERCIER®

Annexe 15, 16, 17 : Exemples de formules d'époque tirés du *Traité de pharmacie théorique et pratique* de Julien Joseph Virey.

Annexe 18 : Photographie de la lavande

URL : <https://www.huiles-essentielles-aromatherapie-directe.fr/huile-essentielle-lavande-vraie>

Annexe 19 : Photographie prise lors de la préparation d'ACETUMINE MERCIER®.

Annexe 20 : Photographie prise lors de la préparation d'ACETUMINE MERCIER®.

Annexe 21 : Photographie prise lors de la préparation d'ACETUMINE MERCIER®.

Annexe 22 : Photographie prise lors de la préparation d'ACETUMINE MERCIER®.

Annexe 23 : Compositions (non exhaustives) des encres de tatouage

Kluger, N. (2008). Tatouages permanents: état de l'Art en 2008. *Image Dermatol*, 1, 38-42.

Annexe 24 : Formule chimique du nicotinamide.

Annexe 25 : Formule chimique de l'énoxolone

URL : <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.9710.html>

Annexe 26 : Photographie d'un Aloe vera

URL : <https://www.mademoiselle-bio.com/conseils-beaute/wp-content/uploads/2012/07/aloe-vera.jpg>

Annexe 27 : Les structures chimiques du squalène (en haut) et du squalane (en bas).

Ciriminna, R., Pandarus, V., Béland, F., & Pagliaro, M. (2014). Catalytic Hydrogenation of Squalene to Squalane. *Organic Process Research & Development*, 18(9), 1110-1115.

Annexe 28 : Exemple de molécule de triglycéride Caprylique / Caprique

URL : <http://www.cosmetoscope.com/2017/03/capryliccapric-triglyceride/>

Annexe 29 : Le glycérol <https://fr.wikipedia.org/wiki/Glycérol>

Annexe 30 : Exemple d'esters de sucres synthétisés.

Piccicuto, S., Blecker, C., Brohée, J. C., Mbampara, A., Lognay, G., Deroanne, C., ... & Marlier, M. (2001). Les esters de sucres: voies de synthèse et potentialités d'utilisation. *Biotechnologie, agronomie, société et environnement*, 5(4), 209-219.

Annexe 31 : Liste non exhaustive des huiles essentielles utilisées en tant qu'agent de conservation

Fernandez, X., Merck, F., & Kerdudo, A. (2012). Conservateurs pour cosmétiques—Généralités et conservateurs antimicrobiens. *Techniques de l'Ingénieur J*, 228.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.