



UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2017-2018

THESES 2018 TOU3 2073

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

RACZ ALEXIA

Comment favoriser la pénétration des actifs cosmétiques : de la
formulation galénique à la cosmétique instrumentale

Date de soutenance 09 Octobre 2018

Directeur de thèse : PONTE Armelle

JURY

Président : GIROD-FULLANA Sophie

1er assesseur : PONTE Armelle

2nd assesseur : LEFÈVRE Lise

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018**

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JULLIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Serment de Galien

Je jure, en présence des 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; 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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier personnellement toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à cette thèse de leurs soutiens et leurs conseils. Je remercie également toutes les personnes ayant été présentes durant mes 6 années d'études de Pharmacie, à Toulouse, Paris ou ailleurs.

Je remercie tous les membres du jury d'avoir accepté de relire et de juger ce travail.

Je remercie tout particulièrement Mme Armelle PONTE, Responsable Cosmétique Instrumentale du Groupe Thalgo pour avoir accepté de diriger cette Thèse et pour m'avoir épaulée tout au long de sa réalisation malgré le travail supplémentaire que cela a pu demander. Merci pour ton implication sans faille dans ce projet, pour le temps que tu as su consacrer aux diverses relectures et corrections, et sur un plan plus personnel pour tous tes conseils, ton aide et ton soutien durant ces 7 mois.

Je remercie Mme Sophie GIROD-FULLANA, Professeur de Pharmacie Galénique à la faculté de Pharmacie de Toulouse, pour avoir accepté de présider et de faire partie du jury de cette thèse mais également pour tous ses conseils durant mes années d'études à la faculté de pharmacie de Toulouse.

Je tiens à remercier Mme Lise LEFÈVRE, Maître de conférence en Physiologie à la faculté de Pharmacie de Toulouse, pour avoir accepté de faire partie du jury.

Je tiens à remercier Mr Jean-Claude SIROP, Président Directeur Général du groupe Thalgo et Mr Bernard SIROP, Directeur Général de la société Thalgo pour avoir accepté la réalisation de ce projet de thèse. Je remercie également toutes les personnes de l'entreprise Thalgo qui ont participé de près ou de loin à cette thèse.

Je remercie tous mes professeurs des facultés de Pharmacie de Toulouse et du Master 2 « Formulation, Marketing et Réglementation des Produits Cosmétiques » de l'Université Paris Sud XI, pour l'aide qu'ils ont pu m'apporter au cours de mes recherches et durant ces 6 années d'études.

J'adresse également mes plus sincères remerciements à Mmes Isabelle ALGANS et Virginie FRANCOIS pour l'aide précieuse qu'elles ont pu m'apporter tout au long de ma scolarité à la faculté de Pharmacie de Toulouse.

Je remercie du fond du cœur mes parents qui m'ont toujours soutenue quelques soient mes choix et leurs implications. Je vous dois une très grande partie de mes réussites, Merci.

Je remercie également, mes frères et sœurs qui n'ont cessé d'entendre parler de cette thèse. Je vous passe officiellement le flambeau, à vous de jouer maintenant !

D'une manière plus générale, je remercie toute ma famille, merci pour votre soutien et vos conseils durant toutes ces années.

Je remercie également tous mes ami(e)s :

Ma parisienne préférée, Astrid, mon soutien quotidien même à plus de 800km. Merci d'être là tout simplement. A mes « Bonsoir Paris », nos journées, concerts, voyages passés ou à venir.

A mon Olivier pour son support quotidien, à toute heure du jour et de la nuit , toujours fidèle au poste, Merci. Et à quand le prochain ?

Mes pharmaciens et pharmaciennes toulousains : Doriane et Alexandra, merci pour ces 5 ans à vos côtés. Des exposés de 2nde année au temps passé sur les bancs de l'amphi, tous ces moments resteront mémorables. Merci.

A toute la bande, Marie, Marion, Mélanie A, Mélanie C, Alix, Orancie, Maryam et Adrien, ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.

Aux parisiens pure souche ou d'adoption de la promotion 2017-2018 du M2 de Cosmétologie de Chatenay-Malabry : même si je n'ai pas réussi à vous convertir à mon dialecte toulousain, merci pour ces quelques mois plutôt sportifs et ces beaux projets tous ensemble.

Sommaire

SERMENT DE GALIEN	4
REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
ABREVIATIONS	13
GLOSSAIRE	14
INTRODUCTION	15
I. LA PEAU ET L'ABSORPTION CUTANEE EN COSMETIQUE	18
I.1. LA PEAU	19
I.1.1. <i>Description des différentes couches de la peau</i>	19
I.1.1.1. L'épiderme	19
I.1.1.1.1. La couche basale	20
I.1.1.1.2. La couche épineuse	21
I.1.1.1.3. La couche granuleuse	21
I.1.1.1.4. La couche claire	21
I.1.1.1.5. La couche cornée	22
I.1.1.1.6. Le film cutané de surface	22
I.1.1.1.7. La flore cutanée	23
I.1.1.2. La jonction dermo-épidermique	23
I.1.1.3. Le derme	24
I.1.1.4. L'hypoderme	25
I.1.2. <i>Les annexes cutanées</i>	25
I.1.2.1. Les glandes sudoripares	25
I.1.2.2. Les glandes sébacées	26
I.1.3. <i>La vascularisation et l'innervation cutanée</i>	27
I.1.3.1. La vascularisation	27
I.1.3.2. L'innervation cutanée	28
I.1.4. <i>Fonctions cutanées</i>	28
I.1.4.1. Fonction barrière	28
I.1.4.2. Fonctions métaboliques	29
I.1.4.3. Fonctions sensorielles	29
I.1.4.4. Fonction de thermorégulation	29
I.1.4.5. Fonctions socioculturelles	29
I.1.4.6. Fonctions immunitaires	30
I.2. L'ABSORPTION CUTANEE	30
I.2.1. <i>Principales voies de pénétration cutanée</i>	31
I.2.1.1. Passage par la couche cornée	31
I.2.1.1.1. La voie trans-cellulaire	31
I.2.1.1.2. La voie inter-cellulaire	32
I.2.1.2. Passage par les annexes cutanées	32
I.2.2. <i>Cinétique de l'absorption cutanée</i>	32
I.2.3. <i>Facteurs physiologiques modulant l'absorption</i>	34
I.2.3.1. Variabilité anatomique	34
I.2.3.2. Variabilité liée à l'âge	35

I.2.3.3.	Intégrité de la peau	35
I.2.3.4.	Hydratation.....	36
I.2.3.5.	Température cutanée.....	36
I.2.3.6.	Modalités d'application.....	36
I.2.4.	<i>Méthodes d'analyse de la pénétration cutanée</i>	36
I.2.4.1.	Méthodes in-vitro.....	37
I.2.4.1.1.	Méthode de la cellule de diffusion.....	37
I.2.4.1.2.	Méthode de la microdialyse ex-vivo	37
I.2.4.1.3.	Les modèles de peau.....	38
I.2.4.2.	Méthodes in-vivo.....	38
I.3.	L'ABSORPTION EN COSMETIQUE	39
I.3.1.	<i>Législation</i>	39
I.3.2.	<i>Intérêt de l'absorption d'actifs cosmétiques</i>	40
I.3.2.1.	Exemple 1 : Les produits amincissants	41
I.3.2.2.	Exemple 2 : les produits anti-rides	42
II.	MODULATION DE L'ABSORPTION DES ACTIFS COSMETIQUES PAR DES MOYENS PHYSICO-CHIMIQUES ET GALENIQUES	43
II.1.	INFLUENCE DES PROPRIETES DE L'ACTIF	44
II.1.1.	<i>Caractéristiques physico-chimiques</i>	44
II.1.2.	<i>Concentration</i>	45
II.1.3.	<i>« Pro-drogues »</i>	46
II.2.	INFLUENCE DE LA FORME GALENIQUE.....	47
II.2.1.	<i>Nature du véhicule</i>	47
II.2.2.	<i>Type de forme galénique</i>	49
II.2.2.1.	Émulsions.....	49
II.2.2.1.1.	Microémulsions.....	49
II.2.2.1.2.	Nanoémulsions.....	50
II.2.2.1.3.	Émulsions multiples.....	51
II.2.2.1.4.	Émulsions de Pickering.....	52
II.2.2.2.	Pommade	54
II.2.2.3.	Gel	54
II.2.2.4.	Solutions, huiles.....	54
II.2.2.5.	Patchs et masques.....	55
II.2.3.	<i>Vectorisation</i>	55
II.2.3.1.	Vecteurs de 1 ^{ère} génération : Microsphères, Microcapsules.....	55
II.2.3.2.	Vecteurs de 2 ^{nde} génération	56
II.2.3.2.1.	Liposomes.....	56
II.2.3.2.2.	Nanoparticules lipidiques.....	59
II.2.3.3.	Vésicules et matrices à base de silicones	62
II.3.	ADJUVANTS, PROMOTEURS D'ABSORPTION	62
II.3.1.	<i>Tensioactifs</i>	63
II.3.2.	<i>Solvants</i>	65
II.3.3.	<i>Exemple de classes d'ingrédients utilisées pour favoriser la pénétration cutanée</i>	65
II.3.3.1.	Alcools, Glycols	65
II.3.3.2.	Huiles essentielles et Terpènes	66
II.3.3.3.	Azone.....	67
II.3.3.4.	Iminosulfuranés	67
II.3.3.5.	Oxazolidinones	68
II.3.3.6.	Pyrrolidones.....	68
II.3.3.7.	Sulfoxides.....	68
II.3.3.8.	Phospholipides	69
II.3.3.9.	Acides gras.....	69

III. MODULATION DE L'ABSORPTION DES ACTIFS COSMETIQUES PAR DES MOYENS PHYSIQUES : LA COSMETIQUE INSTRUMENTALE	72
III.1. LA COSMETIQUE INSTRUMENTALE.....	73
III.1.1. <i>Présentation de la cosmétique instrumentale</i>	73
III.1.2. <i>Principales classifications des appareils de cosmétique instrumentale</i>	74
III.1.2.1. Finalité médicale.....	74
III.1.2.2. Finalité esthétique.....	75
III.1.2.2.1. Utilisation professionnelle	76
III.1.2.2.1.1. Appareils de diagnostic.....	76
III.1.2.2.1.2. Appareils de soins	77
III.1.2.2.2. Utilisation à des fins personnelles.....	78
III.1.3. <i>Principales technologies et applications</i>	79
III.1.4. <i>Réglementation</i>	80
III.2. METHODES PHYSIQUES AUGMENTANT LA PENETRATION CUTANEE	82
III.2.1. <i>Microdermabrasion</i>	82
III.2.1.1. Principe physique	82
III.2.1.2. Mécanisme d'action	83
III.2.1.3. Influence sur la pénétration cutanée d'actifs	84
III.2.1.4. Exemple d'appareils	85
III.2.1.5. Intérêt de la microdermabrasion pour la pénétration d'actifs.....	85
III.2.2. <i>Microneedling</i>	86
III.2.2.1. Principe physique	86
III.2.2.2. Mécanisme d'action	88
III.2.2.3. Influence sur la pénétration cutanée	88
III.2.2.4. Exemples d'appareils.....	90
III.2.2.5. Intérêt des microneedles pour la pénétration d'actifs.....	91
III.2.3. <i>Injection sans aiguilles</i>	91
III.2.3.1. Barophorèse	92
III.2.3.1.1. Principe physique	92
III.2.3.1.2. Mécanisme d'action.....	92
III.2.3.1.3. Influence sur la pénétration	92
III.2.3.1.4. Exemple d'appareils	93
III.2.3.1.5. Intérêt de la barophorèse pour la pénétration d'actifs	94
III.2.3.2. Crossject	94
III.2.3.2.1. Principe physique	94
III.2.3.2.2. Mécanisme d'action.....	94
III.2.3.2.3. Influence sur la pénétration des actifs.....	95
III.2.3.2.4. Exemples d'appareils	95
III.2.3.2.5. Intérêt des dispositifs d'injection sans aiguilles pré-remplis pour la pénétration d'actifs.....	96
III.2.3.3. Carboxythérapie	96
III.2.3.3.1. Principe physique	96
III.2.3.3.2. Mécanisme d'action.....	96
III.2.3.3.3. Influence sur la pénétration.....	97
III.2.3.3.4. Exemple d'appareil.....	97
III.2.3.3.5. Intérêt de la carboxythérapie pour la pénétration d'actifs.....	97
III.2.4. <i>Cryophorèse</i>	97
III.2.4.1. Principe physique	97
III.2.4.2. Mécanisme d'action	97
III.2.4.3. Influence de la cryophorèse sur la pénétration d'actifs	98
III.2.4.4. Exemple d'appareils	98
III.2.4.5. Intérêt de la cryophorèse pour la pénétration des actifs	98
III.2.5. <i>Application de courants électriques</i>	99
III.2.5.1. Iontophorèse	99

III.2.5.1.1.	Principe physique	99
III.2.5.1.2.	Mécanisme d'action	99
III.2.5.1.3.	Influence de la iontophorèse sur la pénétration d'actifs	100
III.2.5.1.4.	Exemples d'appareils	101
III.2.5.1.5.	Intérêt de la iontophorèse pour la pénétration d'actifs	102
III.2.5.2.	Électroporation.....	102
III.2.5.2.1.	Principe physique	102
III.2.5.2.2.	Mécanisme d'action.....	103
III.2.5.2.3.	Influence de l'électroporation sur la pénétration des actifs.....	104
III.2.5.2.4.	Exemple d'appareils.....	104
III.2.5.2.5.	Intérêt de l'électroporation pour la pénétration d'actifs.....	105
III.2.5.3.	Comparaison des 2 technologies.....	105
III.2.6.	Radiofréquence.....	106
III.2.6.1.	Principe physique	106
III.2.6.2.	Mécanisme d'action	107
III.2.6.3.	Influence de la radiofréquence sur la pénétration d'actifs	109
III.2.6.4.	Exemple d'appareils	110
III.2.6.5.	Intérêt de la radiofréquence pour la pénétration d'actifs.....	110
III.2.7.	Ultrasons.....	110
III.2.7.1.	Principe physique	110
III.2.7.2.	Mécanismes d'action.....	111
III.2.7.3.	Influence des ultrasons sur la pénétration cutanée d'actifs.....	113
III.2.7.4.	Exemples d'appareils.....	114
III.2.7.5.	Intérêt des ultrasons.....	114
III.2.8.	Laser.....	114
III.2.8.1.	Principe physique	114
III.2.8.2.	Mécanisme d'action	115
III.2.8.3.	Influence du laser sur la pénétration d'actifs	115
III.2.8.4.	Exemple d'appareils	116
III.2.8.5.	Intérêt du laser pour la pénétration d'actifs	116
IV.	DISCUSSION.....	118
IV.1.	SYNTHESE COMPARATIVE DES DIFFERENTES TECHNOLOGIES	119
IV.2.	ASSOCIATION DES DIFFERENTES METHODES	122
IV.2.1.	<i>Association de 2 méthodes physiques.....</i>	<i>122</i>
IV.2.2.	<i>Association de méthodes chimiques et physiques</i>	<i>126</i>
IV.2.2.1.	Iontophorèse et promoteurs d'absorption	127
IV.2.2.2.	Électroporation et promoteurs d'absorption	129
IV.2.2.3.	Ultrasons et promoteurs d'absorption	129
IV.3.	EXEMPLES ISSUS DU MARCHÉ	131
	CONCLUSION	134
	BIBLIOGRAPHIE.....	137
	ANNEXES	149
	ANNEXE 1 : SOLUBILITES DES PRINCIPAUX ACTIFS RETROUVES EN COSMETIQUE	150
	ANNEXE 2 : PRESENTATION DES DIFFERENTES TECHNOLOGIES UTILISEES EN COSMETIQUE INSTRUMENTALE	151
	ANNEXE 3 : ÉTUDE DE MARCHÉ DES SOINS VISAGE PROPOSES PAR LES MARQUES ESTHETIQUE PROFESSIONNELLES	153

Liste des figures

FIGURE 1 : LES DIFFERENTES COUCHES DE LA PEAU (3).....	19
FIGURE 2 : ORGANISATION DE LA COUCHE EPINEUSE DE L'EPIDERME (9)	21
FIGURE 3 : STRUCTURE DE LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE (13)	24
FIGURE 4 : FOLLICULE PILO-SEBACE (15).....	26
FIGURE 5 : RESEAUX DE VASCULARISATION CUTANEE (9)	27
FIGURE 6 : VOIES DE PENETRATION A TRAVERS LA COUCHE CORNEE (23)	31
FIGURE 7 : QUANTITE ABSORBEE EN FONCTION DU TEMPS, MODELISATION DE LA LOI DE FICK (22).....	33
FIGURE 8 : CELLULE DE FRANZ (24)	37
FIGURE 9 : SONDE DE MICRODIALYSE (24).....	38
FIGURE 10 : PENETRATION DE LA CAFEINE DE 3 FORMULATIONS COMMERCIALES A TRAVERS L'EPIDERME HUMAIN (35).....	41
FIGURE 11 : EFFET DE LA NATURE DU VEHICULE SUR L'ABSORPTION DE LA CAFEINE IN VITRO (40)	48
FIGURE 12 : DIFFERENTS TYPES D'EMULSION (45).....	51
FIGURE 13 : TAUX DE DIFFUSION DE LA CAFEINE A TRAVERS UNE PEAU HUMAINE EN FONCTION DU TYPE D'EMULSION UTILISE (46)	52
FIGURE 14 : PROFIL DE PENETRATION DE LA CAFEINE SELON LE TYPE D'EMULSION UTILISE (47)	53
FIGURE 15 : STRUCTURE D'UN LIPOSOME (50)	56
FIGURE 16 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTS TYPES DE LIPOSOMES (52).....	57
FIGURE 17 : PENETRATION CUTANEE DU RETINOL ENCAPSULE DANS DIFFERENTES FORMES GALENIQUES (53)58	
FIGURE 18 : PRINCIPAUX TYPES DE NANOPARTICULES (58).....	59
FIGURE 19 : COMPARAISON DE LA PENETRATION DE L'ASCORBYL PALMITATE EN FONCTION DE LA FORMULATION UTILISEE (56)	60
FIGURE 20 : PRINCIPAUX MECANISMES DE PENETRATION CUTANE DES ACTIFS CONTENUS DANS LES NLCS (59)	61
FIGURE 21 : PRINCIPAUX MODES D'ACTION DES PROMOTEURS D'ABSORPTION SUR LES LIPIDES INTERCELLULAIRES (60)	63
FIGURE 22: REPARTITION DU MARCHE DE LA MEDECINE ESTHETIQUE PAR TYPE DE PRODUITS (74).....	75
FIGURE 23 : PRINCIPE DE LA MICRODERMABRASION A CRISTAUX (106).....	84
FIGURE 24 : PRINCIPE DE LA MICRODERMABRASION A DIAMANT (106).....	84
FIGURE 25 : TETE D'UN APPAREIL DE MICRODERMABRASION A CRISTAUX (THALGOSKIN EXPERT - THALGO) (86)	84
FIGURE 26 : TETE D'UN APPAREIL DE MICRODERMABRASION A DIAMANT (DR.SKIN - EUNSUNG) (110).....	84
FIGURE 27 : TETES D'UN APPAREIL D'HYDRADERMABRASION (OCTOLINE 2 - EUNSUNG) (111)	84
FIGURE 28 : PERSONAL MICRODERM – PMD (113).....	85
FIGURE 29 : PRINCIPALES TECHNIQUES PERMETTANT LA PENETRATION D'ACTIFS A L'AIDE DE MICRONEEDLES.(98)	88
FIGURE 30 : PROFONDEUR DE PENETRATION DES MICRONEEDLES DANS LA PEAU EN FONCTION DE LEUR LONGUEUR (MM) (115)	89
FIGURE 31 : ANALYSE DE LA PENETRATION CUTANEE D'ADENOSINE A TRAVERS UNE PEAU PORCINE AVEC ET SANS L'UTILISATION DE MICRONEEDLES EN PVP (117)	90
FIGURE 32 : DERMAROLLER – PHOENIX (118).....	90
FIGURE 33 : DERMAPEN (119).....	90
FIGURE 34 : PATCH A MICRONEEDLES (120).....	91
FIGURE 35 : JETPEEL (126).....	93
FIGURE 36 : MESOJET CLASSIC (127)	93
FIGURE 37 : SCHEMA DU DISPOSITIF ZENEO – CROSSJECT (130)	94
FIGURE 38 : ZENEO – CROSSJECT (133)	95

FIGURE 39 : COOLIFTING (134).....	97
FIGURE 40 : CRYODERMIE - OSÉ GROUP (136).....	98
FIGURE 41 : CRYOLIFT III -FILORGA (83)	98
FIGURE 42 : MECANISME D'ACTION DE LA IONTOPHORESE (137).....	100
FIGURE 43 : OCTOLINE 2 – EUNSUNG (138).....	101
FIGURE 44 : E-FINGER – AAMS (140).....	101
FIGURE 45 : ACTIV'FEEL – FEELIGOLD (141)	101
FIGURE 46 : VISUEL DU PACKAGING INTEGRANT LA IONTOPHORESE – FEELIGOLD (142).....	101
FIGURE 47 : PROFONDEUR DE PENETRATION DES ACTIFS LORS DE L'UTILISATION DE IONTOPHORESE, MESOTHERAPIE ET ELECTROPORATION (146).....	103
FIGURE 48 : ÉLECTROLIFT – DERMOTECHNOLOGY (148)	104
FIGURE 49 : DR SKIN – EUNSUNG (110)	104
FIGURE 50: UPSKIN – CELESTETIC (154)	110
FIGURE 51 : DERMOPRO (155)	110
FIGURE 52 : QUANTITE DE D-PANTHENOL DANS LE MILIEU RECEPTEUR AVEC OU SANS APPLICATION D'ULTRASONS (159)	113
FIGURE 53 : DUOLIFT SEQUENTIAL - ADVANCE BEAUTY (161).....	114
FIGURE 54 : COMPARAISON DU FLUX D'HEPARINE APRES APPLICATION D'ULTRASONS, IONTOPHORESE OU L'ASSOCIATION DES 2 TECHNOLOGIES (167)	123
FIGURE 55 : FLUX DE PENETRATION CUTANEE DU SODIUM NONIVAMIDE ACETATE SELON LA TECHNIQUE DE PENETRATION UTILISEE (169)	125
FIGURE 56 : QUANTITE DE METOPROLOL TARTRATE EN FONCTION DE LA METHODE DE PENETRATION UTILISEE (173).....	128
FIGURE 57 : AUGMENTATION DE LA CONDUCTIVITE CUTANEE APRES APPLICATION D'ULTRASONS ET DE DIFFERENTS TENSIOACTIFS (175).....	130

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : PRINCIPALES FAMILLES DE TENSIOACTIFS (61).....	64
TABLEAU 2 : COMPARATIF D'APPAREILS DE DIAGNOSTIC CUTANE	76
TABLEAU 3 : APPAREILS A USAGE PROFESSIONNELS	78
TABLEAU 4 : HOME DEVICES	79
TABLEAU 5 : COMPARATIF DES 2 TYPES DE MICRODERMABRASION (106,107)	83
TABLEAU 6 : COMPARAISON DE L'ELECTROPORATION ET DE LA IONTOPHORESE.....	106
TABLEAU 7 : COMPARATIF DES DIFFERENTS MODE DE DELIVRANCE DE LA RADIOFREQUENCE (150).....	107
TABLEAU 8 : SYNTHESE COMPARATIVE DES DIFFERENTES TECHNOLOGIES DE COSMETIQUE INSTRUMENTALE	120
TABLEAU 9 : LISTE ET ANALYSE INCI DU CORRECTEUR ANTI-RIDES I-FEEL	132
TABLEAU 10 : SOLUBILITES ET TAILLES DES PRINCIPAUX ACTIFS UTILISES EN COSMETIQUE (28)	150
TABLEAU 11 : PRINCIPALES TECHNOLOGIES DE COSMETIQUE INSTRUMENTALE.....	151
TABLEAU 12 : ÉTUDE DE MARCHE DES PRINCIPALES MARQUES COSMETIQUES PROPOSANT DES EQUIPEMENTS DE COSMETIQUE INSTRUMENTALE	153

Abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CMC : Carboxyméthylcellulose

CPNP : Cosmetic products notification portal (Portail de notification électronique des produits cosmétiques)

CSP : Code de la santé publique

DM : Dispositifs médicaux

FDA : Food and Drug Administration (Autorité de régulation Américaine)

HAS : Haute Autorité de Santé

HIFU : High intensity focalised Ultrasounds (Ultrasons focalisés de haute intensité)

HPLC : High pressure liquid chromatography (Chromatographie liquide haute performance)

INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (Nomenclature international des ingrédients cosmétiques)

IPL : Intense pulsed light (Lumière pulsée intense)

IR : Infrarouge

JDE : Jonction dermo-épidermique

LED : Light-emitting diode (Diode électroluminescente)

LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone (Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires)

LLLT : Low Level Laser Therapy (Laser froid)

NMF : Natural Moisturizing factors (Facteurs naturels d'hydratation cutanée)

OTC : Over the counter (médicaments vendus sans ordonnance aux États Unis)

PEG : Polyéthylène Glycol

PIE : Perte insensible en eau

PVA : Polyvinylacrylate

PVP : Polyvinylpyrrolidone

UV : Ultraviolets

Glossaire

Actifs : Par opposition aux excipients qui ne présentent pas d'activité pharmacologique propre, un actif est la molécule chimique responsable de l'activité thérapeutique. En cosmétique, un actif désigne la molécule chimique responsable de l'activité du produit (par exemple la molécule qui permet l'action anti-rides ou hydratante).

Bioéquivalence : Deux molécules sont dites bioéquivalentes si lorsqu'elles sont appliquées à une même concentration elles engendrent les mêmes effets.

Cosmécétique : Un produit cosmécétique est un produit cosmétique plus dosé en actif qu'un produit cosmétique.

Cosmétique instrumentale : Les appareils de cosmétique instrumentale sont des appareils dérivés des dispositifs médicaux utilisant diverses technologies (telles que les ultrasons, la radiofréquence, les microcourants) qui permettent de réaliser des soins esthétiques visage et corps.

Formulation galénique : La formulation galénique est l'ensemble des méthodes de fabrication et de mélange de substances (actifs, excipients) qui permettent l'obtention d'un produit final.

Invasive : Est dit d'une technique qui nécessite l'effraction des barrières biologiques.

Pénétration : La pénétration correspond au passage de substances à travers une structure particulière.

Produit cosmétique : On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment 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. (Article L5131-1 du code de la santé publique)

Système eutectique : Mélange de composés dont le point de fusion final est plus bas que les points de fusion des composés pris séparément.

Introduction

Depuis l'antiquité, les produits cosmétiques sont utilisés dans l'optique d'embellir le corps. Issu du grec κοσμητικός (kosméticos) signifiant « qui concerne le soin de la parure », les produits cosmétiques sont aujourd'hui définis au sein de l'article Article L5131-1 du code de la santé publique comme : « Substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment 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. » (1)

Cette définition sous-entend que les produits cosmétiques doivent avoir une action de surface, mais ne donne aucune information sur le devenir des produits une fois appliqués.

Depuis quelques années, le secteur de la beauté évolue. Les consommateurs sont à la recherche de soins sûrs, efficaces et innovants.

La classification des produits cosmétiques est très vaste et comprend une large gamme de produits. Parmi ceux-ci, sont notamment retrouvés des produits minceur et anti-âge. Ces produits contiennent des actifs qui, pour pouvoir exercer leurs actions doivent atteindre leur cible au sein des différentes couches de la peau. Les fabricants de tels produits sont donc amenés à étudier et à favoriser un passage transcutané contrôlé de ces actifs afin de pouvoir garantir l'efficacité et l'innocuité de leurs produits.

L'un des rôles principaux de la peau est son rôle de barrière semi-perméable. Par le biais de la couche cornée, elle empêche la pénétration d'un certain nombre de composés notamment des composés hydrophiles. Cependant, la pénétration de tels actifs peut parfois s'avérer nécessaire que ce soit pour des applications pharmaceutiques ou cosmétiques.

Cette barrière doit donc être contournée afin de favoriser la pénétration des actifs et garantir l'efficacité des produits les contenant.

Depuis une dizaine d'années, un nouveau secteur cosmétique fait son apparition sur le marché : la cosmétique instrumentale. Dérivés des appareils médicaux, les appareils de cosmétique instrumentale peuvent avoir des applications variées notamment en anti-âge ou minceur. Ces équipements utilisent des technologies de pointe telles que la radiofréquence, les ultrasons ou la lumineothérapie. Ils sont majoritairement retrouvés au sein des instituts de beauté où ils peuvent être utilisés au cours de protocoles de soins. Certaines des technologies utilisées ont la capacité de favoriser la pénétration des actifs contenus dans les produits cosmétiques.

Deux grands types de méthodes sont donc disponibles pour moduler la pénétration cutanée des actifs :

- Des méthodes chimiques impliquant les propriétés intrinsèques de l'actif et la formulation du produit
- Des méthodes physiques faisant intervenir des appareils de cosmétique instrumentale

Préalablement à l'étude de ces 2 types de méthodes, nous analyserons la structure de la peau afin de mieux comprendre son rôle de barrière semi-perméable et les différentes modalités du passage cutané. L'étude des voies de passage physiologiques et des facteurs influençant l'absorption est un prérequis indispensable pour tout laboratoire cosmétique souhaitant trouver la meilleure méthode pour faire pénétrer ses produits à travers la couche cornée.

Les parties 2 et 3 seront consacrées à l'étude des 2 types de méthodes permettant la modulation de la pénétration des actifs cosmétiques. Il est important de garder à l'esprit que nous ne possédons pas le même recul sur les méthodes chimiques et physiques et sur leur utilisation en cosmétique (de nombreuses études étant réalisées dans le domaine médical).

Nous verrons dans une 2nde partie les méthodes chimiques permettant d'augmenter la pénétration des actifs cosmétiques. Ces méthodes sont liées à la structure de l'actif et à la composition galénique du produit.

Dans une 3^{ème} partie, nous étudierons les méthodes physiques permettant d'augmenter cette pénétration. Ces méthodes physiques sont utilisées au sein des appareils de cosmétique instrumentale qui peuvent être utilisés par des professionnels : médecins ou esthéticiennes (centres de beauté) ou par des particuliers (Home devices). La cosmétique instrumentale constitue un secteur en plein développement et un vecteur de différenciation pour les marques cosmétiques. Une étude particulière des technologies retrouvées au sein de ces appareils et de leurs implications dans la pénétration cutanée des actifs cosmétiques sera faite dans cette 3^{ème} partie.

Enfin, dans la dernière partie de cette thèse, nous effectuerons une analyse des données recueillies dans les 2 parties précédentes pour mettre en évidence les méthodes les plus pertinentes pour faire pénétrer des actifs cosmétiques ainsi que la pertinence d'association des différentes méthodes chimiques et physiques.

I. La peau et l'absorption cutanée en cosmétique

1.1. La peau

La peau est l'organe le plus lourd et le plus étendu du corps, elle représente environ 2m² chez un adulte soit 10% de son poids. Son épaisseur varie selon les régions du corps et les contraintes qui lui sont imposées. (2)

1.1.1. Description des différentes couches de la peau

La peau est constituée de 3 couches qui peuvent être regroupées en 2 tissus. Le premier, le tissu cutané est lui-même composé de 2 tissus : l'épiderme en surface et le derme plus en profondeur. Le second, le tissu sous-cutané est constitué de l'hypoderme, c'est la partie la plus profonde de la peau.

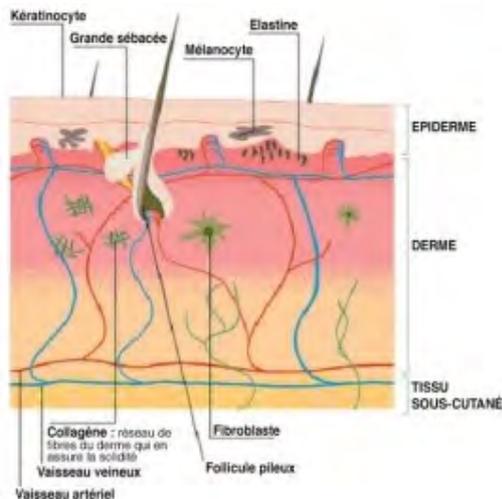


Figure 1 : Les différentes couches de la peau (3)

A ces 2 tissus sont associés des annexes cutanées telles que les glandes sudoripares et sébacées et les follicules pilo-sébacés. La peau est un tissu vascularisé et innervé.

1.1.1.1. L'épiderme

L'épiderme est un épithélium pavimenteux kératinisé. (4)

Son épaisseur varie en fonction des régions du corps. Elle est la plus fine au niveau des paupières (0,05mm) et la plus épaisse au niveau des paumes des mains et des pieds (jusqu'à 1,6mm). (5)

L'épiderme est constitué de 5 couches successives, décrites dans la figure ci-dessous, superposées les unes sur les autres. De la plus interne à la plus externe sont retrouvées :

- La couche basale ou *stratum germinatum*
- La couche épineuse ou *stratum spinosum*
- La couche granuleuse ou *stratum granulosum*

- La couche claire ou *stratum lucidum*
- La couche cornée ou *stratum corneum*

L'épaisseur des couches est variable selon l'âge et la région du corps.

L'épiderme à un rôle essentiel de barrière semi-perméable. La conservation de son intégrité est aujourd'hui un point clé en cosmétique. (6)

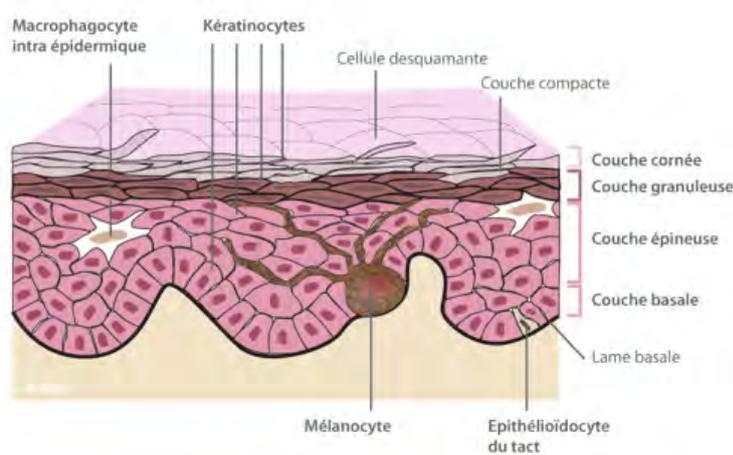


Figure 2 : Les couches de l'épiderme (4)

1.1.1.1.1. La couche basale

La couche basale repose sur le derme, elle est composée d'une seule assise de cellules cubiques, les kératinocytes. Ces kératinocytes sont indifférenciés et présentent une importante activité mitotique, 10% des cellules se divisent chaque jour. Une fois divisées, ces cellules vont migrer vers les couches supérieures de l'épiderme. Durant leur migration et leur division, elles vont perdre leur noyau pour donner des cornéocytes, principales cellules de la couche cornée. La division d'un kératinocyte donne 2 cellules filles, une reste dans la couche basale, l'autre passe dans la couche supérieure et va petit à petit se différencier. (7,8)

C'est un renouvellement cellulaire permanent, quand un cornéocyte desquame au niveau de la couche cornée, une cellule souche se divise pour donner un nouveau kératinocyte.

Il y a également une synthèse de tonofilaments (filaments intermédiaires de cytokératine) qui vont s'organiser autour du noyau pour former le squelette interne du kératinocyte. Ces tonofilaments sont reliés aux desmosomes qui permettent d'assurer la cohésion inter-kératinocytes. (9)

La couche basale est ancrée dans le derme grâce à des hémidesmosomes qui la relient à la jonction dermo-épidermique (JDE). Sont présentes également d'autres types de jonctions : serrées, adhérentes et communicantes.

1.1.1.1.2. La couche épineuse

La seconde couche est la couche épineuse. Le nombre d'assises de cellules varie selon les régions du corps, il est compris entre 5 et 10. Elle est nommée ainsi du fait de son aspect épineux visible au microscope. Cet aspect est dû à la présence d'un plus grand nombre de tonofilaments. Les kératinocytes commencent leur différenciation et vont changer de morphologie, ils deviennent polygonaux. Il y a une rétractation du cytoplasme, leur noyau s'arrondit et leur cytoplasme fonce. La couche épineuse est également celle qui contient le plus de desmosomes inter-kératinocytes. (5)

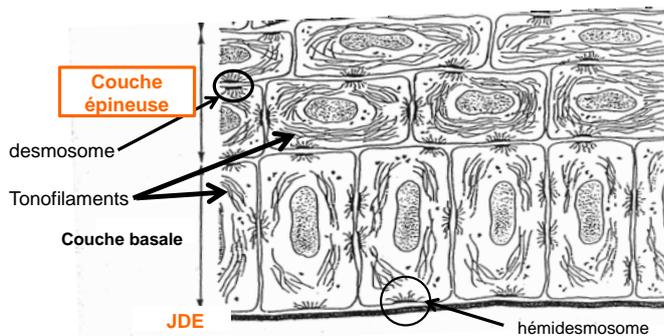


Figure 2 : Organisation de la couche épineuse de l'épiderme (9)

1.1.1.1.3. La couche granuleuse

La couche suivante est la couche granuleuse. Elle est appelée ainsi à cause de la présence de granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes. Elle contient 2 à 4 couches de kératinocytes qui sont en transition. Ces kératinocytes vont avoir un cytoplasme et un noyau plus aplati. (10)

Les granulations basophiles contenues dans le cytoplasme des kératinocytes sont de 2 types :

- les granules de kératohyaline qui sont spécialisés dans la synthèse de protéines (profilaggrine, loricine, involucrine). La profilaggrine va avoir un rôle important lors de la formation des NMF (facteurs naturels d'hydratation). (9)
- les kératinosomes ou corps d'Odland qui interviennent dans la synthèse de lipides (notamment des céramides et des sphingolipides). (9)

1.1.1.1.4. La couche claire

Au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, une quatrième couche particulière apparaît : la couche claire ou couche brillante. Cette couche correspond à 2 à 3 assises de cellules qui ne sont pas visibles en microscopie électronique. Ceci s'explique par le fait qu'à ces endroits du corps la couche cornée est très épaisse ce qui rend « invisible » 2 à 3 assises de cellules. (9)

1.1.1.1.5. La couche cornée

La dernière couche, en contact avec l'extérieur est la couche cornée. Elle est constituée de 5 à 10 couches de cornéocytes. Les kératinocytes ont perdu leur noyau au cours de leur différenciation et deviennent des cornéocytes qui vont desquamer. Les desmosomes de cette couche sont appelés des cornéodesmosomes. L'organisation structurale de la couche cornée est souvent décrite selon le modèle de briques et mortier ou les cornéocytes constituent les briques et le ciment intercornéocytaire (constitué majoritairement de lipides) le mortier les liant entre eux. (9)

Elle constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les pathogènes ou toute autre substance appliquée sur la peau.

Les granulations produites dans la couche granuleuse vont devenir matures : la profilaggrine va être clivée par différentes enzymes et va former les facteurs naturels d'hydratation (NMFs). Ces facteurs ont un pouvoir de rétention d'eau très important.

La loricine et l'involucrine ne vont pas participer à la synthèse de NMF mais vont venir se déposer autour de la membrane plasmique du cornéocyte pour former une enveloppe cornée qui va renforcer la structure du cornéocyte. Les cornéodesmosomes vont être liés à la fois à l'enveloppe cornée mais également à la membrane plasmique ce qui va renforcer leur cohésion. Cette enveloppe cornée va également permettre de retenir l'eau à l'intérieur du cornéocyte.

Les corps d'Odland quand-à-eux sont spécialisés dans la synthèse de lipides. Ils vont fusionner avec la membrane plasmique du cornéocyte et libérer les lipides dans l'espace intracellulaire ce qui va créer le ciment inter-cornéocytaire, va lier les cornéocytes entre eux et limiter la perte d'eau. De cette manière, ils constituent une barrière lipidique. (10)

Le renouvellement de l'épiderme prend en moyenne 30 jours. Certaines enzymes vont intervenir particulièrement au sein de la couche cornée. Ce sont elles qui vont permettre le phénomène de desquamation en coupant les liaisons inter-cornéocytaires.

D'autres types cellulaires sont également retrouvés au sein de l'épiderme comme des cellules du système immunitaire (cellules dendritiques et cellules de Langerhans), des cellules pigmentaires (mélanocytes) et des cellules neuro-endocrines (cellules de Merkel). (11)

1.1.1.1.6. Le film cutané de surface

Le film cutané de surface se trouve sur la couche cornée. (9)

Il est composé de différents éléments :

- Des produits issus de la kératinisation épidermique
- Du film hydrolipidique qui est lui-même composé de 2 phases.

- La phase aqueuse est produite par le phénomène de transpiration, elle va contenir la sueur et différentes substances dissoutes notamment des ions et des minéraux.
- La phase lipidique qui a pour origine le sébum produit par les glandes sébacées mais également les lipides produits par les corps d'Odland. Ces lipides vont conférer un pH acide à ce film hydrolipidique.

Cette acidité va renforcer la barrière contre les substances étrangères et les pathogènes en limitant leur prolifération et en créant un tampon vis à vis des agressions chimiques. Il va également avoir un rôle dans l'hydratation de la peau en diminuant la perte insensible en eau. Le film hydrolipidique de surface joue également un rôle dans la fonction barrière de la peau en empêchant, de par sa composition majoritairement lipophile, la pénétration de molécules hydrophiles.

I.1.1.1.7. La flore cutanée

A la surface de l'épiderme se trouve également une flore cutanée (résidente et transitoire). (12)

Cette flore cutanée est principalement composée :

- Pour la flore résidente : principalement des bactéries gram + (notamment *Propionibacterium acnes*, responsable de l'acné), quelques bacilles gram - et des streptocoques.
- Pour la flore transitoire : principalement par des *Staphylococcus aureus* qui proviennent d'une contamination externe.

I.1.1.2. La jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique est la zone d'ancrage de l'épiderme au derme. Elle apparaît sous la forme d'une ligne fine où sont alternées les crêtes épidermiques et les papilles dermiques. (9)

Elle est composée de 3 grandes zones (Figure 3) :

- la zone claire ou *lamina lucida* : située juste en dessous de l'épiderme. Elle est constituée de filaments d'ancrages (constitués de laminine V) qui vont relier les hémidesmosomes des kératinocytes basaux à la zone dense qui est en dessous.
- la zone dense ou *lamina densa* : riche en collagène de type IV qui sert d'ancrage aux filaments de laminine V de la zone claire.
- la zone fibrillaire : elle est également composée de fibres d'ancrage constituées de collagène VII qui vont relier la zone dense à la zone superficielle du derme.

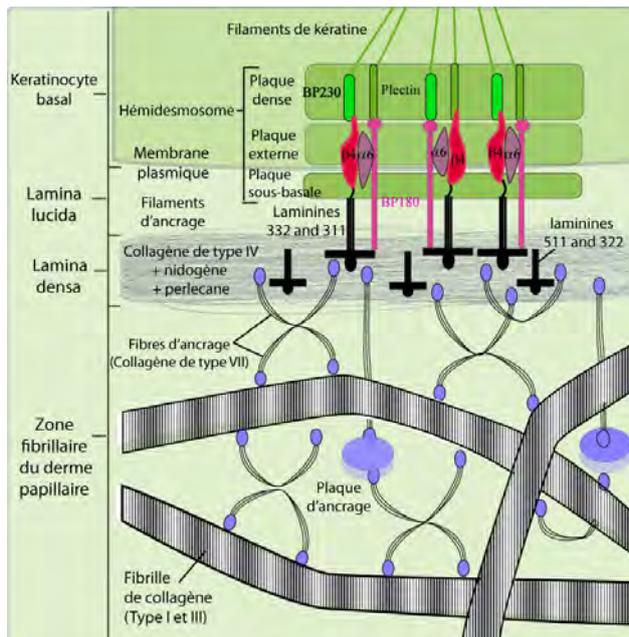


Figure 3 : Structure de la Jonction Dermo-Épidermique (13)

I.1.1.3. Le derme

La seconde partie du tissu cutané est constituée par le derme. Situé sous l'épiderme, c'est un tissu conjonctif innervé et vascularisé, constitué principalement de collagène et de fibres élastiques. (12)

Son épaisseur moyenne est comprise entre 1 et 2mm. Il est composé de 2 parties :

- Le derme superficiel ou derme papillaire qui renferme des fibres de collagène orientées verticalement mais également des cellules du système immunitaire, des fibroblastes, des capillaires sanguins et des fibres nerveuses. Il représente 1/5^{ème} du derme. Les fibres de collagène du derme papillaire constituent un réseau qui peut être considéré comme lâche. Les fibres et les cellules vont baigner dans un gel fibrillaire.
- Le derme profond ou derme réticulaire comporte des fibres de collagènes organisées en faisceaux et des fibres d'élastine qui s'entrecroisent. Il contient également des artérioles, veinules et des fibres nerveuses. Il représente 4/5^{ème} du derme et constitue un réseau beaucoup plus serré. Contrairement au derme papillaire, il ne contient que peu de gel fibrillaire.

Le gel fibrillaire ou substance fondamentale est constitué d'eau, de sels minéraux et de glycoprotéines (protéoglycanes et glycoaminoglycanes dont 50% d'acide hyaluronique). Les glycoaminoglycanes confèrent au derme un pouvoir de rétention d'eau important, plus des ¾ de l'eau de la peau sont stockés dans le derme.

Les cellules principales de la substance fondamentale sont les fibroblastes (qui synthétisent les fibres de collagène), les fibrocytes et les cellules immunitaires telles que les macrophages et les mastocytes.

Le derme a un rôle essentiel dans le maintien de l'hydratation de la peau et dans son élasticité. Il a également un rôle de protection mécanique et de soutien de l'épiderme. (9)

L'hydratation de la peau peut cependant être diminuée par 2 mécanismes :

- Un phénomène actif : la transpiration (environ 100mL/24h). Notamment lors d'une augmentation de la T° corporelle.
- Une diffusion passive et continue vers la surface cutanée : la perte insensible en eau (400mL d'eau évaporée en surface/24h).

I.1.1.4. L'hypoderme

L'hypoderme, ou tissu graisseux est un tissu conjonctif situé sous le derme, il a une épaisseur moyenne de 6mm.

Il est constitué de lobes adipeux séparés par des cloisons conjonctives (septum). Ces lobes sont divisés en lobules qui sont constitués des adipocytes. Ces adipocytes produisent et stockent des triglycérides.

L'hypoderme joue un rôle essentiel dans le processus de thermorégulation ainsi que dans la protection des structures sous-jacentes. Il constitue également une réserve d'énergie et de nutriments grâce au stockage des triglycérides. Cette énergie peut être restituée aux tissus par le phénomène de lipolyse. (14)

I.1.2. Les annexes cutanées

Associées au tissu cutané, on retrouve également des annexes tels que les follicules pileux, les glandes sébacées et les glandes sudoripares. Elles ont un rôle très important dans la production du film hydrolipidique de surface et la composition physico-chimique de la peau.

I.1.2.1. Les glandes sudoripares

Il existe 2 types de glandes sudoripares (également appelées glandes sudorales) : eccrine et apocrine.

Les glandes sudorales eccrine sont retrouvées sur l'ensemble du corps et ont un rôle dans la thermorégulation. Leur nombre est déterminé à la naissance et diminue avec l'âge. Elles sont constituées de 2 parties (9):

- Un tube étroit et borgne
- Un glomérule qui comporte une partie sécrétrice et une partie excrétrice

Elles sont responsables de la sécrétion à la surface de la peau de sueur aqueuse (qui contient également des sels minéraux et des électrolytes participant à l'acidification de la peau) ainsi que dans la formation du film hydro-lipidique de surface. De plus, les glandes sudorales eccrines expriment des peptides antimicrobiens (AMPs) tels que la cathelicine et la β -defensine et ont donc un rôle dans la défense immunitaire.

Les glandes sudorales apocrines quand-à-elles sont présentes dès la naissance de l'individu mais ne deviennent matures et fonctionnelles que lors de la puberté, elles ne sont pas distribuées de façon homogène sur l'ensemble du corps. En effet, elles sont retrouvées majoritairement dans les régions axillaires, génitales et péri-anales.

Chaque glande est constituée d'un glomérule profond et d'un conduit excréteur qui s'ouvre dans l'entonnoir folliculaire au-dessus du canal excréteur de la glande sébacée.

Le contenu est sécrété au niveau du tiers supérieur du canal du follicule pilo-sébacé, il est beaucoup plus hydrophobe que la sueur aqueuse et contient un mélange de protéines, lipides et stéroïdes. La dégradation de ces composés par les bactéries résidentes produit l'odeur caractéristique de la sueur. (9)

I.1.2.2. Les glandes sébacées

Le second grand type de glandes retrouvé dans la peau est la glande sébacée.

La glande sébacée est une invagination de l'épiderme dans le derme. Elle est située au niveau du derme moyen. Contrairement aux glandes sudorales éccrine, le canal des glandes sébacées ne s'ouvre pas directement à la surface de la peau mais au niveau du follicule pileux, l'ensemble follicule pileux et glande sébacée est appelé l'unité pilo-sébacée.

La taille de la glande est inversement proportionnelle à la taille du poil. (9)

La glande pilo-sébacée est constituée de 2 parties qui ont deux rôles différents :

- L'alvéole qui permet la sécrétion du sébum. Elle abouche au niveau du canal excréteur et du canal pilo-sébacée (Figure 4). C'est la partie dite sécrétrice de la glande.
- Le canal pilo-sébacée qui permet l'excrétion du sébum à la surface de la peau. C'est la partie dite excrétrice.

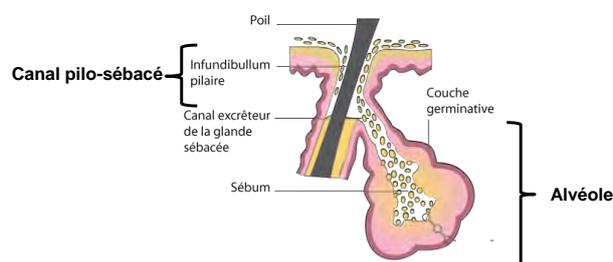


Figure 4 : Follicule pilo-sébacé (15)

Les glandes sébacées sécrètent du sébum, qui est une substance riche en lipides et a pour rôle principal de lubrifier le poil et la peau. La production de sébum n'est pas constante au cours de la vie, elle varie selon l'âge et est plus importante au moment de la puberté (à cause de la stimulation hormonale).

Le sébum contient 4 types de lipides majoritaires : les triglycérides (57,5%), les cires (28%), les squalènes (12%) et le cholestérol libre ou estérifié (4,5%). (15)

Il contient également des bactéries de la flore résidente (notamment *Propionibacterium acnes* au niveau du visage et *Malassezia furfur* au niveau du cuir chevelu) qui vont dégrader les triglycérides et libérer les acides gras qui sont responsables du caractère irritant du sébum. Le sébum limite la perte en eau cutanée et participe à la formation du film hydro-lipidique de surface. Il joue également le rôle de système tampon et limite la prolifération de la flore cutanée.

I.1.3. La vascularisation et l'innervation cutanée

I.1.3.1. La vascularisation

La vascularisation cutanée (artérielle et veineuse) est organisée sous forme de plexus parallèlement à la surface de la peau. Deux principaux plexus sont retrouvés : le plexus profond et le plexus papillaire. A partir du plexus papillaire partent des collatérales qui vont vasculariser les papilles dermiques pour être au plus près de l'épiderme et lui apporter des nutriments (l'épiderme étant le seul des tissus cutané non vascularisé).

Cette circulation présente également des anastomoses (telles que les canaux préférentiels au niveau du derme papillaire et le glomus de Masson) qui permettent de rediriger le sang vers des organes ayant besoin d'énergie. (9)

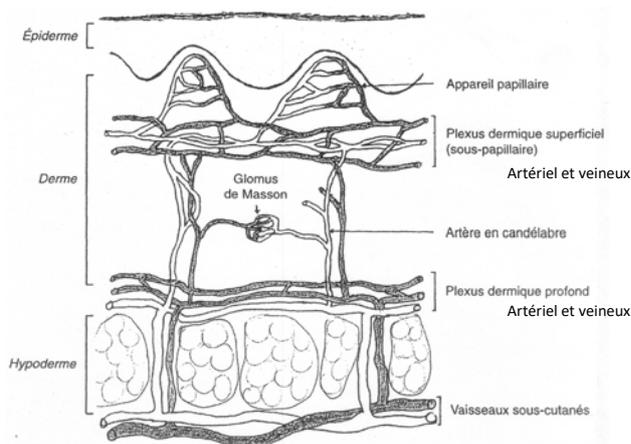


Figure 5 : Réseaux de vascularisation cutanée (9)

La circulation lymphatique a un trajet superposable à la circulation sanguine. Les plexus donnent naissance à des capillaires borgnes qui s'insèrent dans les bifurcations sanguines présentes dans les papilles dermiques.

Cette circulation va avoir une fonction de drainage de l'excès en eau et également un rôle immunitaire très important. (9)

I.1.3.2. L'innervation cutanée

L'innervation somatique est également organisée en plexus mais présente aussi des terminaisons libres qui vont être capables de reconnaître différents stimuli nerveux (thermorécepteurs et nocicepteurs). Trois corpuscules sont spécialisés dans la détection des stimuli mécaniques : les corpuscules de Mesner, Patchini et Ruffini. (9)

L'innervation végétative intervient par des fibres post-ganglionnaires dans les mécanismes de sueur, d'horripilation des poils et de vasomotricité par la sécrétion de catécholamines.

I.1.4. Fonctions cutanées

Bien que pour la plupart insoupçonnées, la peau présente de nombreuses fonctions.

I.1.4.1. Fonction barrière

De par sa composition par l'empilement de couches de constitution différentes, la peau a une fonction de protection vis à vis des éléments extérieurs. Cette fonction est remplie principalement par l'épiderme avec la couche cornée.

L'épiderme est une barrière physique semi-perméable qui empêche la pénétration de micro-organismes et de potentielles toxines. (12)

Elle a également d'autres fonctions de protection telles que :

- Une protection contre les agents chimiques
- Une protection contre les rayonnements ultra-violet et les rayonnements solaires
- Une protection contre les agressions mécaniques : elle est capable de résister à des phénomènes de tension, étirements, écrasements, principalement grâce à la constitution du derme. (16)
- Une protection contre les pertes en eau : il est important de maintenir une bonne hydratation de la peau afin qu'elle puisse remplir toutes ses fonctions. (17)

Le film hydro-lipidique de surface joue également un rôle de protection en limitant la perte insensible en eau.

La fonction barrière de la peau peut être bénéfique pour la défense de l'organisme contre des pathogènes mais elle peut être également délétère car elle freine l'absorption transcutanée (et va donc diminuer, voire empêcher, l'absorption d'actifs qu'ils soient des médicaments ou des cosmétiques). (4)

I.1.4.2. Fonctions métaboliques

Les kératinocytes, sous l'effet des rayonnements UV, vont produire 2/3 de la vitamine D de l'organisme.

Ils produisent également des endorphines qui participent à la régulation de l'humeur d'un individu. (6)

La peau est un tissu métaboliquement actif. Elle contient des enzymes capables de métaboliser des composés endogènes mais également exogènes. Cette activité métabolique est principalement retrouvée dans l'épiderme. Bien qu'elle reste faible (et ne représente que 4 à 6% de l'activité métabolique du foie), elle peut influencer l'absorption cutanée. Par exemple des composés lipophiles peuvent pénétrer à travers la couche cornée, se stocker en son sein puis grâce à la métabolisation être transformés en composés plus hydrophiles capables de diffuser dans les autres couches cutanées. (18)

I.1.4.3. Fonctions sensorielles

L'innervation de la peau permet de percevoir l'un des 5 sens de l'organisme : le toucher. Elle permet à l'organisme d'avoir une sensibilité à la pression, à la température (à la chaleur à partir de 40°C ou au froid quand la température est inférieure à 20°C) et à la douleur.

Les messages nerveux sont transmis par de nombreux types de terminaisons nerveuses qui arrivent au niveau de la peau (des voies de la sensibilité, du système nerveux autonome pour l'innervation des vaisseaux, du complexe de Merkel et des corpuscules de Meissner, Pacini et Ruffini qui forment les structures du toucher). (19) Des terminaisons nerveuses libres vont également pénétrer dans l'épiderme. Elles comprennent des mécanorécepteurs, des thermorécepteurs et des nocicepteurs. (6)

I.1.4.4. Fonction de thermorégulation

L'épiderme est la seule couche de la peau qui n'est pas vascularisée, elle est nourrie par les vaisseaux situés dans le derme. Les vaisseaux sanguins du derme ont un rôle de réservoir, en effet ils contiennent 10% du sang chez un adulte. Les phénomènes de vasoconstrictions et vasodilatations vont permettre de maintenir une température corporelle proche de 37°C.

La température cutanée est également contrôlée par la sécrétion de sueur (qui augmente lorsqu'il fait chaud et provoque un rafraîchissement du corps en s'évaporant). (6)

I.1.4.5. Fonctions socioculturelles

La peau est le premier élément du corps visible chez un individu, elle reflète son l'état de santé.

Sa couleur (rougissement lors d'une sensation de gêne par exemple), sa texture et son odeur transmettent des messages sociaux et toute modification peut avoir des répercussions sur l'individu. (6)

I.1.4.6. Fonctions immunitaires

La peau possède des mécanismes de défense immunitaire, elle peut être considérée comme un organe immunitaire à part entière.

On retrouve plusieurs acteurs :

- Les cellules de Langerhans vont capter les antigènes à la surface de la peau puis migrer jusqu'au système lymphatique (elles seront alors appelées cellules inter-digitées) où elles présenteront l'antigène aux lymphocytes T CD4.
- Les cytokines sécrétées par les kératinocytes vont intervenir dans la modulation de l'environnement.
- Les kératinocytes sont également capables d'exprimer à leur surface des peptides antigéniques HLA de classe II et de les présenter aux lymphocytes T pour induire leur activation.
- Les toll-like récepteurs (qui font partie des récepteurs de l'immunité innée) permettent la reconnaissance de structures exogènes à la surface de micro-organismes (PAMP) et endogènes (DAMP). Ils sont présents à la surface des cellules immunitaires comme les lymphocytes T et B présents dans la peau. (20)
- Les peptides antimicrobiens notamment les défensines sont synthétisés par les kératinocytes

Ces différents acteurs collaborent ensemble pour assurer la protection de l'organisme et réguler les micro-organismes présents à la surface de la peau.

I.2. L'absorption cutanée

L'absorption cutanée est un phénomène passif qui peut être définie comme le passage d'une molécule de la surface de la peau à son éventuel passage systémique. Dans le cas de l'application d'un produit cosmétique, il ne doit pas y avoir de passage systémique, l'action exercée doit être uniquement locale.

L'absorption cutanée prend en compte différents mécanismes (21):

- La pénétration : décrit comme le passage d'une molécule à travers une structure particulière
- La perméation qui consiste au passage des molécules d'une couche cutanée à une autre
- La résorption qui consiste au passage dans la circulation sanguine

I.2.1. Principales voies de pénétration cutanée

L'étape préliminaire à la pénétration cutanée est la dissolution de l'actif dans son véhicule afin qu'il puisse s'en libérer et pénétrer à travers la couche cornée.

Il y a 2 principales voies de pénétration cutanée : la pénétration par la couche cornée ou par les annexes cutanées. Dans la majorité des cas, les 2 voies de passage sont utilisées simultanément.

I.2.1.1. Passage par la couche cornée

Elle représente la voie de passage majoritaire. Comme nous l'avons vu, la couche cornée est une zone multi-stratifiée constituée de cellules mortes qui ont une organisation particulière. Le passage à travers la couche cornée peut être effectué par 2 voies : les voies trans-cellulaire et inter-cellulaire (Figure 6).

Ces 2 voies sont des voies non spécifiques, dans les 2 cas, la diffusion va s'effectuer de façon passive. La couche cornée est constituée majoritairement de lipides, toute pénétration va donc supposer une certaine affinité des actifs pour les milieux lipophiles. (22)

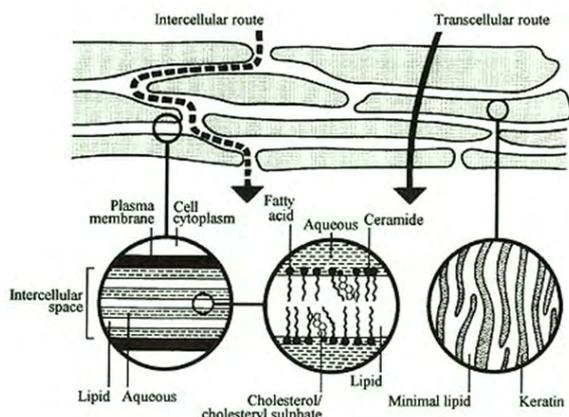


Figure 6 : Voies de pénétration à travers la couche cornée (23)

I.2.1.1.1. La voie trans-cellulaire

C'est une voie qui concerne peu de molécules à cause des différences de composition des milieux à traverser. La molécule doit être assez hydrophile pour pouvoir diffuser dans les cornéocytes (constitués majoritairement de protéines hydrophiles) mais également assez lipophile pour pouvoir diffuser à travers le ciment intercornéocytaire. Il faut donc que la molécule soit amphiphile et de petite taille pour pouvoir emprunter cette voie trans-cellulaire. (22)

1.2.1.1.2. La voie inter-cellulaire

La voie majoritairement utilisée est la voie intercellulaire, elle utilise les espaces entre les cornéocytes. Sa composition est plus homogène, elle est organisée en couches alternant des couches hydrophiles et des couches lipophiles (comme le montre le schéma de la Figure 6). Les molécules vont emprunter les différentes couches en fonction de leur polarité. Les molécules polaires diffuseront principalement dans les zones hydrophiles et les molécules apolaires dans les zones hydrophobes (24)

1.2.1.2. Passage par les annexes cutanées

La voie de passage par les annexes cutanées correspond au passage par les follicules pilo-sébacés (voie trans-folliculaire) et par les glandes sudoripares. L'homme possède 400 à 600 follicules pilo-sébacés par centimètre carré et 120 à 620 glandes sudoripares éccrines par centimètre carré ce qui représente environ 5% de la surface cutanée. Bien que cette voie de passage soit minoritaire, elle présente une possibilité de stockage et de diffusion non négligeable. (25)

La voie trans-folliculaire permet aux molécules de pénétrer jusqu'au derme réticulaire. Cependant, elle est limitée par le flux du sébum qui s'écoule naturellement de l'intérieur vers l'extérieur (au contraire des molécules qui vont chercher à pénétrer dans la couche cornée) et par les glandes sébacées qui ont tendances à capter les molécules lipophiles. (26)

1.2.2. Cinétique de l'absorption cutanée

L'absorption cutanée est souvent modélisée par la loi de diffusion passive de Fick. Cette absorption se déroule selon plusieurs étapes successives qui ont été décrites précédemment. Chaque étape à une vitesse de diffusion propre. La vitesse de diffusion totale est déterminée par la vitesse de diffusion de l'étape la plus lente.

La loi de Fick qui permet de déterminer la vitesse de diffusion (ou flux, en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$), correspond à l'équation suivante :

$$J = A \times (C1 - C2) \times Kp$$

Avec :

- A : surface d'application du produit (cm^2)
- C1-C2 : Différence de concentration de la substance entre le milieu donneur et receveur
- Kp : coefficient de perméabilité (cm/h). Il est proportionnel à la liposolubilité de la substance et peut-être décrit par l'équation suivante : $Kp = P \times \frac{D}{h}$; avec P : le coefficient de partage de la substance entre la peau et l'excipient

$P = \frac{\text{solubilité de la substance dans la peau}}{\text{solubilité de la substance dans l'excipient}}$), D : le coefficient de diffusion qui traduit la capacité de la substance à diffuser de l'épiderme à la circulation sanguine et h : l'épaisseur de la couche cornée.

Deux éléments sont particulièrement importants :

- Le gradient de concentration de la molécule (C1-C2) : il est responsable du mécanisme de diffusion
- Le coefficient de partage (P) : il décrit l'affinité relative de la molécule pour son véhicule et pour la couche cornée

Ces 2 éléments interviennent dans les différentes étapes de l'absorption cutanée et vont être les 2 facteurs limitants. (25)

Pour avoir la vitesse (ou flux) la plus élevée possible il faut : une faible masse moléculaire (les auteurs s'accordent à dire que la masse moléculaire la plus favorable à une diffusion passive serait inférieure à 500-600 daltons (27,28)), une relative amphiphilie et un coefficient de perméabilité optimal (afin de permettre le passage de la substance de son véhicule à la peau). (22) Ces caractéristiques optimales sont particulièrement importantes à prendre en compte lors de la formulation galénique pour des produits cosmétiques classiques tandis qu'elles le sont moins lors de la formulation des produits associés aux appareils de cosmétique instrumentale. Les caractéristiques des principales molécules utilisées en cosmétiques sont résumées dans l'annexe 1.

Globalement, lors de l'application sur la peau d'un produit, la vitesse de passage transcutanée évolue selon 3 phases, décrites dans la Figure 7.

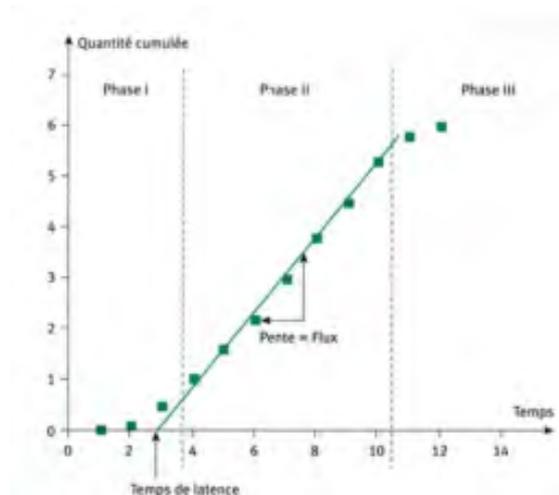


Figure 7 : Quantité absorbée en fonction du temps, modélisation de la Loi de Fick (22)

La première phase est le régime transitoire de diffusion. Il y a un effet réservoir puis un passage de l'actif jusqu'à la cible. Cette phase correspond au temps de latence qui est typique

de chaque formulation et de chaque actif. Cela correspond à l'imprégnation progressive de la couche cornée par le produit cosmétique. Cette imprégnation est nécessaire à l'établissement d'un gradient de concentration, lui-même nécessaire à la diffusion passive. (21)

La seconde phase est le régime stationnaire de diffusion. Il y a une linéarisation de la courbe et une libération proportionnelle au cours du temps.

La dernière phase correspond à un épuisement du système, c'est le régime transitoire de diffusion. Le flux va ralentir progressivement. Il n'y aura plus assez d'actif dans le compartiment donneur pour permettre une diffusion passive.

Dans le cas des produits cosmétiques, l'action souhaitée est une action locale avec au maximum une pénétration jusqu'à l'hypoderme (tout en évitant le passage systémique). Les produits ayant une action locale ont un profil de diffusion avec une phase 1 très longue et très peu de phase 2 et 3. Lorsque l'on recherche un passage plus profond, les actifs doivent avoir un profil de diffusion avec une phase 1 courte et une phase 2 plus longue.

I.2.3. Facteurs physiologiques modulant l'absorption

La pénétration d'un actif à travers la peau est dépendante de plusieurs facteurs qui peuvent interagir entre eux.

I.2.3.1. Variabilité anatomique

Outre les variabilités interindividuelles, chez un même individu la pénétration cutanée n'est pas la même dans tous les endroits du corps. En effet, pour un même composé appliqué dans des conditions strictement identiques sur 2 sites anatomiques différents, la pénétration sera différente. (25)

Ces différences peuvent s'expliquer par des différences d'épaisseur de la couche cornée. Les zones ayant la pénétration cutanée la plus importante sont celles où la couche cornée est la plus fine, au niveau des paupières et du scrotum. Au contraire, celles où la pénétration est la moins importante sont celles où la couche cornée est la plus épaisse, c'est à dire les paumes des mains et les plantes des pieds. (25,29)

Une étude sur les différences d'absorption des dermocorticoïdes en fonction des zones anatomiques a notamment montré que le rapport d'absorption (rapport de la quantité absorbée dans la peau par rapport la quantité non absorbée) était <1 au niveau de la plante des pieds et des paumes des mains et >40 au niveau des paupières et du scrotum. (29)

Cependant, l'épaisseur de la couche cornée seule ne permet pas d'expliquer totalement ces différences. La taille des cornéocytes, la teneur en lipides et la richesse en follicules pilo-sébacés entrent aussi en compte. (25)

1.2.3.2. Variabilité liée à l'âge

Contrairement aux idées reçues, la peau de l'enfant a une perméabilité proche de celle de l'adulte. Cette perméabilité se trouve augmentée chez les prématurés et les personnes âgées à cause d'une finesse plus importante de couche cornée.

Cependant, il est important de noter que les enfants ont un ratio surface corporelle/poids plus élevé que celui de l'adulte, l'application d'une même dose de produit entraînera potentiellement plus d'effets indésirables que chez l'adulte (la composition des produits devra donc être étudiée avec encore plus de précautions). (25,29)

1.2.3.3. Intégrité de la peau

Comme nous l'avons vu, la couche cornée joue un rôle important dans la limitation de l'absorption cutanée. Une altération de la couche cornée (réalisée par stripping, peeling, irradiation, ou par l'utilisation d'UV à forte dose) peut à des degrés divers augmenter la pénétration cutanée.

Par exemple, il a été montré que l'utilisation de produits dépilatoires pouvait altérer la couche cornée et doubler la pénétration cutanée. De même, la pénétration de solutions de nanoparticules d'argent est jusqu'à 6 fois plus importante lorsque la peau est altérée. (30)

Certains protocoles de soins esthétiques (tels que le soin Skin Perfusion de Filorga) utilisent des peelings chimiques avant l'application de produits cosmétiques contenant les actifs. L'utilisation de ces peelings permet d'altérer la couche cornée et d'améliorer la pénétration des actifs.

Lors de certaines pathologies cutanées notamment dans les dermatoses inflammatoires chroniques telles que la dermatite atopique, le psoriasis ou l'ichtyose, l'intégrité de la peau est modifiée. (25) Certaines études ont notamment démontré une augmentation de la pénétration cutanée du DMSO et de la Théophylline chez les patients atteints de dermatite atopique. Cette augmentation a lieu à la fois sur la peau saine et de manière plus importante, sur les lésions de dermatite atopique. (31)

De la même manière toute modification des lipides de la couche cornée (notamment lors d'une carence en acides gras essentiels ou à long terme lors de la prise de médicaments hypolipémiants tels que les statines) va entraîner une perturbation de celle-ci et une augmentation de la perméabilité. (25)

I.2.3.4. Hydratation

Afin qu'elle puisse exercer correctement son rôle de barrière, la peau a besoin d'être hydratée. Son hydratation est principalement assurée par les NMF. La teneur moyenne en eau de la couche cornée est comprise entre 5 et 10%, cette hydratation permet d'assurer une bonne plasticité. Elle peut être augmentée lors du phénomène d'occlusion par exemple lors de l'utilisation d'un pansement ou d'un masque.

L'élévation de la teneur en eau de la couche cornée se traduit par des modifications de structure des cornéocytes qui changent de morphologie et deviennent plus perméables (la perméabilité d'une peau hydratée correctement est environ 10 fois supérieure à celle d'une peau sèche). (8,25)

L'hydratation va modifier la cinétique d'absorption en agissant sur plusieurs paramètres. Elle va augmenter la surface de contact, augmenter ou non son coefficient de partage (en fonction de la solubilité de l'actif) et fluidifier la couche cornée. (25)

I.2.3.5. Température cutanée

Une augmentation de la température cutanée entraîne une augmentation de l'absorption cutanée. (24) L'élévation de la température corporelle entraîne une vasodilatation et favorise la résorption des actifs dans le derme ainsi que le passage systémique. (8)

I.2.3.6. Modalités d'application

L'épaisseur de la couche de produit appliquée sur la peau et la fréquence d'application ont une influence sur la pénétration des actifs.

En effet, l'application d'une couche épaisse de crème a un effet occlusif et va donc améliorer la pénétration, c'est le principe des masques actuellement très en vogue en cosmétique.

De la même manière, l'application d'un produit sur une surface de peau plus importante favorise la pénétration.

La majorité des produits cosmétiques sont à appliquer sur la peau 1 à 2 fois par jour. Une application trop fréquente va saturer les voies de passages cutanées et diminuera de ce fait la pénétration. (8)

I.2.4. Méthodes d'analyse de la pénétration cutanée

Il existe 2 grands types de méthodes pour analyser la pénétration cutanée : les méthodes in-vitro et les méthodes in-vivo.

1.2.4.1. Méthodes in-vitro

1.2.4.1.1. Méthode de la cellule de diffusion

La principale méthode in-vitro d'analyse de la pénétration cutanée passe par l'utilisation d'une cellule de Franz.

La cellule de Franz est un dispositif qui permet d'étudier la cinétique de la pénétration à travers une membrane (peau humaine, animale ou synthétique).

Le produit à tester est déposé dans le compartiment supérieur (chambre donneuse), va diffuser à travers la membrane et va se retrouver dans le compartiment inférieur (chambre réceptrice) dont la composition est proche de celle du liquide interstitiel dermique. Des prélèvements et dosages (le plus souvent par HPLC) sont effectués à différents temps afin d'établir la cinétique de diffusion. (24)

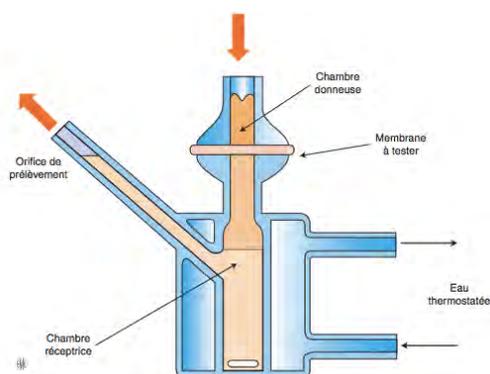


Figure 8 : Cellule de Franz (24)

Une méthode officielle utilisant cette technique a été mise au point par le SCCNFP (Scientific Committee of Cosmetic and Non Food Products). La membrane utilisée est de la peau humaine ou de l'abdomen de porc. L'intégrité de la peau est vérifiée par mesure de la PIE, elle est ensuite déshydratée à l'aide d'une solution de laurylsulfate de sodium à 1% puis séchée.

La quantité de produit de la chambre donneuse est normalisée à 400µg. Le compartiment donneur est rempli d'une solution de liquide dont la composition diffère en fonction de la solubilité de l'actif étudié afin que celui-ci ne soit pas soluble à plus de 10% dans cette solution (pour un actif hydrophile, la solution sera du NaCl à 0,9% tandis qu'elle sera constituée d'un mélange d'eau et d'albumine ou tensioactif non ionique pour un actif lipophile). La cellule est ensuite placée au bain marie et des prélèvements sont effectués au bout d'1h, 3h, 6h et 24h afin d'établir une cinétique d'absorption. (8)

1.2.4.1.2. Méthode de la microdialyse ex-vivo

La seconde méthode utilisée est la méthode de microdialyse ex-vivo. Elle permet de mesurer la concentration d'une substance dans le liquide interstitiel dermique. Une micro-sonde stérile ayant à son extrémité une membrane semi-perméable (Figure 9) est placée dans le

derme de fragments de peau humaine. L'actif étudié va diffuser selon un gradient de concentration. (24,32)

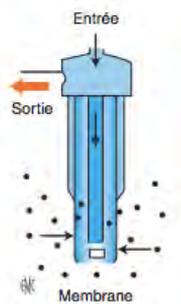


Figure 9 : Sonde de microdialyse (24)

1.2.4.1.3. Les modèles de peau

En pratique, il existe différents modèles de peau qui peuvent être utilisés au cours des analyses par des méthodes in-vitro. (33)

Ces modèles de peau peuvent être classés en 3 catégories :

- La peau humaine : cadavérique ou « fraîche » (prélevée lors de chirurgies)
- La peau animale : le modèle le plus proche de la peau humaine est la peau porcine
- Les membranes synthétiques telles que la cellulose ou des modèles développés spécifiquement tels que l'EpiSkin de L'Oréal (épiderme humain reconstruit in vitro)

En fonction de l'analyse réalisée, ces modèles sont traités pour ne garder que les couches de peau présentant un intérêt pour l'étude.

La méthode d'analyse la plus fiable est l'utilisation de tests in-vivo, cependant, à cause de leur invasivité (et de l'interdiction des tests sur animaux en cosmétique), ces tests sont peu utilisés. Les méthodes in-vitro sont donc utilisées comme une alternative aux tests in-vivo. Il faut cependant garder à l'esprit que selon le type de membrane utilisé, les résultats ne seront pas extrapolable de la même manière à l'homme (par exemple, une peau de souris est plus fine et perméable qu'une peau humaine).

De plus, la plupart des études in-vitro étudient un passage transcutané jusqu'au derme (la membrane utilisée contient le plus souvent l'épiderme et le derme) en mesurant la quantité d'actifs ayant diffusé à travers celui-ci. Le derme étant une structure vascularisée, il semble inévitable qu'une certaine quantité de produits pénètre à travers les vaisseaux sanguins, ce passage doit être également étudié.

1.2.4.2. Méthodes in-vivo

Les méthodes in-vivo doivent respecter la réglementation française sur la recherche biomédicale. De même, depuis 2016, les tests des produits cosmétiques sur les animaux sont interdits en Europe.

Par rapport aux précédents, ces tests présentent l'avantage de pouvoir étudier l'absorption des actifs cosmétiques dans les conditions réelles d'utilisation.

La méthode de microdialyse décrite précédemment peut également être utilisée in-vivo en plaçant la sonde dans le derme des patients. (24)

La concentration en actif présent dans les différentes couches cutanées peut être analysée après une biopsie cutanée ou de façon moins invasive après stripping. La méthode du stripping consiste à enlever les différentes couches de l'épiderme par arrachage à l'aide d'un adhésif. Elle permet au maximum d'enlever la totalité de la couche cornée. La concentration en actif est ensuite mesurée dans les différentes couches par une méthode analytique classique. (24,32)

I.3. L'absorption en cosmétique

I.3.1. Législation

En France, l'autorité compétente en matière de droit des produits cosmétiques est l'ANSM. La définition d'un produit cosmétique est donnée dans le CSP (Article L.5131-1) ainsi que dans le règlement CE 1223/2009 qui encadre les produits cosmétiques.

Un produit cosmétique est défini par :

« On entend par produit cosmétique toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. » (1)

Selon cette définition, un produit cosmétique doit donc être « mis en contact avec les parties superficielles du corps humain », il est défini par sa zone d'application et doit être appliqué sur la zone où il agit. Cependant, même si l'action des produits cosmétiques n'est pas systémique, il est nécessaire que certains puissent pénétrer à travers la couche cornée pour exercer leur action. Comme nous l'avons vu précédemment, la couche cornée est une barrière semi-perméable, les produits cosmétiques vont donc pouvoir pénétrer pour agir au sein des différentes couches de l'épiderme, du derme ou de l'hypoderme. Certaines molécules vont pouvoir diffuser facilement et se retrouver dans la circulation sanguine, il est donc nécessaire d'étudier l'absorption des produits cosmétiques afin de connaître réellement le devenir des molécules appliquées sur la peau, la quantité d'actif disponible pour exercer une activité, celle éventuellement stockée dans les différentes couches de la peau ainsi que l'éventuel passage sanguin de composés. (34)

La définition du produit cosmétique donne également la finalité d'action des produits. Un produit cosmétique doit « nettoyer, parfumer, modifier l'aspect, maintenir en bon état ou corriger les odeurs de la peau », il n'a en aucun cas une action de traitement médical.

Un produit cosmétique est donc fondamentalement différent d'un produit dermatologique qui lui relève du statut du médicament et présente une action thérapeutique (qui peut être locale ou systémique). Les produits dermatologiques ont besoin d'une AMM pour leur commercialisation et sont soumis au monopole pharmaceutique. (9)

Un des principes fondamental en santé est « *Primum non nocere* » (Premièrement, ne pas nuire). Les produits doivent être sûrs dans des conditions normalement prévisibles d'utilisation. Pour les médicaments, il est admis la notion de rapport bénéfice/risque. Tant que ce rapport apporte un bénéfice au patient pour la maladie contre laquelle il est utilisé, certains effets indésirables sont acceptés. Cela n'existe pas en cosmétique. (9)

Bien que comme nous pouvons le voir, les produits cosmétiques soient par définition bien différents des médicaments, certains produits sont considérés comme étant des produits frontières. C'est le cas par exemple de certains shampoings ou dentifrices qui peuvent être considérés comme des médicaments ou comme des produits cosmétiques. De même, les produits solaires sont considérés comme des produits cosmétiques en France alors qu'ils sont considérés comme des médicaments vendus en OTC aux Etats-Unis (vente en pharmacie). (34)

La connaissance de l'absorption cutanée est importante afin de permettre aux formulateurs de contrôler le devenir de l'actif du produit cosmétique mais également de pouvoir optimiser la pénétration cutanée pour créer la formulation la plus adaptée.

1.3.2. Intérêt de l'absorption d'actifs cosmétiques

Comme nous venons de le voir certains produits ont besoin de pénétrer à travers la couche cornée pour exercer leur activité.

C'est notamment le cas pour les produits amincissant qui doivent agir au niveau de l'hypoderme (et donc y parvenir) ou les produits anti-rides qui doivent avoir une action dermique.

Cependant, il ne faut pas oublier qu'un produit cosmétique ne doit pas avoir d'action systémique et ne doit pas nuire à la santé humaine. Il est donc certes intéressant de chercher à faire pénétrer certains actifs afin qu'ils aient une action sur leur cible mais il ne faut pas que la pénétration d'autres composés (tels que les conservateurs ou parfums) ait un effet néfaste sur la santé.

I.3.2.1. Exemple 1 : Les produits amincissants

Comme nous avons pu le voir, les graisses sont stockées au niveau de l'hypoderme. L'hypoderme est situé sous le derme et l'épiderme. Pour que les produits minceur puissent avoir une action sur ce tissu il faut donc qu'ils pénètrent à travers la couche cornée et qu'ils diffusent jusqu'à l'hypoderme.

Depuis une trentaine d'années, l'actif de choix dans les produits cosmétiques minceur est la caféine.

Elle possède une action lipolytique (favorise la dégradation des graisses) et inhibe la lipogénèse (stockage des graisses). (8)

Cependant, elle représente un défi lors de la formulation. En effet, la caféine est une molécule très hydrophile qui va avoir de grandes difficultés à atteindre les adipocytes. Il va donc falloir l'incorporer dans des formulations plus complexes pour lui faire atteindre sa cible.

Comme le montre la Figure 10 ci-dessous, qui décrit la pénétration cutanée de 3 produits cosmétiques contenant de la caféine en fonction du temps, seule la caféine contenue dans la formulation Elancyl® (qui contient des excipients permettant d'augmenter sa pénétration tels que l'alcool, le propanediol, le peg-7 glyceryl cocoate...) pénètre à travers l'épiderme.

L'étude est réalisée grâce à une cellule de Franz. La membrane utilisée est de l'épiderme humain. (35)

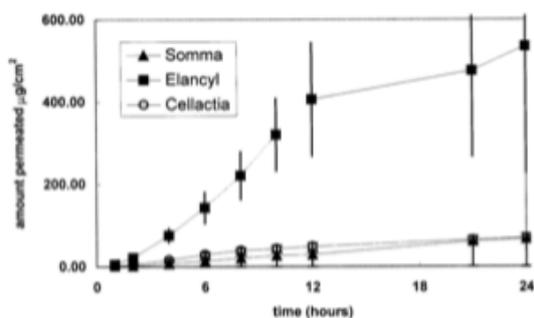


Fig. 4. The permeation of caffeine from three commercial formulations through human epidermal membranes ($n = 4 \pm$ S.D.).

Figure 10 : Pénétration de la caféine de 3 formulations commerciales à travers l'épiderme humain (35)

Cette étude révèle que certains actifs cosmétiques sont amenés à pénétrer à travers l'épiderme pour pouvoir atteindre leur cible et exercer leur action.

I.3.2.2. Exemple 2 : les produits anti-rides

Les rides et ridules constituent le premier signe du vieillissement cutané.

Le mécanisme de formation d'une ride passe par un affaissement de la jonction dermo-épidermique ainsi que des modifications de la structure du derme (diminution du nombre de fibroblastes et du nombre de fibre d'élastine, fragmentation des fibres de collagènes).

Pour que les produits cosmétiques anti-rides puissent avoir un effet, il est nécessaire qu'ils agissent au niveau de l'épiderme et du derme et pénètrent donc à travers la couche cornée.

Un des actifs couramment utilisés dans les produits luttant contre le vieillissement cutané est l'acide rétinoïque.

Une étude réalisée en 2005 par C.TRAN montre que l'on retrouve de l'acide rétinoïque dans l'épiderme et le derme de souris après application de rétinaldéhyde, d'acide rétinoïque ou d'un mélange acide glycolique + rétinaldéhyde. (36)

Ce 2^{ème} exemple nous confirme que certains actifs utilisés en cosmétique pénètrent à travers la couche cornée. Cette pénétration est indispensable à l'efficacité des produits les contenant.

La peau est un organe à la constitution complexe : plusieurs couches aux compositions physico-chimiques différentes se succèdent (épiderme, derme, hypoderme). Cette succession de milieux différents en fait une barrière semi-perméable utile pour protéger l'organisme des pathogènes. Cependant, que ce soit dans le domaine pharmaceutique ou dans le domaine cosmétique, la peau peut également être utilisée comme voie d'absorption. De par la composition de la peau et son rôle de barrière semi-perméable, il semble inévitable que toutes les molécules ne diffusent pas de la même manière. Certaines vont pouvoir diffuser librement et ne seront pas freinées par la couche cornée tandis que d'autres en seront incapables. Pour les laboratoires, une étude approfondie des propriétés de l'actif est nécessaire afin d'estimer sa capacité de diffusion passive et de pouvoir le cas échéant l'incorporer dans des formulations adéquates.

II. Modulation de l'absorption des actifs cosmétiques par des moyens physico-chimiques et galéniques

Comme nous l'avons vu précédemment, la peau a physiologiquement un rôle de barrière semi-perméable. La pénétration des actifs à travers cette barrière dépend principalement de leurs caractéristiques physico-chimiques.

De plus, la pénétration d'un actif peut-être modulée par la formulation galénique du produit le contenant.

Nous allons au sein de cette seconde partie étudier la modulation de l'absorption par des moyens galéniques.

La loi de Fick présentée précédemment et rappelée ci-dessous peut être divisée en 3 facteurs :

$$J = A \times (C1 - C2) \times Kp$$

- A : surface d'application du produit
- (C1 - C2) : différence de concentration de l'actif
- Kp : coefficient de perméabilité

Ces 2 derniers facteurs, facteurs limitants de l'absorption sont dépendants de l'actif. (25)

II.1. Influence des propriétés de l'actif

II.1.1. Caractéristiques physico-chimiques

La pénétration à travers la couche cornée présente une certaine sélectivité. Le mécanisme mis en place est une diffusion passive, celle-ci est donc fortement dépendante des caractéristiques physico-chimiques de la molécule.

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, les molécules qui diffusent le mieux sont des molécules de petite taille (< 600Da).

De plus, pour favoriser cette diffusion passive, les molécules doivent être neutres (non chargées). La charge de la molécule dépend de son état de ionisation qui lui-même dépend du pKa et du pH du milieu.

La forme non ionisée est retrouvée :

- Pour un pH égal au pKa de la molécule
- Si pKa > 7 (substance basique) : Pour un pH > pKa
- Si pKa < 7 (substance acide) : Pour un pH < pKa

Dans ces 3 cas, la diffusion de la molécule sera optimale.

L'acide ascorbique est une molécule hydrophile qui a une pénétration cutanée très faible. Pour améliorer sa pénétration, les formulations aqueuses d'acide ascorbique doivent avoir un pH proche du pKa de l'acide ascorbique (qui est de 4,2). Le pH ainsi ajusté permet une diminution de la charge de la molécule, sa pénétration est comme cela augmentée de 20 fois. (37)

Pour favoriser la pénétration de molécules chargées, outre l'ajustement du pH de la formulation, il est également possible de créer une paire d'ion en ajoutant un contre-ion à l'actif. Ce contre-ion de charge opposée va permettre une neutralisation de la charge de l'actif et favoriser sa pénétration. (38)

Un des paramètres important pour la pénétration cutanée est le coefficient de perméabilité de la molécule. Pour pénétrer à travers la couche cornée, les actifs doivent être lipophiles or, pour pouvoir ensuite diffuser au sein de l'épiderme et atteindre le derme ou l'hypoderme, ils doivent préférentiellement être hydrophiles. Globalement, le phénomène de pénétration cutanée dans son ensemble est favorisé pour des actifs amphiphiles (capables de diffuser à la fois dans des milieux lipophiles et hydrophiles). Des molécules lipophiles ont la capacité de pénétrer à travers la couche cornée mais sont incapables de diffuser. Au contraire, des molécules hydrophiles resteront en surface et ne pénétreront pas à travers la couche cornée. Les molécules diffusant le mieux sont celles ayant un Log P (ou P est le coefficient de partition octanol/eau) situé entre 1 et 3. (38)

La solubilité de la molécule dans un milieu donné est maximale quand son point de fusion est bas. Pour diminuer le point de fusion, il est possible de former un mélange eutectique. La formation d'un tel système va inhiber la formation de cristaux et abaisser le point de fusion, la solubilité de l'actif et sa pénétration sont améliorées. Par exemple, la crème anesthésiante locale EMLA est constituée d'un mélange eutectique de lidocaïne et de prilocaïne. Le mélange de ces 2 anesthésiants à un point de fusion plus bas que leurs points de fusion pris séparément, ce qui permet une meilleure pénétration et une action anesthésiante plus puissante. (38)

II.1.2. Concentration

La loi de Fick, modélisant la pénétration d'un actif à travers la peau fait intervenir une différence : $C_1 - C_2$. C_1 est la concentration dans le milieu donneur (dans le cas d'une absorption d'actif cosmétique, il représente par exemple la concentration de l'actif au sein de la crème appliquée sur la peau) et C_2 est la concentration dans le milieu receveur (par exemple au sein de l'épiderme). Cette différence de concentration, ou gradient de concentration va être le moteur principal du mécanisme de diffusion passive.

Afin d'optimiser cette différence de concentration, l'une des possibilités galénique est de créer des produits sur-saturés en actif. Cette sur-saturation peut être créée à l'aide de solvants et co-solvants qui vont s'évaporer à la surface de la peau.

Des études ont notamment montré une augmentation de 5 à 10 fois du flux de pénétration de l'actif lors de l'utilisation d'une solution super-concentrée par rapport à une concentration classique. (38)

II.1.3. « Pro-drogues »

Comme nous l'avons vu précédemment, la peau est un organe métaboliquement actif. Cette activité métabolique est due à la présence au sein de l'épiderme d'enzymes telles que des estérases. Ces enzymes peuvent influencer l'absorption cutanée en transformant par exemple des composés lipophiles en composés plus hydrophiles pour leur permettre de diffuser au sein de l'épiderme ou de transformer un actif ayant été rendu lipophile pour lui permettre de traverser la couche cornée en molécule active. (18,38)

Le rétinol (vitamine A) est une vitamine liposoluble utilisée dans les produits anti-âge. Il stimule la production de fibres de collagène et d'élastine. L'application de rétinol sur la peau peut avoir des effets irritants, c'est pourquoi, les industries pharmaceutiques et cosmétiques cherchent à créer des dérivés afin d'augmenter la pénétration du rétinol, supprimer ses effets irritants et conserver ses propriétés anti-âges.

Le rétinyl palmitate est le plus stable des esters du rétinol et est utilisé dans la formulation de nombreux produits cosmétiques. Il peut être directement incorporé au sein de bases anhydres ou de phases grasses dans des produits cosmétiques. Une fois que le rétinyl palmitate pénètre à travers la couche cornée, il est métabolisé en rétinol par les estérases de l'épiderme. (39)

Une étude menée par J. BOEHNLEIN et al. réalisée sur de la peau de cochon d'inde et sur de la peau humaine a étudié la pénétration et la métabolisation du rétinyl palmitate. Les expériences sont réalisées grâce à la méthode de la cellule de diffusion et les résultats sont analysés par HPLC. Au sein de la peau humaine, 44% de la quantité de rétinyl palmitate appliquée est métabolisée en rétinol. (39)

De plus, cette étude confirme l'existence de réactions d'hydrolyse et de conjugaison au sein de l'épiderme.

De la même façon, l'acide rétinoïque, dérivé de la vitamine A, est utilisé en tant qu'anti-acnéïque et anti-âge (lutte contre les signes du vieillissement photo-induit tels que les rides, l'affinement de la peau, la perte d'élasticité et la sécheresse cutanée). Comme le rétinol, son application topique est limitée par son pouvoir irritant. Cet effet peut être limité par l'utilisation de rétinaldéhyde qui va être converti en acide rétinoïque au sein de l'épiderme. (36)

L'acide ascorbique (vitamine C) est utilisé dans les produits cosmétiques et cosméceutiques pour réduire les signes du vieillissement photo-induits tels que la texture de la peau et la perte de collagène et d'élastine. Cependant, à cause de son hydrophilie, sa pénétration cutanée est très faible. De plus, l'acide ascorbique est une vitamine instable à la lumière. Afin de l'intégrer dans les produits cosmétiques, de nombreux dérivés ont été étudiés tels que des sels d'acide ascorbique (sels de sodium et magnésium). Les 2 dérivés les plus stables sont l'ascorbyl tetra-isopalmitate et l'ascorbyl glucoside qui sont tous les 2 capables de pénétrer à travers la couche cornée (contrairement à l'acide ascorbique) et de diffuser jusqu'au derme ou ils seront

convertis en acide ascorbique. (37) L'ascorbyl tetraisopalmitate est par exemple retrouvé dans la crème « Super Aqua-Day Crème Fraîcheur » de Guerlain ou dans la crème dépigmentante « Dépiderm » de chez Uriage.

Ces 3 exemples montrent l'influence du système métabolique cutané dans la pénétration d'actifs. La métabolisation par les enzymes présentes au sein de l'épiderme ou du derme, permet de formuler les actifs sous forme de pro-drogue qui seront métabolisés et libéreront l'actif au sein de l'épiderme afin qu'il exerce son action. La connaissance et maîtrise de ce processus naturel permet de contourner les problèmes liés à la faible pénétration de certains actifs mais également leurs effets indésirables.

II.2. Influence de la forme galénique

La forme galénique d'un produit cosmétique correspond à l'aspect sous lequel celui-ci est présenté. Elle résulte des étapes de formulation qui ont permis le mélange d'actifs et d'ingrédients.

Dans le cas d'une formulation cosmétique, la formulation choisie doit être chimiquement stable et permettre une pénétration adéquate de l'actif. La formulation est garante des propriétés sensorielles du produit.

II.2.1. Nature du véhicule

Le véhicule correspond à l'ensemble des ingrédients destinés à recevoir l'actif. Son rôle principal est d'amener l'actif sur son site d'action. Afin de faciliter la diffusion de l'actif, son affinité avec le véhicule doit être faible (par exemple, l'association actif lipophile et véhicule hydrophile ou inversement sera fréquemment retrouvée). (24) Cette faible affinité de l'actif pour son véhicule va lui permettre de diffuser librement à travers celui-ci puis à travers la couche cornée. Cette affinité peut être modélisée par le coefficient de partage K_m (qui correspond au rapport de la concentration de l'actif au niveau de la peau sur celle au niveau du véhicule).

Une étude publiée par R.L.BRONAUGH et T.J.FRANZ qui a étudié l'effet du véhicule sur la pénétration cutanée de la caféine confirme ces données. L'étude est menée sur 3 types de formulation : un gel hydrophile, un gel à base d'éthylène glycol et une formulation à base de vaseline (lipophile). L'étude est menée in vitro sur des cellules de Franz utilisant des peaux cadavériques, les résultats sont analysés par HPLC. (40)

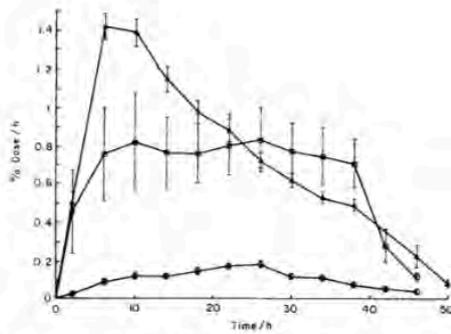


FIGURE 1. Effect of vehicles on caffeine absorption *in vitro*. Values are the mean (\pm SE) of 6-7 determinations. Δ = petrolatum; \square = ethylene glycol gel; \circ = water gel.

Figure 11 : Effet de la nature du véhicule sur l'absorption de la caféine *in vitro* (40)

Comme le montrent les résultats disponibles dans la figure ci-dessus, *in vitro*, l'absorption de la caféine est favorisée par la formulation à base de vaseline. En effet, lors de l'utilisation de la formulation à base de vaseline, 61,8% de caféine sont absorbés tandis que pour les gels d'éthylène glycol et d'eau, seulement 32,2% et 4,7% de caféine sont absorbés.

La caféine possède une forte solubilité dans l'eau (22g/L) tandis qu'elle est très faiblement soluble dans la vaseline (1,4g/L), cette faible solubilité de la caféine dans son véhicule lipophile permet une meilleure pénétration de celle-ci à travers la couche cornée. Le type de véhicule est important pour moduler la pénétration de la caféine. (40)

De même, l'absorption de l'actif est favorisée si le véhicule est sur-saturé en actif. Cette sur-saturation permet d'augmenter le gradient de concentration entre le produit appliqué sur la peau et l'épiderme et va faciliter l'absorption par diffusion passive. Pour une même concentration d'actif, le pourcentage de saturation du véhicule sera inversement proportionnel à la solubilité de l'actif dans celui-ci. La saturation des différents véhicules de l'étude précédente a été étudiée, les résultats montrent une saturation de 90% pour la formulation à base de vaseline tandis que la formulation gel d'éthylène glycol n'est saturée qu'à 20%. (40)

L'influence du type de véhicule sur la pénétration cutanée a également été montrée dans une étude menée par YOURICK et al. Deux formulations de rétinyl palmitate différentes (gel-crème et nanoémulsions) ont été étudiées à l'aide de cellules de Franz sur des peaux humaines et les résultats ont été analysés par méthode HPLC. Les résultats montrent une pénétration cutanée de rétinyl palmitate de 0,3% pour la formulation gel-crème et de 1,3% pour la formulation nanoémulsion. La formulation sous forme de nanoémulsion a donc amélioré la pénétration du rétinyl palmitate de 4 fois par rapport à la formulation gel-crème classiquement retrouvée en cosmétique. (41)

La nature du véhicule possède donc un rôle important dans la pénétration cutanée des actifs et doit être définie en fonction de celui-ci pour permettre une bonne pénétration.

II.2.2. Type de forme galénique

Les produits cosmétiques présentent de nombreuses formes galéniques. Le choix de celle-ci va principalement dépendre de la zone d'application du produit et du type d'actif.

Les principales formes galéniques disponibles en cosmétique et leur influence sur la pénétration sont étudiées ci-dessous.

II.2.2.1. Émulsions

Une émulsion est constituée de 2 phases habituellement non-miscibles mélangées entre elles et stabilisées grâce à des émulsionnants. Les émulsions sont constituées de 2 phases : une phase continue et une phase dispersée, représentée sous forme de gouttelettes. Il existe différents types d'émulsions : les émulsions eau dans l'huile (E/H ou W/O, la phase dispersée est hydrophile, la phase continue lipophile) et les émulsions huile dans eau (H/E ou O/W, la phase dispersée est lipophile, la phase continue hydrophile).

En fonction de la consistance finale du produit on retrouve des laits et des crèmes. (24)

La taille des gouttelettes de la phase dispersée permet de déterminer différents types d'émulsions : les émulsions, les microémulsions, les nanoémulsions, les émulsions multiples et les émulsions de pickering.

Ces formes ont un effet occlusif limité et permettent généralement une bonne pénétration du principe actif.

Les émulsions classiques sont constituées de gouttelettes d'une taille comprise entre 1 et 100µm, elles sont le plus souvent de couleur blanche.

II.2.2.1.1. *Microémulsions*

Les microémulsions sont des émulsions dont les gouttelettes ont une taille comprise entre 1 et 100nm, cette taille leur confère une bonne stabilité. Elles sont le plus souvent transparentes ou translucides. L'actif est solubilisé dans les gouttelettes ce qui permet une libération immédiate. Ce type d'émulsion est facile à formuler car elles se forment spontanément. En cosmétique, elles sont utilisées préférentiellement dans des formulations hydratantes à cause de leur effet occlusif.

Des études ont montré une augmentation de l'effet et de la pénétration de la vitamine E en utilisant des microémulsions. (42)

De nombreuses études ont montré l'intérêt des microémulsions pour améliorer la pénétration cutanée de molécules hydrophiles et lipophiles. Par exemple, DREHER et al. ont comparé la pénétration d'indométhacine et de diclofénac dans 2 formulations, une microémulsion et une solution d'isopropyl palmitate. L'étude est menée sur de la peau humaine selon la méthode

de la cellule de Franz. Les résultats montrent une augmentation de 3 à 6 fois de la pénétration des 2 molécules pour la formulation sous forme de microémulsion par rapport à la solution d'isopropyl palmitate. (43)

Les microémulsions permettent donc d'augmenter la pénétration cutanée d'un grand nombre de composés. Cette augmentation de la pénétration d'actif permise par les microémulsions est principalement due à leurs capacités de solubilisation de celui-ci mais également au type de tensioactif utilisé pour la préparation des émulsions. L'augmentation de la pénétration est donc dépendante des propriétés de l'actif mais également de la composition de l'émulsion. (43)

II.2.2.1.2. Nanoémulsions

Les nanoémulsions sont des émulsions dont les gouttelettes ont une taille inférieure à 100nm. Elles sont transparentes. Ces émulsions sont thermodynamiquement instables mais cinétiquement stables. Leur structure dépend principalement du type de procédé utilisé pour leur préparation.

Les 2 procédés principaux sont une émulsification spontanée (par inversion de phase) où l'utilisation d'un appareil à fort pouvoir de cisaillement (qui permet un meilleur contrôle de la taille des gouttelettes).

Les nanoémulsions sont très utilisées car elles ont de bonnes propriétés sensorielles (et permettent notamment une pénétration rapide des actifs grâce à la faible taille des gouttelettes les contenant) et physiques (notamment pour leurs propriétés hydratantes). Ce type d'émulsion peut être retrouvé dans un grand nombre de textures telles que les laits, les lotions, les gels ... (42)

Comme nous l'avons vu précédemment lors de l'étude de l'influence du type de véhicule sur la pénétration cutanée, une étude menée par YOURICK et al. sur 2 formulations de rétinyl palmitate différentes (gel-crème et nanoémulsions) a montré une augmentation de la pénétration cutanée du rétinyl palmitate de 4 fois par rapport à la formulation gel-crème. (41)

De même, une étude menée par KONG et al. étudie la pénétration de l' α -tocophérol (substance lipophile) à travers la peau de rats. L' α -tocophérol est formulé sous formes de nanoémulsions O/W ou d'une solution alcoolique d'éthanol. L'étude est réalisée selon la méthode de la cellule de Franz. Les résultats de cette étude montrent que seul l' α -tocophérol contenu dans la nanoémulsion pénètre à travers la couche cornée.

L'augmentation de la pénétration cutanée permise par la formulation nanoémulsion pour un actif lipophile est dépendante de la concentration de l'actif mais également de l'utilisation de tensioactifs (utilisés pour stabiliser l'émulsion) qui peuvent influencer la pénétration. (44)

II.2.2.1.3. Émulsions multiples

Les émulsions multiples peuvent être considérées comme des émulsions à l'intérieur d'autres émulsions. Les plus classiquement retrouvées sont les doubles émulsions. Une double émulsion est donc formée de 2 émulsions : une première : des gouttelettes sont dispersées dans une phase continue, et une seconde au sein des premières gouttelettes. Ces doubles émulsions peuvent être de type E/H/E (ou W/O/W) ou de type H/E/H (ou O/W/O). Ces 2 types d'émulsions sont illustrées dans le schéma ci-dessous.

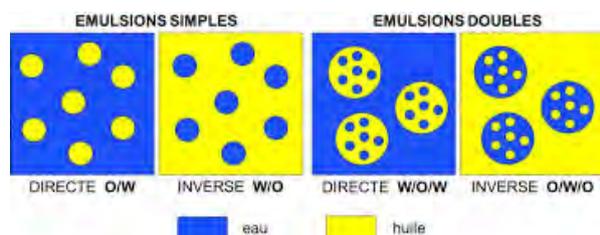


Figure 12 : Différents types d'émulsion (45)

Ces émulsions multiples sont plus compliquées à confectionner car elles nécessitent un double procédé d'émulsification et l'utilisation de minimum 2 tensioactifs afin de stabiliser les 2 interfaces. Leur utilisation peut être limitée à cause de leur instabilité physique (le mécanisme principal d'instabilité est la coalescence qui consiste en une fusion des gouttelettes). Cependant elles peuvent être utiles pour protéger certains actifs biologiques, vitaminiques ... Le type d'émulsion multiple majoritairement retrouvé en cosmétique sont celles à phase continue externe aqueuse (W/O/W). (24)

Ces systèmes sont connus pour permettre une diffusion prolongée des actifs qu'ils contiennent. De par le nombre d'interfaces à traverser pour un actif contenu au sein des gouttelettes internes de l'émulsion, il semble probable qu'une formulation sous forme d'une émulsion multiple ralentisse la pénétration cutanée des actifs qu'elle contient.

Cette hypothèse est confirmée par l'étude menée par O. DOUCET et al. qui étudie la pénétration cutanée de la caféine à travers 3 types de membrane (de la peau humaine, des épidermes reconstitués et des membranes synthétiques) en utilisant 2 formulations différentes une émulsion W/O/W et une émulsion W/O dont les constitutions sont semblables. Après application d'une quantité définie d'émulsion, l'étude est réalisée selon la méthode de la cellule de Franz et les résultats sont analysés par HPLC. (46)

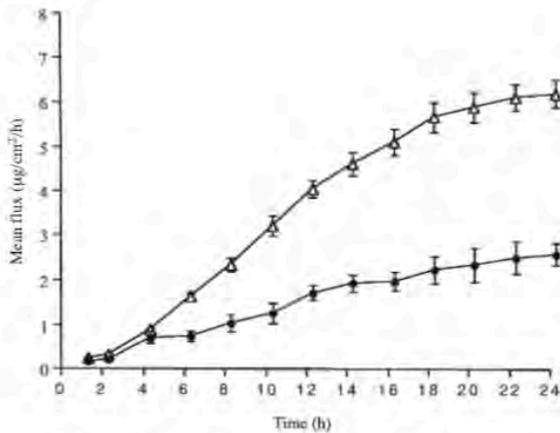


Figure 5. Diffusion rate (flux) vs time of caffeine through excised human skin from an O/W simple emulsion (Δ) and a W/O/W multiple emulsion (\bullet). Values are the means ($n = 5$) \pm SEM.

Figure 13 : Taux de diffusion de la caféine à travers une peau humaine en fonction du type d'émulsion utilisé (46)

Les résultats de l'étude menée sur de la peau humaine présentés ci-dessus montrent une diminution du flux moyen de caféine lors de l'utilisation d'une émulsion multiple (l'absorption de la caféine est 2,6 fois plus faible dans le cas de l'émulsion multiple).

Cependant, selon d'autres études menées par N.TOKGOZ, la pénétration d'acide ascorbique contenue dans une émulsion triple est augmentée par rapport à une émulsion simple W/O. (46)

Il semble évident que l'utilisation d'une émulsion multiple influence la libération de l'actif contenu dans la formule. Compte tenu des résultats divergents de ces différentes études, de la complexité de ce type d'émulsion et du nombre d'interfaces différentes mises en jeu, la pénétration cutanée d'un actif ne peut pas être déterminée simplement en analysant ses propriétés physico-chimiques et le sens de l'émulsion. Des études doivent être menées pour chaque actif souhaité afin de trouver le type d'émulsion donnant la meilleure pénétration cutanée. (46)

II.2.2.1.4. Émulsions de Pickering

Les émulsions de Pickering sont des émulsions particulières qui ne sont pas stabilisées par des tensioactifs mais par des particules solides. Plus stables que les autres types d'émulsions (notamment en présence d'électrolytes), l'utilisation de ce type d'émulsion permet d'éviter d'utiliser des tensioactifs synthétiques, fortement décriés au cours de ces dernières années. Elles sont stabilisées par des nanoparticules amphiphiles d'une taille inférieure à 200nm (par exemple de la silice, de l'oxyde de zinc ou du dioxyde d'aluminium préalablement recouvert de stéarate d'aluminium ou de diméthicone).

Ces émulsions ont une très bonne tolérance cutanée et peuvent notamment être utilisées dans la formulation des crèmes solaires. (42)

De par leur constitution différente des émulsions classiques (l'utilisation de particules solides amphiphiles pour stabiliser l'émulsion entraîne des modifications non négligeables du film interfacial), il semble évident que les 2 types d'émulsions ne vont pas avoir la même influence sur la pénétration des actifs.

Très peu d'auteurs ont étudié l'influence des émulsions de pickering sur la pénétration de composés. Une étude menée par J. FRELICHOWSKA et al a étudié la différence de pénétration de caféine entre une émulsion classique et une émulsion de pickering. Afin de mener cette étude, 2 émulsions E/H ne différant que par la présence ou non de tensioactif sont réalisées. La phase continue choisie est du diméthicone à cause de la faible solubilité de la caféine dans celui-ci. L'étude est réalisée sur de la peau porcine (sur laquelle l'hypoderme a été retiré), selon la méthode de la cellule de Franz. Les résultats sont analysés par HPLC. (47)

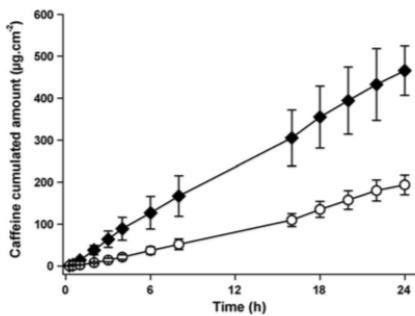


Fig. 1. Permeation profile of caffeine ($\mu\text{g cm}^{-2}$) from Pickering emulsion (\blacklozenge , $n=6$) and classical emulsion (\circ , $n=6$) over 24h. Each point represents the mean \pm S.E. of six determinations.

Figure 14 : Profil de pénétration de la caféine selon le type d'émulsion utilisé (47)

Les résultats illustrés par la figure ci-dessus montrent une amélioration de la pénétration de la caféine pour l'émulsion de pickering par rapport à l'émulsion classique. En effet, le coefficient de perméabilité, K_p , est 3 fois supérieur pour l'émulsion de pickering et le temps de latence est diminué de 2 fois.

De plus, à 24h, 12,7% de la quantité de caféine appliquée grâce à l'émulsion de pickering est passée dans le compartiment récepteur de la cellule de Franz contre 5,6% pour l'émulsion classique.

Les auteurs expliquent ces résultats par une possible interaction entre la formulation et les structures de la couche cornée et la pénétration de nanoparticules dans la formulation. L'adhésion des gouttelettes de l'émulsion de pickering à la couche cornée est supérieure à celle des émulsions classiques ce qui va entraîner une augmentation de la libération de l'actif dans la couche cornée.

Les résultats de cette étude montrent que le type d'émulsion choisi a une influence non négligeable sur la pénétration cutanée de l'actif.

Les émulsions de pickering semblent être une formulation intéressante pour améliorer la pénétration des actifs cosmétiques. (47)

Les émulsions sont un type de formulation intéressante en cosmétique de par leurs propriétés sensorielles et physico-chimiques. Elles permettent également de favoriser la pénétration d'actifs. Le type d'émulsion à privilégier dépend des caractéristiques physico-chimiques de l'actif mais également de la constitution de l'émulsion (sens, tensioactifs utilisés). Des études doivent donc être menées pour chaque actif en fonction de ses propriétés et du type d'action souhaitée pour choisir le type d'émulsion le plus pertinent.

II.2.2.2. Pommade

Contrairement aux émulsions, les pommades sont constituées d'une seule phase : lipophile ou hydrophile. Les pommades majoritairement retrouvées sur le marché sont les pommades lipophiles telles que la vaseline ou les cold cream. (24)

Ce type de forme galénique permet un important effet occlusif sur la peau et, de ce fait, une augmentation de la pénétration cutanée des actifs contenus dans la pommade. L'influence de l'effet occlusif sur la pénétration d'actifs sera étudiée dans la partie sur les patchs et les masques.

II.2.2.3. Gel

Les gels sont des préparations transparentes constituées d'une seule phase aqueuse (hydrogel), huileuse (oléogel) ou alcoolique. Leur texture gélifiée transparente est obtenue grâce à l'utilisation de polymères spécifiques. (24)

La pénétration des actifs est inférieure à celle obtenue par l'utilisation d'émulsions. (24,41)
Une étude menée par YOURICK et al sur la pénétration de rétinol contenu dans 2 types de formulation (gel et nanoémulsion) montre une pénétration de 5,7% de rétinol dans le cas de la forme gel et de 8,9% pour la forme nanoémulsion. Par rapport à une émulsion, la forme gel permet une moins bonne pénétration des actifs. (41)

II.2.2.4. Solutions, huiles

Les solutions et huiles sont des formes liquides. Les solutions ont une base hydrophile ou alcoolique, tandis que les huiles sont des formes liquides hydrophobes. (24)

Dans le domaine cosmétique, les galéniques sous forme d'huile sont majoritairement retrouvées dans les produits de bien-être et de massage.

Comme nous l'avons vu, afin d'avoir une pénétration optimale, un actif ne doit ni être trop hydrophile, ni être trop hydrophobe. Ces 2 types de formulations contiennent une seule phase soit hydrophile, soit lipophile et ne sont donc pas les formulations à privilégier afin d'avoir une pénétration optimale.

II.2.2.5. Patchs et masques

Les patchs et masques en tissus sont des formes imprégnées d'actifs. Leur format permet un important effet occlusif qui va favoriser la pénétration cutané des actifs. (24)

Cette augmentation de la pénétration passe par plusieurs mécanismes. L'occlusion permet une augmentation de l'hydratation cutanée ce qui va favoriser la pénétration des molécules hydrophiles ainsi qu'une diminution de la perte insensible en eau. De plus, elle permet une légère augmentation de la température cutanée à l'endroit de l'application ce qui va également favoriser la pénétration. L'augmentation de la teneur en eau de la couche cornée entraîne un gonflement des cornéocytes qui deviennent jusqu'à 10 fois plus perméables, ce qui facilite la pénétration par la voie intracellulaire. (24)

Davantage utilisés dans le domaine pharmaceutique, les patchs et masques sont de plus en plus retrouvés dans le domaine cosmétique. Des patchs à la vitamine E sont notamment retrouvés pour leur effet anti-rides. De même, de nombreux masques en tissus ont fait leur apparition sur le marché et permettent de la même manière que leurs versions sous forme d'émulsions appliquées en couche épaisse de faire pénétrer les actifs qu'ils contiennent.

II.2.3. Vectorisation

La vectorisation consiste en la formulation d'un véhicule qui permet une administration de la concentration maximale d'actif sur le site d'action. La pénétration se fait alors grâce aux propriétés physico-chimiques du vecteur et non plus de l'actif.

La vectorisation sert à protéger un actif (qui serait par exemple instable chimiquement ou physiquement) afin de lui permettre d'atteindre son site d'action. Mais permet également un contrôle de la libération, en effet, le vecteur constitue une barrière semi-perméable que l'actif devra traverser afin de diffuser sur son site d'action. La vectorisation peut également permettre de favoriser le passage de l'actif à travers la couche cornée.

Les vecteurs utilisés peuvent être passif ou actif. Les vecteurs actifs, principalement utilisés dans l'industrie pharmaceutique permettent un ciblage actif d'un site d'action par la fixation à leur surface de particules telles que les anticorps, des PEGs hydroxylés, des ligands spécifiques ... Le choix du vecteur et des ligands de surface se fait en fonction de la zone d'action souhaitée.

II.2.3.1. Vecteurs de 1^{ère} génération : Microsphères, Microcapsules

Les premiers vecteurs utilisés en médecine et cosmétique sont des microparticules (ayant une taille comprise entre 1nm et 1mm).

Les sphères et les capsules diffèrent de par la composition de leur cœur : les sphères sont constituées d'un excipient solide, elles sont dites pleines tandis que les capsules sont creuses. Les microcapsules peuvent être chargées (cationiques ou anioniques) et peuvent encapsuler des principes actifs hydrophiles ou lipophiles. (48)

Une étude de S.BOURGEOIS a étudié la pénétration de la caféine à travers la peau en utilisant 2 formulations différentes : une suspension dans laquelle la caféine était encapsulée au sein de microsphères de 2,8 μ m de diamètre) et une solution aqueuse de caféine. (49)

L'étude est menée selon la méthode de la cellule de Franz et les résultats sont analysés à 24 et 72h. Au bout de 24h, les résultats montrent une concentration de caféine 2 fois plus importante dans le cas des microsphères (22,6% contre 9,99%). Après 72h, la concentration de caféine retrouvée dans le compartiment récepteur de la cellule de Franz (qui a donc traversé la peau et atteint l'hypoderme, site d'action des produits minceur à base de caféine) contenait 15,3% de caféine libre (issue de la solution de caféine) et 27,8% de caféine encapsulée dans les microsphères. (49)

Cette étude montre que l'encapsulation de la caféine dans des microsphères permet d'augmenter sa pénétration cutanée par rapport à une solution aqueuse.

II.2.3.2. Vecteurs de 2nde génération

II.2.3.2.1. Liposomes

Les liposomes sont des vésicules constituées d'une bicouche lipidique. Cette structure est présentée dans la figure ci-dessous.

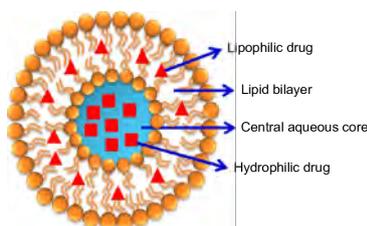


Figure 15 : Structure d'un liposome (50)

D'une taille comprise entre 25 et 5000nm, les liposomes permettent l'encapsulation des 2 types d'actifs : hydrophiles et lipophiles. Les actifs lipophiles sont contenus au sein de la bicouche lipidique tandis que les actifs hydrophiles sont contenus au cœur du liposome. (51)

Il existe différents types de liposomes qui sont classés en fonction de leur taille. La Figure 16 ci-dessous présente les principaux types de liposomes. (52)

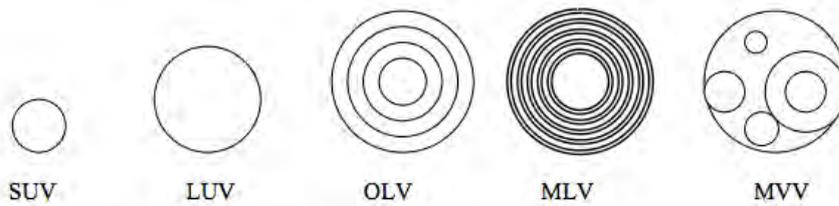


Figure 16 : Représentation schématique des différents types de liposomes (52)

Les tailles de ces liposomes sont les suivantes :

- SUV = Small Unilamellar Vesicle ; 20-100nm
- LUV = Large Unilamellar Vesicle ; >100nm
- OLV = Oligolamellar Vesicle ; 0,1-1 μ m
- MLV = Multilamellar Large Vesicle ; > 0,5 μ m
- MVV = Multi Vesicular Vesicle ; > 1 μ m

Les liposomes multilamellaires contiennent plusieurs bicouches lipidiques concentriques (pour les OLV qui en contiennent moins de 5 et les MLV qui en contiennent entre 5 et 20) ou non concentriques (pour les MVV).

Par opposition, les liposomes unilamellaires ne contiennent qu'une seule bicouche lipidique.

La bicouche lipidique des liposomes peut être constituée par des lipides tels que les phosphatidylcholines ou par des tensioactifs.

Leurs fonctions sont dépendantes de leur composition chimique, de la taille des vésicules, de leur forme, de leur charge et de leur homogénéité (présence d'un ou plusieurs types de lipides).

Il semblerait que les liposomes puissent pénétrer par les annexes cutanées mais également fusionner avec les membranes de certains types cellulaires. (51)

Concernant la modulation de la pénétration cutanée permise par les liposomes, les avis des auteurs sont divergents.

Une étude menée par Y.K OH et al a étudié l'influence de différentes formes liposomales sur la pénétration du rétinol à travers la peau. Les 4 formes étudiées sont : une forme de liposomes déformables formulée à base de Tween 20, une forme de liposomes neutres à base de Phosphatidylcholine, une forme de liposomes négatif et du rétinol libre. (53)

Les liposomes déformables sont semblables aux liposomes classiques mais différent de par leur élasticité.

L'étude est réalisée sur de la peau humaine cadavérique selon la méthode de la cellule de Franz.

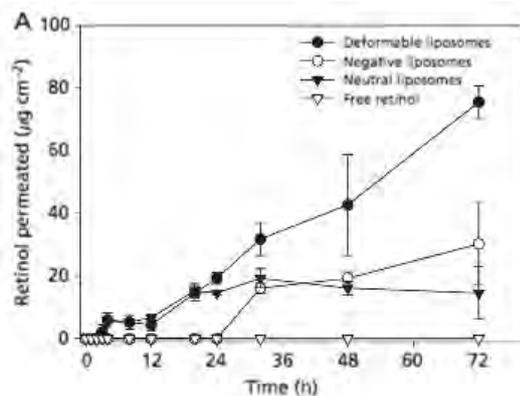


Figure 17 : Pénétration cutanée du rétinol encapsulé dans différentes formes galéniques (53)

Les résultats présentés sur la figure ci-dessus montrent une nette augmentation de la pénétration cutanée par la forme de liposome déformable. Concernant la pénétration cutanée permise par les 2 formes de liposomes plus classiques (neutre et chargé négativement), elle ne semble que peu augmentée par rapport à la forme libre du rétinol. (53)

Une étude de D.IMBERT et al étudie l'influence de l'encapsulation dans des liposomes sur la pénétration cutanée de l'acide rétinoïque. (54) L'étude est réalisée sur des peaux cadavériques humaines d'où ont été isolées individuellement chacune des couches cutanées. Différents types de liposomes unilamellaire ou multilamellaire sont préparés. Les solutions contrôles sont des solutions d'acide rétinoïque à 0,05% dans de l'éthanol ou d'acide rétinoïque à saturation dans un mélange éthanol + Transcutol.

Les résultats montrent que quel que soit le type de liposome utilisé, la forme encapsulée ne permet pas une meilleure pénétration et diffusion de l'actif au sein de la peau. (54)

Ces résultats vont dans le même sens que ceux de l'étude précédente et sembleraient montrer que l'encapsulation du rétinol et de l'acide rétinoïque au sein de liposomes ne favorise pas leur pénétration.

D'autres études sembleraient cependant dire le contraire. BONNET et al, ont notamment fabriqué des liposomes cationiques et étudié leur influence sur la pénétration cutanée de composés. Pour ce faire, ils ont étudié l'inhibition de la production de mélanine. L'actif incorporé dans les liposomes est de l'ascorbyl glucoside, dérivé stable de la vitamine C, utilisé en cosmétique comme antioxydant et comme éclaircissant. Les résultats montrent que pour une même concentration en ascorbyl glucoside, l'inhibition de la synthèse de mélanine est plus importante pour la forme vectorisée (96,7% contre 80%). Cette étude semble donc montrer que les liposomes cationiques permettent d'augmenter la pénétration de l'ascorbyl glucoside pour lui permettre d'atteindre sa cible et d'augmenter son efficacité. (55)

Ces différentes publications montrent que tous les types de liposomes ne sont pas identiques en matière de pénétration cutanée. En effet, les chercheurs s'accordent à dire que des

liposomes « classiques », neutres constitués d'une bicouche lipidique n'augmentent pas ou peu la pénétration des actifs. Cependant, d'autres formes de liposomes telles que les liposomes déformables semblent être intéressantes. De plus, ces différentes études concernent différents actifs, d'autres études sont nécessaires afin de comprendre le mécanisme d'action de ce type de liposomes, d'étudier leur sécurité mais également le spectre de molécules concernées par l'encapsulation.

II.2.3.2.2. Nanoparticules lipidiques

Les nanotechnologies sont utilisées dans les cosmétiques depuis les années 60 afin d'augmenter la stabilité physicochimique des actifs et leur pénétration cutanée. Majoritairement, les vecteurs nanométriques utilisés en cosmétique sont des vésicules lipophiles d'une taille comprise entre 1 et 100nm, elles permettent l'encapsulation d'actifs lipophiles. L'utilisation des nanotechnologies est principalement retrouvée au sein des produits solaires et des produits anti-âge où elles permettent une augmentation de la qualité et de l'efficacité des produits. (56)

Cependant, depuis quelques années, l'utilisation des nanoparticules est de plus en plus décriée. Selon la définition de l'article 2 du règlement cosmétique N°1223/2009, les nanoparticules sont des « matériaux insolubles ou biopersistants, fabriqués intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100nm. Les nanoémulsions et nanopigments sont également considérés comme nano-ingrédients. » Leur utilisation est soumise à une évaluation de sécurité, doit être signalée dans la liste INCI par la mention [nano] et doit être déclarée lors de la déclaration du produit cosmétique sur le site du CPNP.

Les propriétés notamment toxicologiques des nanomatériaux sont peu évaluées chez l'homme, il est recommandé d'inclure dans l'évaluation de la sécurité du produit toutes les voies d'exposition possible afin de pouvoir garantir une innocuité totale du produit cosmétique. (57)

Deux types de nanoparticules sont utilisés en cosmétiques : les nanoparticules solides lipidiques (SLN) et les vecteurs lipidiques nanostructurés (NLC).

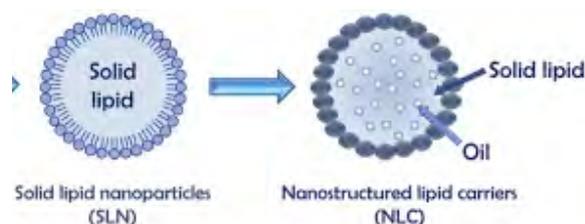


Figure 18 : Principaux types de nanoparticules (58)

La principale différence entre ces 2 types de nanoparticules réside dans la composition du cœur de la particule (59):

- Les SLN dérivent des nanoémulsions O/W ou la phase lipophile est remplacée par des lipides solides
- Les NLC contiennent un mélange de lipides solides et liquides

Une étude de ÜNER et al. a notamment étudié la différence de pénétration de l'ascorbyl palmitate sous 3 formulations différentes : encapsulé dans des nanoparticules solides lipidiques, dans des vecteurs lipidiques nanostructurés ou sous formes de nanoémulsion. Les 2 vecteurs sont dispersés dans des hydrogels.

L'ascorbyl palmitate est un dérivé lipophile de la vitamine C. Il est utilisé en cosmétique pour son effet anti-radicalaire, inhibiteur de la mélanogénèse et ses propriétés anti-âge.

L'étude est réalisée sur des peaux humaines (sur lesquelles l'hypoderme a été préalablement enlevé) selon la méthode de la cellule de Franz.

Les résultats sont présentés dans la Figure 19 ci-dessous.

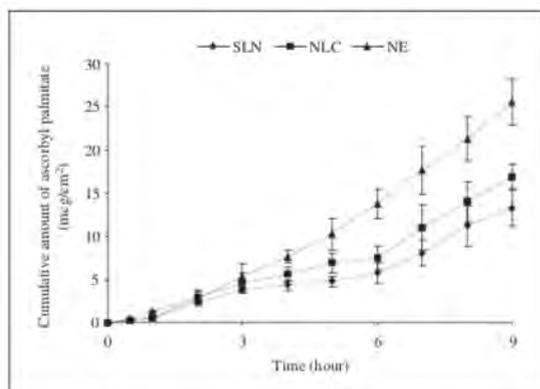


Fig. 4: AP penetration through human skin from the hydrogel formulations (n = 3)

Figure 19 : Comparaison de la pénétration de l'ascorbyl palmitate en fonction de la formulation utilisée (56)

Les résultats montrent une pénétration de l'ascorbyl palmitate plus importante pour la formulation sous forme de nanoémulsion. Les 2 formulations vectorisées sous forme de nanoparticules ont une pénétration inférieure. Cependant, pour les nanoparticules, la pénétration se fait en 2 phases. En effet, comme le montre le graphique ci-dessus, il y a une première phase de libération, puis un plateau entre 4 et 6h et une 2^{nde} phase de libération au bout de 6h post-application. Ces 2 phases correspondent à une libération de l'actif contenu en surface du vecteur puis à celui contenu au cœur du vecteur. (56)

Une autre étude étudiant la pénétration du coenzyme Q10 sous 3 formulations différentes : une forme vectorisée dans des SLN, une formulation à base d'isopropanol et une formulation dans de la paraffine liquide a montré une augmentation de la pénétration permise par la forme vectorisée. L'étude est réalisée par « tape-stripping » (les couches supérieures de la peau sont arrachées à l'aide d'un adhésif spécifique). Les résultats montrent une nette

augmentation de la pénétration du coenzyme Q10 pour la forme vectorisée. En effet, la quantité cumulée de coenzyme Q10 est de 53% contre 1% et 28% pour les formulations à base d'isopropanol et de paraffine liquide. (59)

Les résultats de ces 2 études montrent que les nanoparticules sont un type de vecteur capable de favoriser la pénétration des actifs lipophiles bien qu'elles ne soient pas la formulation la plus adaptée pour tous les actifs.

Les principaux mécanismes de pénétration des NLC sont présentés dans la Figure 20 ci-dessous. (59)

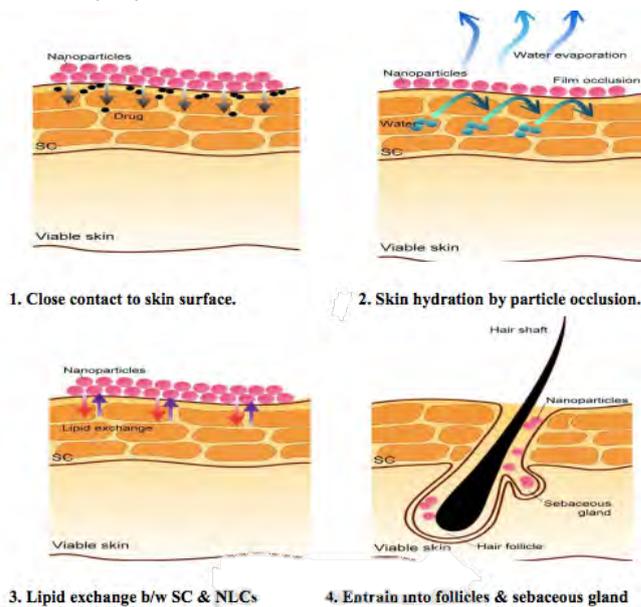


Figure 7:- Possible mechanisms for skin permeation enhancement of drugs or active ingredients from nanostructured lipid carriers (NLCs).⁴³

Figure 20 : Principaux mécanismes de pénétration cutané des actifs contenus dans les NLCs (59)

Les 4 mécanismes de pénétration supposés sont les suivants (59):

- 1 : Adhésion à la surface cutanée. Les actifs contenus dans les nanoparticules vont ensuite diffuser à travers la couche cornée.
- 2 : Occlusion. De par leur taille nanométrique, les particules lipidiques vont créer un film à la surface de la peau et avoir un effet occlusif. Cet effet occlusif va limiter la perte insensible en eau et permettre une augmentation de la pénétration cutanée.
- 3 : Échanges lipidiques entre la couche cornée et les vecteurs. Ces échanges vont entraîner une désorganisation des membranes des vecteurs et de la couche cornée et permettre une libération des actifs.
- 4 : Pénétration par les annexes cutanées.

Les nanoparticules lipidiques sont donc une forme de vecteur permettant une modulation de la pénétration cutanée des actifs lipophiles.

Pour une utilisation cosmétique, ce type de vecteur n'est pas le plus pertinent à cause des risques potentiels des structures nanométriques et du faible éventail d'actifs concernés (uniquement des actifs lipophiles).

II.2.3.3. Vésicules et matrices à base de silicones

Les silicones peuvent également servir de vecteurs à certains types d'actifs cosmétiques. La première approche de l'utilisation de silicones pour la pénétration d'actifs consistait en la suspension d'aluminium zirconiumtetrachlorohydrox (anti-perspirant) dans des vésicules à base de silicones volatils. La libération de l'actif se faisait par évaporation des silicones. (42)

Actuellement, pour former ces vésicules, les silicones les plus utilisés sont des élastomères de silicones. En effet, ces élastomères forment un maillage entre eux qui permet de piéger l'actif. La plupart des actifs cosmétiques peuvent comme cela être piégés au sein des élastomères de silicones. Cette encapsulation d'actifs au sein de réseaux est principalement retrouvée pour encapsuler des parfums et pour moduler leur libération à la surface de la peau (les parfums ne doivent en aucun cas pénétrer à travers la couche cornée notamment à cause de leur potentiel allergisant). (42)

II.3. Adjuvants, promoteurs d'absorption

De nombreux composés chimiques peuvent être considérés comme des promoteurs d'absorption pour les industries pharmaceutiques et cosmétiques. Un bon promoteur d'absorption doit satisfaire aux conditions suivantes (60) :

- Il doit être non-toxique et non irritant pour la peau
- Il doit permettre une action rapide et reproductible
- Il ne doit pas avoir d'effets pharmacologiques
- Il doit permettre la pénétration des actifs contenus dans le produit sans pour autant entraîner une perte de composés endogènes (et ne doit donc pas ou très peu altérer les barrières biologiques)
- L'intégrité de la barrière cutanée doit être conservée (ou retrouvée rapidement)
- Il doit être compatible avec un grand nombre de formulations

A ce jour, aucun promoteur d'absorption ne satisfait complètement à toutes ces caractéristiques, cependant, certains, détaillés dans la partie ci-dessous présentent des caractéristiques intéressantes.

Les modes d'actions des différents promoteurs, souvent complexes, passent par une interaction avec les lipides de la couche cornée. La Figure 21 ci-dessous donne un aperçu des principaux modes d'actions retrouvés.

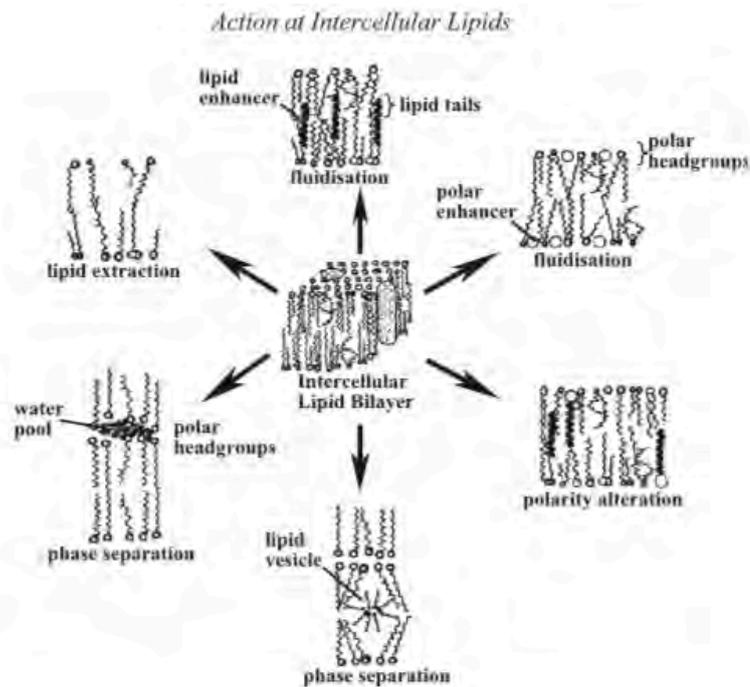


Fig. 1. Actions of penetration enhancers within the intercellular lipid domain (modified from [2]).

Figure 21 : Principaux modes d'action des promoteurs d'absorption sur les lipides intercellulaires (60)

Les principales actions des promoteurs d'absorption sur les bicouches lipidiques biologiques passent par :

- Une fluidification des membranes
- Une extraction lipidique
- Une séparation des 2 couches lipidiques
- Une altération des groupements polaires

Nous allons au sein de cette 3^{ème} sous-partie nous intéresser aux principaux promoteurs d'absorption utilisés en cosmétique.

II.3.1. Tensioactifs

Les tensioactifs sont des molécules amphiphiles (ayant une tête polaire hydrophile et une queue apolaire lipophile) qui peuvent être classées en différents groupes selon la charge ou non de leur tête polaire :

- Les tensioactifs anioniques, chargés négativement
- Les tensioactifs cationiques, chargés positivement
- Les tensioactifs amphotères, capables de prendre une charge positive ou négative en fonction du pH
- Les tensioactifs non-ioniques

Le tableau ci-dessous présente quelques familles de tensioactifs et leurs principales applications.

Tableau 1 : Principales familles de tensioactifs (61)

Type de tensioactif	Tensioactifs anioniques	Tensioactifs cationiques	Tensioactifs amphotères	Tensioactifs non-ioniques
Familles chimiques	- Carboxylates - Sulfonates - Sulfates	- Sels d'amines - Sels d'ammoniums quaternaires	- Bétaïnes - Imidazolines - Amphoacétates	- Esters - Éthers - Amines
Applications	- Détergents - Moussants	- Mouillants - Dispersants - Bactéricides	- Détergents - Moussants - Bactéricides	- Emulsionnants - Solubilisants
Limites	Irritants pour la peau. Peu compatible avec les autres tensioactifs.	Irritants pour la peau et les muqueuses. Peu compatible avec les autres tensioactifs.	/	/
Exemple de tensioactif	Sodium Lauryl Sulfate	Cétrimonium bromide, Benzalkonium chloride	Cocoamidopropyl bétaine	Polyéthylènes glycols, poloxamères

Les tensioactifs sont utilisés dans de très nombreux produits pharmaceutiques et cosmétiques pour leurs propriétés détergentes, solubilisantes, adhésives, émulsionnantes ou d'agents de suspension.

Leur mode d'action passe par une absorption à l'interface de 2 milieux lipophile et hydrophile et une diminution de la tension interfaciale. Ils vont notamment pouvoir interagir à l'interface des membranes biologiques et permettre de ce fait une modification de la structure des bicouches lipidiques et une augmentation de la pénétration cutanée des actifs contenus dans le produit. (62)

Les tensioactifs peuvent également s'associer entre eux pour former des micelles.

L'une des caractéristiques principale des tensioactifs est leur HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance). Ce HLB varie de 0 à 20, les tensioactifs très lipophiles ayant un HLB de 0, ceux très hydrophiles ayant un HLB de 20. Cette échelle de HLB est intéressante car elle permet notamment de réaliser des émulsions stables, en effet, une émulsion nécessite souvent l'addition de plusieurs tensioactifs. En additionnant les HLB, il est possible de trouver le mélange de tensioactifs le plus pertinent à la stabilisation de l'émulsion.

Les tensioactifs anioniques et cationiques sont les plus agressifs, ils permettent une plus grande altération de la couche cornée (et une meilleure pénétration des actifs) mais entraînent des risques plus importants d'irritation. Les tensioactifs les mieux tolérés par la peau sont les tensioactifs amphotères tels que les bétaines. (62)

Les tensioactifs cationiques sont réglementés et ne doivent pas être retrouvés à plus de 0,1% dans les formules cosmétiques. (61)

Les tensioactifs sont une catégorie de molécules pouvant avoir un rôle de promoteur d'absorption. Cependant, à cause de leur potentiel pouvoir irritant, ce ne doit pas être leur rôle principal et leur quantité au sein des formules doit être contrôlée.

II.3.2. Solvants

Comme nous l'avons vu l'utilisation de solvants peut également augmenter la pénétration d'actifs cosmétiques. Les principaux mécanismes d'action des solvants pour augmenter la pénétration cutané sont les suivants (60) :

- Ils augmentent la solubilité de l'actif dans le véhicule ce qui peut favoriser la pénétration des molécules qui de base sont incompatibles (car totalement insolubles) avec un type de véhicule donné
- Ils augmentent la perméation de la couche cornée
- Ils peuvent par leur évaporation entraîner la formation d'une solution sur-saturée en actif ce qui va augmenter le gradient de concentration et favoriser la pénétration
- Quand ils sont appliqués à de fortes concentrations pendant une longue durée, ils peuvent entraîner l'extraction de lipides de la couche cornée

Différents types de solvants seront étudiés dans les parties suivantes.

II.3.3. Exemple de classes d'ingrédients utilisées pour favoriser la pénétration cutanée

II.3.3.1. Alcools, Glycols

Le principal alcool utilisé comme solvant ou co-solvant au sein des produits pharmaceutique et cosmétique est l'éthanol.

Les différents mécanismes décrits précédemment permettent à l'éthanol d'augmenter la pénétration d'actifs au sein de la peau. Cela a notamment été montré dans de nombreuses publications où l'éthanol augmentait le flux de pénétration de l'hydrocortisone à travers de la peau de rat. Lors de son utilisation en mélange avec de l'eau, l'influence de l'éthanol sur la pénétration cutanée s'avère être concentration dépendante. (60)

Le Propylène glycol est également un solvant souvent utilisé pour ses propriétés de promoteur d'absorption.

En effet, une étude réalisée in vivo par MELOT et al sur l'influence de différents promoteurs d'absorption sur la pénétration cutanée du rétinol montre que celle-ci est augmentée pour la formulation à base de propylène glycol. En effet, 20% du rétinol pénètre à une profondeur supérieure à 8µm (contre moins de 5% pour une formulation du rétinol dans un mélange d'acides gras). (63)

L'éthanol et le propylène glycol sont donc des solvants permettant d'augmenter la pénétration des actifs.

II.3.3.2. Huiles essentielles et Terpènes

Avec l'avènement des produits naturels, les huiles essentielles deviennent un élément incontournable de nombreux produits cosmétiques.

Certaines huiles essentielles peuvent, de par leur composition chimique, influencer la pénétration des actifs. C'est le cas notamment de l'huile essentielle d'Eucalyptus.

Une étude de KARPANEN et al a étudié l'influence de l'huile essentielle d'Eucalyptus sur la pénétration de la Chlorhexidine (molécule hydrosoluble) à travers de la peau humaine selon la méthode de la cellule de Franz. Les résultats, analysés par chromatographie haute performance montre que la combinaison de la chlorhexidine dans une solution de 70% d'isopropyl alcool et de 10% d'huile essentielle d'eucalyptus permet d'augmenter la pénétration de la chlorhexidine jusqu'au derme par rapport à une solution d'isopropyl alcool seul. De plus, l'augmentation de la pénétration permise par l'huile essentielle d'eucalyptus est concentration dépendante : plus les quantité d'huile essentielle sont importantes, plus la quantité d'actif pénétrant à travers la couche cornée est importante. (64)

D'autres huiles essentielles telles que les huiles essentielles de Niaouli, de Turpentine, de Tulsi, de Menthe poivrée ont également des propriétés de promoteur d'absorption. (65)

L'un des composés majoritairement présent dans les huiles essentielles sont les terpènes. Ce sont des molécules non cycliques, composées uniquement d'atomes de carbone, hydrogène et oxygène. (62)

De nombreux terpènes sont utilisés pour augmenter la pénétration d'actifs, par exemple le L-menthol est utilisé pour augmenter la pénétration de l'hydrocortisone chez les souris. (62)

Le groupe des terpènes est un groupe prometteur contenant de nombreux composés capables d'augmenter la pénétration des actifs aussi bien lipophiles qu'hydrophiles et ayant une faible toxicité cutanée. Les terpènes tels que le Limonène, le Menthol, le 1-8-Cinéol, le Geraniol favorisent la pénétration des actifs. (65)

Le mécanisme de facilitation de la pénétration passe par une altération de la couche cornée et une modification des propriétés de diffusion de l'actif.

Cependant, même si les propriétés de promoteur d'absorption des terpènes et plus largement des huiles essentielles peuvent être intéressantes, il ne faut pas oublier que les huiles essentielles possèdent pour la plupart une intense activité pharmacologiques. Une trop forte quantité ne serait donc pas exploitable en cosmétique. L'utilisation des huiles essentielles en cosmétique peut être un moyen de faciliter la pénétration d'actifs, mais des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer la quantité qui permettrait une augmentation de la pénétration cutanée sans induire d'effets systémiques.

II.3.3.3. Azone

L'Azone (ou 1-dodecylazacycloheptan-2-one ou laurocapram) est le premier élément chimique à avoir été créé spécifiquement en tant que promoteur d'absorption. Chimiquement, sa structure ressemble à un amide cyclique sur lequel est fixé une structure pyrrolidone. L'Azone est transparent, sans odeur et possède un Log P de 6,2 (c'est une structure très lipophile). Il est compatible avec la plupart des solvants organiques. (60)

De plus, il est peu irritant, peu toxique et possède une faible activité pharmacologique (certaines études révèlent une faible activité antivirale).

Comme la plupart des promoteurs d'absorption, son effet est concentration dépendant et est influencé par le type de véhicule. Cependant, il semble être plus actif pour de faibles concentrations (entre 0,1 et 5%).

Le mécanisme d'action de l'azone est mal connu, il semblerait de par sa structure que celui-ci interagisse avec les domaines lipidiques de la couche cornée et entraîne une modification de son arrangement lipidique. Cependant, il a été montré qu'après application, l'azone est retrouvé au sein des lipides de la couche cornée mais également sous forme d'une phase distincte dans la couche cornée.

Des études supplémentaires sont nécessaires afin de comprendre le mécanisme d'action de l'azone et d'étudier son devenir dans l'organisme. (60)

II.3.3.4. Iminosulfuranés

Les iminosulfuranés sont des composés chimiques aromatiques, stables et faiblement toxiques qui peuvent être utilisés comme promoteurs de pénétration.

Une étude de KIM et al a étudié l'influence de certains iminosulfuranés sur la pénétration cutanée. Les résultats de cette étude montrent que 2 des iminosulfuranés testés (le S,S-diméthyl-N-(5-nitro-2-pyridyl) iminosulfurané et le S,S-diméthyl-N-(4-bromobenzoyl) iminosulfurané) entraînent une augmentation de la pénétration cutanée selon des ratios de 23,1 et 9 tandis que les autres imidosulfuranés (le S,S-diméthyl-N-(benzenesulfonyl) iminosulfurané, le S,S-diméthyl-N-(2-méthoxycarbonylbenzenesulfonyl) iminosulfurané et le

S,S-dimethyl-N-(4-chlorobenzenesulfonyl) iminosulfurane) entraînent une diminution de la pénétration selon des ratios de 0,5, 0,2 et 0,4. (66)

Cette étude montre qu'au sein d'une même famille chimique, tous les composés ne sont pas équivalents, certains peuvent être des promoteurs d'absorption tandis que d'autres peuvent diminuer l'absorption d'un même actif. Certains iminosulfuranes sont donc des composés capables d'augmenter la pénétration cutanée des actifs tandis que d'autres permettent de la retarder.

II.3.3.5. Oxazolidinones

Les Oxazolidinones sont une nouvelle classe d'agents chimiques dérivés des antibiotiques et de plus en plus utilisés en cosmétique. Ils permettent un ciblage des actifs (notamment l'acide rétinoïque) dans les différentes couches de la peau et diminuent le risque de passage systémique de par leur haut poids moléculaire et leur forte liposolubilité. (62)

Leur mécanisme d'action est dû à leur forte ressemblance structurale avec les céramides et sphingosines qui composent la couche cornée. En effet, ils vont interagir avec ces lipides et fluidifier la bicouche lipidique ce qui va permettre de favoriser la pénétration des actifs. (67)

Cependant, ils ne constituent pas un promoteur d'absorption de choix en cosmétique de par leur caractère irritant et le risque de résistances.

II.3.3.6. Pyrrolidones

Les pyrrolidones sont utilisés pour augmenter la pénétration cutanée de différents types de molécules qu'elles soient hydrophiles ou lipophiles (mais semblent cependant avoir un effet plus marqué pour les molécules hydrophiles ce qui s'explique assez aisément par le fait que les molécules lipophiles sont capables de pénétrer librement). Les 2 pyrrolidones les plus étudiées sont les N-méthyl-2-pyrrolidone et 2-pyrrolidone. Ces solvants polaires sont miscibles avec la plupart des solvants classiques.

Des études ont montré la capacité des pyrrolidones à augmenter la pénétration de nombreuses molécules hydrophiles telles que le mannitol, le 5-fluorouracile et la sulphaguanidine et hydrophobes telles que l'hydrocortisone et la progestérone. (60)

Leur mécanisme d'action passe par l'altération de la couche cornée. Ils sont utilisés pour créer un effet réservoir dans la peau qui permettra une libération prolongée de l'actif depuis la couche cornée. (62)

II.3.3.7. Sulfoxides

Le DMSO ou Diméthylsulfoxyde est un solvant polaire qui fait partie des promoteurs de pénétration les plus étudiés. L'effet d'augmentation de la pénétration permis par le DMSO est

concentration dépendant et nécessite bien souvent, l'utilisation de co-solvants. A fortes concentrations, le DMSO peut entraîner des érythèmes et un blanchiment de la couche cornée. (62)

Pour contourner ces problèmes, d'autres solvants tels que le DMF (N,N-diméthylformamide) ou le DMAC (Diméthylacetamide) ont également été étudiés. Une étude de SOUTHWELL et BARRY montre une multiplication du flux de caféine par 12 lorsque la peau a préalablement été traitée par du DMF. Les résultats de cette étude concluent à un effet irréversible des dommages causés par l'utilisation du DMF sur la couche cornée. Ces solvants alternatifs au DMSO ne semblent pas être une approche intéressante en cosmétique. (62)

Le mécanisme d'action des sulfoxides sur la pénétration cutanée passe par une dénaturation des protéines (ce qui entraîne notamment un changement de conformation de la kératine). Bien que le DMSO soit encore couramment utilisé en cosmétique, les sulfoxides ne semblent pas être la catégorie d'ingrédients à privilégier de par leur mécanisme d'action agressif. (62)

II.3.3.8. Phospholipides

Comme nous l'avons vu précédemment, les phospholipides peuvent être utilisés pour former des vésicules et servir de vecteurs aux actifs.

Cependant, ce sont également des promoteurs d'absorption sous leur forme non vésiculaire. Par exemple, l'utilisation de phosphatidylcholine à 1% dans du propylène glycol permet une augmentation du flux de théophylline. (60) Cependant, l'influence du propylène glycol dans cette augmentation du flux de pénétration n'est pas mentionnée, or, comme nous l'avons vu, le propylène glycol est un solvant favorisant de lui-même la pénétration des actifs.

Le mécanisme d'action des phospholipides dans l'augmentation de la pénétration cutanée n'est pas élucidé. Il n'a pas été prouvé qu'ils interagiraient avec les lipides de la couche cornée, cependant, compte tenu de leur structure, ce type d'action est le plus plausible.

Les phospholipides vont également former un film à la surface de la peau et permettre une augmentation de l'hydratation cutanée (qui comme nous l'avons vu permet une augmentation de la pénétration cutanée). (60)

II.3.3.9. Acides gras

Les acides gras à longue chaîne peuvent également améliorer la pénétration des actifs en interagissant avec les lipides de la couche cornée. En s'insérant au sein des domaines lipidiques de la couche cornée, ils permettent une perturbation des fonctions barrières et augmentent la pénétration des actifs. (67)

Les longueurs des chaînes carbonées des acides gras favorisant le mieux la pénétration de composés sont pour les acides gras saturés, 10-12 atomes de carbone et pour les acides gras insaturés, 18 atomes de carbone. Pour les acides gras insaturés, la configuration cis semble

d'avantage perturber l'arrangement lipidique de la couche cornée et favoriser l'absorption. (60)

L'acide oléique est un acide gras composé de 18 carbones et 1 insaturation, il semble être un bon candidat promoteur d'absorption.

L'acide oléique améliore la pénétration de nombreuses molécules telles que l'acide salicylique dont le flux de pénétration à travers une peau humaine est augmenté de 28 fois. (62)

Une étude réalisée in vivo par MELOT et al étudie l'influence de différents promoteurs d'absorption sur la pénétration cutanée du rétinol. Différentes formulations sont étudiées. La formulation servant de contrôle est une formulation de rétinol dans un mélange d'acides gras. L'ajout de 1% d'acide oléique à cette formulation permet une augmentation de la pénétration. En effet, 10% du rétinol pénètre à une profondeur supérieure à 8 μ m (contre moins de 5% pour une formulation de rétinol dans un mélange d'acides gras). (63)

D'autres acides gras tels que l'Isopropyl Myristate permettent également d'augmenter la pénétration des actifs.

D'autre part, les monoglycérides peuvent également permettre une augmentation de la pénétration des actifs selon le même mécanisme d'action. En effet, la monoléine qui est un lipide polaire biodégradable à la structure similaire à l'acide oléique peut être utilisée comme adjuvant pour favoriser la pénétration cutané. Son influence sur celle-ci a été étudiée sur de nombreuses molécules pharmaceutiques. (62)

Une étude réalisée sur peau porcine montre que l'influence de la monoléine sur la pénétration cutanée est concentration-dépendante. A une concentration de 5% dans une formulation à base de propylène glycol, la pénétration de la cyclosporine A est augmentée au sein de l'épiderme. Une concentration de 10% augmente à la fois la pénétration de cyclosporine A pénétrant au sein de l'épiderme mais également celle diffusant dans le derme. Une augmentation des concentrations de 20 à 70% permet d'augmenter la pénétration à travers la couche cornée mais diminue la diffusion transdermique. (62)

Bien que la monoléine soit un ingrédient non-toxique, elle peut dans certains cas induire des irritations cutanées.

Les acides gras favorisent la pénétration d'actifs par un mécanisme d'action qui entraîne une solubilisation des composés lipophiles au sein de la couche cornée, les composés hydrophiles ne seront pas ou peu concernés par ce mécanisme. De plus, tous les composés lipophiles d'une formulation ne sont pas bons à faire pénétrer dans la peau (ce qui est notamment le cas pour les conservateurs).

La formulation d'un produit cosmétique est un procédé complexe qui est fortement dépendant des propriétés de l'actif.

Concernant la modulation de la pénétration des actifs cosmétique, la formulation choisie peut jouer un rôle important, cependant, il n'existe pas de règle générale indiquant le type de formulation à appliquer pour augmenter la pénétration d'un actif. La formulation choisie, de la forme galénique en passant par les solvants ou ingrédients et promoteurs d'absorption utilisés est intimement liée aux propriétés de l'actif. Une étude approfondie des propriétés de celui-ci et des choix de formulations doit être effectuée par les industries cosmétique pour chaque nouveau produit en fonction du type de forme galénique souhaité. Ces études sont cependant peu réalisées en cosmétique à cause de leur coût et du temps qu'elles demandent. Pour certains actifs, le type de forme galénique possible reste limité. De plus favoriser la pénétration à l'aide de moyens galénique peut amener à des formulations complexes et chères, la plupart des produits cosmétiques contenant plusieurs actifs (contrairement aux produits dermo-cosmétiques).

Deux des grandes tendances actuelles du marché cosmétique sont l'innovation et le retour à des produits cosmétiques naturels contenant peu d'ingrédients. Pour contourner ces limites et répondre aux tendances du marché, il est nécessaire de trouver d'autres méthodes faisant intervenir des moyens externe au produit et permettant d'utiliser des produits aux formules simplifiées, c'est le cas de la cosmétique instrumentale.

III. Modulation de l'absorption des actifs cosmétiques par des moyens physiques : la cosmétique instrumentale

III.1. La Cosmétique instrumentale

III.1.1. Présentation de la cosmétique instrumentale

Depuis le début des années 2000, nous assistons à l'émergence d'un nouveau segment dans le marché de la cosmétique favorisé par le phénomène de digitalisation de la beauté : la cosmétique instrumentale.

Au départ réservés au monde de l'esthétique, à la croisée entre les dispositifs médicaux et les cosméceutiques, ces « beauty devices » trouvent aujourd'hui leur place dans les salles de bains.

La cosmétique instrumentale représente un marché mondial de 27,8 milliards de dollars en 2016 et les prévisions annoncent une croissance annuelle moyenne de +19,1% entre 2017 et 2023 pour atteindre un marché de 94,35 milliards de dollars en 2023. Le marché mondial de la cosmétique instrumentale peut être segmenté par type d'appareils. Depuis 2015, il est dominé par les appareils d'épilation qui représentent plus de 21,5% du marché mondial. (68)

Les appareils de cosmétique instrumentale sont retrouvés pour les principaux types de soins esthétiques, notamment en minceur et anti-âge. La demande en anti-âge (cosmétique pure ou cosmétique instrumentale) représente la part la plus importante du marché des soins de la peau (d'après les prévisions, l'anti-âge devrait représenter 47,15% du marché des soins de la peau en 2024 (69,70)). La tendance est la même pour la cosmétique instrumentale avec une demande de plus en plus importante d'appareils traitant le vieillissement cutané. En Europe, les 2/3 du marché sont représentés par les appareils anti-âge et ceux de soins pour le visage. (71)

Les plus grandes marques cosmétiques telles que L'Oréal (par le rachat de Clarisonic en 2011) mais également certaines marques d'électroménager (comme Philips) se lancent dans le marché de la cosmétique instrumentale afin de pouvoir développer leur offre de soin et se différencier.

Malgré l'émergence de plus en plus importante des « home devices », tendance tout droit venue d'Asie, les appareils de cosmétique instrumentale sont encore majoritairement retrouvés au sein des centres esthétiques (qui représentaient plus de 55% du marché mondial en 2015). (68)

Les appareils utilisés en esthétique tirent leur origine des appareils médicaux utilisés en dermatologie et chirurgie esthétique.

Les acteurs principaux du marché mondial d'appareils médicaux et esthétiques sont les entreprises : L'Oréal, Procter & Gamble, Nu Skin, Panasonic, Home Skinovations (Silk'n), PhotoMedex, Syneron Medical, TRIA Beauty et Philips. (68)

III.1.2. Principales classifications des appareils de cosmétique instrumentale

Les appareils de cosmétique instrumentale peuvent être classés de différentes façons. L'une des principales classifications dépend de la finalité de l'appareil. Les appareils nous intéressant sont ceux ayant une finalité esthétique. Mais il est important de savoir qu'il existe également des appareils à finalité médicale (qui relèvent du champ des Dispositifs Médicaux).

III.1.2.1. Finalité médicale

Dès que les appareils présentent une finalité thérapeutique (par exemple pour le traitement de cicatrices profondes ou de pathologies cutanées telles que la couperose), ils ne peuvent être utilisés que par des médecins esthétiques.

La médecine esthétique, pratiquée par des médecins formés, regroupe des actes médicaux ayant pour principaux objectifs d'améliorer sans chirurgie l'apparence physique, de corriger les imperfections cutanées et de diminuer les effets du vieillissement cutané. (72)

Certaines technologies sont réservées à la médecine esthétique à cause de leurs risques. C'est le cas par exemple du laser et des techniques d'injection qui nécessitent une effraction cutanée (notamment les injections d'acide hyaluronique et de toxine botulique). (73)

Les principales technologies utilisées en médecine esthétique sont les suivantes :

- Épilation définitive : lasers, lumière pulsée, électrolyse
- Traitement des rides : injections, lasers ablatifs ou non, radiofréquence, HIFU
- Remodelage corporel : cryolipolyse, HIFU, liposuction
- Amélioration du teint et de la texture de la peau : mésothérapie, micro-needling, dermabrasion, lumineothérapie
- Traitement de la cellulite : ultrasons, radiofréquence, mésothérapie, lasers froids (LLLT)
- Traitement du relâchement cutané : radiofréquence, ultrasons, laser, carboxythérapie, fils tenseurs
- Traitement des cicatrices et vergetures : laser, radiofréquence, carboxythérapie, peelings
- Élimination des taches pigmentaires et des lésions vasculaires : lasers et lumière pulsée
- Retrait des tatouages : laser

Aujourd'hui, plus de 80% des actes de chirurgie/médecine esthétique sont des actes non chirurgicaux. Le principal segment est représenté par les injections qui représentent 38% du marché, suivi par les traitements utilisant des appareils. (74)

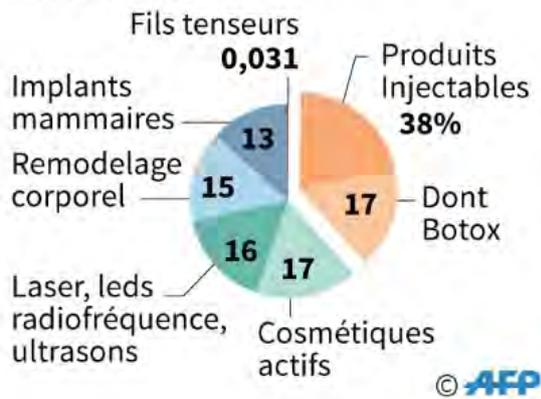


Figure 22: Répartition du marché de la médecine esthétique par type de produits (74)

Certaines des technologies citées ci-dessus sont également utilisées en institut de beauté (LEDs, Radiofréquence, Ultrasons). La finalité n'est pas la même puisqu'un médecin esthétique va traiter des pathologies chez des patients tandis qu'une esthéticienne utilisera l'appareil pour une finalité esthétique mais à des intensités, fréquences, niveaux de focalisation, montée en température au sein de la peau différentes. Contrairement aux applications médicales, quasiment aucun risque ou effet secondaire ne sera toléré pour une procédure esthétique.

Depuis une quinzaine d'années, le marché de la chirurgie esthétique a évolué, la demande de certains types d'interventions a diminué (75) :

- Les interventions de remodelage du ventre sont passées de 15 à 7%
- Les rhinoplasties ont diminué de 18 à 5%
- Les liftings sont passés de 9 à 4%

Au contraire, d'autres types d'interventions sont de plus en plus demandées :

- Les épilations lasers sont passées de 8 à 24%
- Les augmentations et réductions mammaires sont passées de 9 à 49%

Cette évolution du marché est notamment due à un changement de circuit, ces interventions sont passées du marché chirurgical au marché esthétique (avec l'utilisation de procédures moins invasives).

Nous allons dans la suite de cette thèse traiter des appareils de cosmétique instrumentale ayant une finalité esthétique.

III.1.2.2. Finalité esthétique

Les appareils de cosmétique instrumentale peuvent également être classés en fonction de leur type d'utilisation.

Deux grands types d'utilisation sont retrouvés : les utilisations par des professionnels et les utilisations personnelles (avec les Home devices).

III.1.2.2.1. Utilisation professionnelle

III.1.2.2.1.1. Appareils de diagnostic

Les appareils de diagnostic cutané constituent une catégorie à part. Ils sont principalement utilisés par les esthéticiennes afin qu'elles puissent proposer les produits et soins les plus adaptés à la peau du client. Mais ils peuvent également être retrouvés dans les parfumeries et pharmacies pour faire de l'animation des ventes.

Ces appareils sont basés sur l'analyse de paramètres cutanés tels que la mesure de l'hydratation, de l'élasticité, de la tonicité de la peau, des rides ... Ces paramètres sont déterminés à l'aide de photographies prises avec l'appareil ou à l'aide de sondes spécifiques. Suite à la prise de ces mesures, certains appareils peuvent proposer des recommandations de soins au client à l'aide d'algorithmes plus ou moins élaborés.

Ils se différencient entre eux par le nombre, le type de paramètres analysés ainsi que les technologies d'analyse utilisées.

Tableau 2 : Comparatif d'appareils de diagnostic cutané

Appareil		Ioma Sphère 2 IOMA (76)	iMetric THALGO (77)	Skintex Diag ELLA BACHÉ (78)	Cosmodiag BLOOMEA (79)
Visuel					
Paramètres analysés	Nombre	7 (visage)	10 (visage et corps)	8 (visage et corps)	6 (visage)
	Type	- Hydratation - Activité bactérienne - PIE - Dommages UV - Rougeurs - Taches pigmentaires - Rides	- Hydratation - Grain de peau - Pores - Luminosité - Sébum - Rougeurs - Taches pigmentaires - Rides - Élasticité - Cellulite	- Hydratation - Taux de cellules mortes - Cernes - Poches - Sébum - Taches pigmentaires - Rides - Cellulite	- Pores - Taches - Rides - Hydratation - Desquamation - Fermeté
Technologies		Caméra (chambre à luminosité contrôlée) Sondes : x1	Caméra : x2 Sondes : x3	Caméra : x2 Sondes : x1	Caméra : x2 Sondes : x1
Recommandations		Oui : produits Ioma	Oui : produits Thalgo	Oui : produits Ella Baché	Oui : multimarque

Outre ces appareils d'analyse cutanée, les marques développent de plus en plus des applications de diagnostic sur smartphones à destination du consommateur, telles que iSkin qui permet de suivre l'état de sa peau ou encore Youcam Make up qui permet d'essayer du maquillage grâce à la réalité virtuelle mais également de réaliser des diagnostics cutanés. (80) Certaines entreprises proposent également des outils de diagnostic qu'il est possible d'incorporer sur le site Web des marques. C'est le cas de Revieve qui est un chatbot présent dans l'application Facebook Messenger qui va effectuer un diagnostic cutané à l'aide d'une photographie (plus la qualité de la photographie sera bonne, plus le diagnostic sera précis et fidèle). (81)

Une des limites principale de ces appareils de diagnostic cutané (valable pour les appareils mais également pour les applications) est la standardisation de la prise des photographies nécessaires au diagnostic qui ne peut être optimale que dans le cas des sphères proches des méthodes de références en étude clinique (ex : VISIA ou sphère IOMA) du fait d'un éclairage constant.

III.1.2.2.1.2. Appareils de soins

Les appareils principalement utilisés dans les instituts de beauté et spa sont destinés à la réalisation de soins.

Les trois principales catégories d'appareils retrouvés sur le marché sont les suivantes :

- Les appareils d'épilation : avec notamment les appareils utilisant la technologie de la lumière pulsée qui représentaient 21,5% du chiffre d'affaire du marché mondial des équipements cosmétiques en 2015 (68)
- Les appareils à finalité anti-âge : avec des appareils de photo-rajeunissement, anti-rides et anti-imperfections qui utilisent des technologies telles que les LEDs, les ultrasons ...
- Les appareils minceur utilisant les ultrasons, le laser froid, la cryolipolyse (cette dernière faisant actuellement l'objet d'une enquête par la HAS)

Les technologies utilisées sont en général les mêmes que celles utilisées dans les appareils d'esthétique médicale, mais à des intensités moins importantes afin de ne provoquer aucun effet secondaire.

Tandis que le principe premier de la cosmétique est de ne pas nuire à la santé « Primum non nocere », la plupart des technologies utilisées dans les appareils utilisés en médecine esthétique fonctionnent en créant des altérations à la surface de la peau qui vont engendrer des signaux de stress. Les signaux de stress et la dégradation structurelle générés par l'acte esthétique vont entraîner la mise en place d'un phénomène de réparation naturel. Les appareils de cosmétique instrumentale quant-à-eux dérivent de ce principe mais en étant non invasifs. (82)

Ces différentes technologies peuvent être utilisées au sein de protocoles de soins associés ou non à des produits cosmétiques.

Par exemple, les appareils à lumière pulsée utilisés pour l'épilation permettent de réaliser des soins 100% équipés qui ne sont pas associés à des produits cosmétiques. Au contraire, d'autres technologies sont associées à des produits cosmétiques. Cette association produit cosmétique/soin équipé peut être retrouvée de 2 manières différentes : au sein d'un même protocole de soin, les étapes peuvent être 100% cosmétique, 100% équipée ou mixtes. C'est par exemple le cas dans le soin Skin Perfusion de Filorga où le CryoLift III (appareil utilisant 2 technologies : la cryothérapie et les LED) est utilisé après l'application d'un peeling et avant celle de masques. Dans ce cas-là, le protocole de soin comporte des étapes cosmétiques et d'autres équipées. (83) Certains soins associent le produit cosmétique et l'utilisation de l'appareil dans une même étape, c'est par exemple le cas des technologies permettant la pénétration d'actifs.

Quelques exemples de ces appareils professionnels sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Appareils à usage professionnels

Appareil	Cryolift III FILORGA (83)	Cinetic Lift Expert CARITA (84)	Stella SHR (85)	iPulse 5.1 THALGO (86)
Visuel				
Technologies	Cryothérapie, Luminothérapie (LED)	Micro-courants, Ultrasons, Luminothérapie (LED)	Lumière pulsée	Ultrasons, Micro-courants de stimulation
Revendications	Soins visage anti- âge	Soins visage anti-âge	Épilation définitive	Minceur

III.1.2.2.2. Utilisation à des fins personnelles

Depuis quelques années, le marché des Home Devices connaît une croissance importante (+14% en 2014) et devrait atteindre 4,5 milliards de dollars en 2018. Les pays leaders dans le domaine sont les États-Unis (43% du marché mondial), l'Asie (34% du marché mondial avec le plus fort taux de croissance) et l'Europe (dont le marché est moins mature et ne représente que 16% du marché mondial). (87)

Cet engouement pour les « home devices » touche les consommateurs de tout âge. Selon une étude sur le marché européen publiée par Datamonitor en 2014, 2 femmes sur 3 utilisent ou ont prévu d'utiliser des Home devices. (88)

Les « home devices » présentent un avantage considérable, une fois achetés, ils sont utilisables par le client à tout heure, plus besoin de prendre un rendez-vous dans un institut, les soins peuvent s'effectuer à domicile en quelques minutes seulement. Cependant, ces appareils sont moins puissants et moins efficaces que leurs dérivés professionnels. Les Home Devices restent un relais cohérent aux soins dispensés en instituts de beauté mais ne les remplacent pas. Le marché des Home Devices est en pleine expansion, des appareils de tout type peuvent être retrouvés sur internet au détriment parfois de la sécurité (par exemple, les rollers de microneedles sont disponibles en vente libre sur internet alors que la procédure peut-être invasive et nécessite des précautions d'emploi).

Comme pour les appareils professionnels, les Home devices s'utilisent seuls (épilation, microcourants), ou avec un cosmétique (nettoyant utilisé avec une brosse de soin pour le visage). La marque Foreo a notamment sorti récemment son appareil UFO qui promet la réalisation de masques visage en 90 secondes (au lieu de 20 minutes) et permet la pénétration des actifs contenus dans les masques. (89)

Tableau 4 : Home devices

Produit	Mia 2 CLARISONIC (90)	UFO FOREO (89)	Pigment control TALIKA (91)	Lumea PHILIPS (92)
Visuel				
Description	Brosse nettoyante sonique	Masque « intelligent »	Luminothérapie anti-taches	Épilateur à lumière pulsée

III.1.3. Principales technologies et applications

Qu'ils soient utilisés dans des instituts ou à domicile, les appareils de cosmétique instrumentale revendiquent l'utilisation des mêmes technologies. D'un point de vue scientifique, il y a cependant d'importantes différences entre les appareils professionnels et les Home Devices.

Les principales technologies retrouvées en cosmétique instrumentale sont les suivantes :

- Technologies utilisant des ondes électromagnétiques :
 - o La radiofréquence fonctionne grâce à l'émission d'ondes électromagnétiques qui vont créer des « dommages » suite à une élévation de température dans le derme (93)
 - o La lumière pulsée est l'émission d'un faisceau lumineux de longueur d'onde précise qui va entraîner des effets thermiques sur la peau et les follicules pileux (94)
 - o Les LEDs émettent des faisceaux lumineux diffus de longueur d'onde mono ou polychromatique. Ces longueurs d'ondes vont être absorbées par différents types cellulaires ce qui va engendrer des effets esthétiques différents en fonction du type de cellule ciblé par un effet de photomodulation (95)
- Technologies utilisant des ondes acoustiques :
 - o Les ultrasons sont des ondes sonores qui vont par le biais de 3 types d'actions avoir des effets anti-cellulite, anti-âge et permettre une augmentation de la pénétration des actifs (96)
- Technologies utilisant des courants :
 - o La iontophorèse est une technologie utilisant de faibles courants pour faciliter la pénétration des actifs à travers la couche cornée (42)
 - o L'électroporation est une technologie qui utilise de courtes pulsations électriques pour permettre l'ouverture d'électropores au sein de la couche cornée (27)
- Autres technologies :
 - o La microdermabrasion est une technique permettant une abrasion de la couche cornée (97)
 - o Les microneedles sont des aiguilles de taille microscopique qui vont créer des pores dans la couche cornée (98)
 - o La cryothérapie est une méthode qui consiste à appliquer un froid intense, localisé ou non sur la peau (99)

Le tableau disponible en Annexe 2 présente plus en détail ces technologies.

III.1.4. Réglementation

Comme nous avons pu le voir dans la première partie de cette thèse, il existe 3 principales réglementations frontières : les médicaments, les produits cosmétiques et les dispositifs médicaux.

Les appareils de cosmétique instrumentale sont pour l'instant considérés comme des dispositifs non médicaux et sont régis par les normes électrodomestiques. Cependant, à partir de 2020, suite à l'application d'un nouveau règlement 2017/745, qui remplace les directives

90/385/CEE (DM implantables actifs) et 93/42/CEE (autres DM), certains appareils vont passer sous la réglementation des Dispositifs Médicaux.

Selon le CSP, la définition d'un dispositif médical est la suivante (100):

« Est considéré comme dispositif médical : tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci. Le dispositif médical est destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins de :

- diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou d'atténuation d'une maladie
- diagnostic, contrôle, traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- maîtrise de la conception,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens »

La définition d'un dispositif médical est une définition par fonction. Jusqu'à présent, les appareils de cosmétique instrumentale n'étaient pas considérés comme des dispositifs médicaux de par leur finalité esthétique et non médicale. A partir de 2020, cette nouvelle réglementation va faire basculer les appareils utilisant certaines technologies frontières telles que les UV et les Infrarouges dans le champ d'application de ce règlement.

Les technologies concernées sont listées dans l'annexe XVI du règlement. (101)

Les dispositifs listés dans cette annexe sont les suivants :

« 3. Substances, combinaisons de substances ou articles destinés à effectuer un comblement du visage, de la peau ou des muqueuses par injection sous-cutanée, sous-muqueuse ou intradermique ou toute autre mode d'introduction, sauf ceux destinés au tatouage. » (102)

« 4. Équipements destinés à être utilisés pour réduire, enlever ou détruire des tissus adipeux, tels que ceux destinés à la liposuction, la lipolyse et la lipoplastie. » (102)

« 5. Équipements émettant des rayonnements électromagnétiques à haute intensité (infrarouge, lumière visible, ultraviolet par exemple) et destinés à être utilisés sur le corps humain, y compris les sources cohérentes et non cohérentes, monochromes et à medium spectre, tels que les lasers et les équipements à lumière intense pulsée utilisés pour le

resurfaçage cutané, la suppression de tatouages, l'épilation ou d'autres traitements cutanés. » (102)

Pour les technologies citées ci-dessus (IPL, LEDs, Laser, technologies de lipolyse ...), le fabricant devra définir la classe du dispositif afin d'effectuer ou de faire effectuer le marquage CE adapté (l'auto-notification étant possible pour les DM de classe I).

Comme pour les DM classiques, les fournisseurs devront fournir une évaluation clinique (sauf s'ils peuvent justifier que de telles données ont déjà été fournies pour un DM similaire via la bibliographie) ainsi que s'appuyer sur les normes harmonisées pour prouver la conformité de leurs appareils. (69)

Ces nouvelles dispositions vont permettre de garantir une sécurité plus importante pour le consommateur tout en favorisant les innovations sur l'efficacité et la libre circulation des DM au sein de l'Union Européenne. (103)

III.2. Méthodes physiques augmentant la pénétration cutanée

Les appareils de cosmétique instrumentale permettant de proposer la carte de soins la plus large sont ceux qui utilisent des technologies capables de favoriser la pénétration cutanée des actifs (Annexe 3).

Une carte de soins est un document décrivant tous les soins proposés par un institut ainsi que leurs durées et tarifs.

III.2.1. Microdermabrasion

La microdermabrasion est une technologie qui consiste à retirer partiellement ou totalement la couche cornée. Cette ablation de la couche cornée est actuellement utilisée dans de nombreux soins anti-âge, dans le traitement de cicatrices et d'hyperpigmentations. Ce procédé est moins agressif que certains peelings chimiques ou le laser et ne nécessite pas d'anesthésie préalable. (104,105)

Lors de la réalisation d'un soin altérant l'intégrité de la peau (tel que la microdermabrasion), le pré-requis indispensable est la restauration de cette intégrité après le soin (autrement dit, le soin ne doit pas laisser des lésions irréversibles au sein de la peau). (105)

Après 2/3 passages de l'appareil de microdermabrasion sur la peau, la peau retrouve son intégrité sous 2h. (104)

III.2.1.1. Principe physique

Actuellement, il existe 2 types de microdermabrasion. Les 2 procédés sont décrits dans le tableau ci-dessous. (106,107)

Tableau 5 : Comparatif des 2 types de microdermabrasion (106,107)

	Cristal	Diamant
Principe	Projection de micro-cristaux d'oxyde d'aluminium à très grande vitesse sur la peau pour l'exfolier. Souvent associée à un système de vacuum qui aspire les débris cellulaires.	L'abrasion est réalisée à l'aide d'une pièce à main avec un diamant taillé au laser. Utilise également un système de vacuum pour aspirer les débris cellulaires.
Efficacité	Dépend de l'appareil (force du flux et puissance du vacuum)	Dépend de la pression exercée par l'opérateur
Risques	Nécessite des lunettes de protection. L'abrasivité peut être trop importante et entraîner une inflammation de la peau à cause de la forme irrégulière des cristaux	Possibilité de traiter des zones sensibles près des yeux
Prix	Coût important à cause des consommables (recharges de cristaux)	Moins cher que les appareils de microdermabrasion à cristaux

Les appareils de microdermabrasion utilisant des micro-cristaux sont les premiers à avoir été mis sur le marché et sont peu à peu remplacés par des appareils ayant une pièce à main en diamant.

La microdermabrasion sans cristaux se développe également avec d'autres technologies telles que l'hydradermabrasion. L'hydradermabrasion consiste en des jets d'eau ou d'air qui exfolient la peau sur le même principe que la microdermabrasion. Cette exfoliation peut être suivie d'une infusion de vitamines appliquées sur la peau par les jets de l'appareil. La procédure est plus douce qu'une microdermabrasion classique (il n'y a pas de rougeurs post-traitement et elle peut être utilisée sur les peaux sensibles). (108)

III.2.1.2. Mécanisme d'action

Quel que soit le type d'appareil utilisé, le mécanisme d'augmentation de la pénétration cutanée d'actifs est le même. La microdermabrasion permet un retrait partiel ou complet de la couche cornée. Comme nous l'avons vu précédemment, la fonction barrière de la peau est principalement due à la couche cornée, en la retirant, certains actifs qui habituellement ne sont pas capables de pénétrer à travers la couche cornée vont pouvoir atteindre l'épiderme. Différentes études ont analysé la pénétration de composés hydrophiles et lipophiles après une séance de microdermabrasion et ont toutes conclu à une augmentation de la pénétration cutanée uniquement pour les composés hydrophiles. Les composés lipophiles étant capables de pénétrer seuls, leur pénétration à travers la couche cornée ne se trouve que très peu augmentée par la microdermabrasion. De plus, ces composés lipophiles ne pourront pas diffuser à travers l'épiderme de par leur nature. (104,109)

Les mécanismes d'action des 2 types de microdermabrasion sont schématisés ci-dessous.

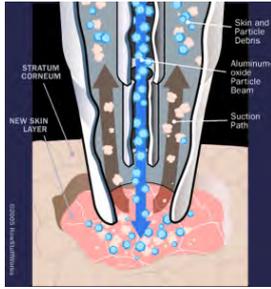


Figure 23 : Principe de la microdermabrasion à cristaux (106)

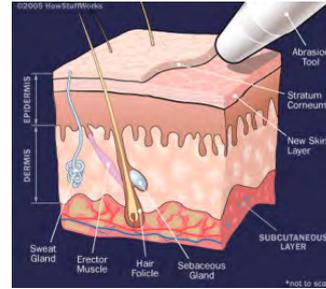


Figure 24 : Principe de la microdermabrasion à diamant (106)

Les appareils à cristaux vont projeter des cristaux à haute vitesse sur la peau, ce qui va entraîner un décollement des cornéocytes. Les cornéocytes, impurités et cristaux seront ensuite aspirés par le système de vacuum présent dans la pièce à main.

Les appareils à diamant sont constitués d'une tête en diamant qui en tournant sur la peau va permettre un retrait de la couche cornée.

Il a été démontré une corrélation entre le nombre de passage de l'appareil de microdermabrasion sur la peau, le pourcentage de couche cornée retirée, la perte insensible en eau et l'augmentation de la pénétration des actifs. (104)

Bien que les mécanismes d'actions soient semblables, les pièces à mains (présentées dans les figures ci-dessous) utilisées pour ces différents types de microdermabrasion ne se ressemblent pas.



Figure 25 : Tête d'un appareil de microdermabrasion à cristaux (ThalgoSkin Expert - THALGO) (86)



Figure 26 : Tête d'un appareil de microdermabrasion à diamant (Dr.Skin - EUNSUNG) (110)



Figure 27 : Têtes d'un appareil d'hydradermabrasion (Octoline 2 - EUNSUNG) (111)

III.2.1.3. Influence sur la pénétration cutanée d'actifs

De nombreuses études ont étudié la pénétration de vitamines après l'application ou non d'un soin de microdermabrasion. La pénétration du nicotinamide (issu de la famille des vitamines B3 hydrosolubles, utilisé dans les produits cosmétiques anti-âge) se trouve augmentée de plus de 10 fois après 10 passages d'un appareil de microdermabrasion à cristaux. Cependant, le rétinol quant à lui ne voit pas sa pénétration à travers la couche cornée augmentée. La même quantité de rétinol est retrouvée sur la couche cornée avant et après la procédure de

microdermabrasion. Il faut noter qu'un effet réservoir à lieu dans l'épiderme. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que le rétinol est une vitamine lipophile tandis que le nicotinamide est hydrophile. Le coefficient de perméabilité élevé du rétinol l'empêche de pénétrer à travers l'épiderme une fois la couche cornée retirée par microdermabrasion. (104)

Une étude clinique a évalué la pénétration d'un sérum d'anti-oxydants après hydradermabrasion. Pour réaliser cette étude, 2 groupes ont été créés :

- Le groupe A : le sérum était appliqué par méthode pneumatique après un soin d'hydradermabrasion (2 passages)
- Le groupe B (groupe contrôle) : le sérum était appliqué manuellement

Les résultats de l'étude ont montré une augmentation significative du taux d'anti-oxydant chez le groupe traité par hydradermabrasion par rapport au groupe contrôle. (112)

III.2.1.4. Exemple d'appareils

Les appareils de microdermabrasion présent sur le marché sont majoritairement des appareils à destination des professionnels mais il existe également des « Home Devices ».

Le Personal Microderm de PMD est un appareil de microdermabrasion vendu sur internet qui revendique un effet anti-âge (diminution des rides, ridules, boutons et taches pigmentaires) mais également une potentialisation de l'effet des produits cosmétique par une pénétration des actifs 20 fois plus profonde. (113)

La microdermabrasion n'étant pas un soin sans risque, la vente de tels appareils sur internet peut amener à des mésusages. De plus une revendication « d'augmentation de la pénétration des actifs 20 fois plus profonde » reste à prouver par des études scientifiques.



Figure 28 :
Personal
Microderm
PMD (113)

III.2.1.5. Intérêt de la microdermabrasion pour la pénétration d'actifs

La microdermabrasion permet d'augmenter la pénétration d'actifs hydrophiles à travers la couche cornée. C'est une technologie intéressante de par son invasivité modulable (elle altère uniquement la couche cornée et cette altération reste modulable par la durée du soin) mais elle ne concerne cependant pas tous les d'actifs. La profondeur d'action de la microdermabrasion doit être contrôlée pour ne concerner que la couche cornée et éviter d'être trop agressive pour la peau (elle peut entraîner une éviction sociale). Le risque principal d'une suppression totale de la couche cornée est la pénétration d'éléments non voulus (conservateurs, pathogènes) qui peuvent entraîner des infections. De nos jours, le type de microdermabrasion à privilégier est un appareil sans projection de cristaux afin de limiter les risques pour le client.

III.2.2. Microneedling

Le microneedling est une technologie utilisant des microneedles. Il existe différents systèmes utilisant des microneedles en esthétique :

- Des rollers
- Des patchs
- Des stylos
- Des appareils de radiofréquence qui utilisent une pièce à main avec des microneedles

Ces différents appareils sont utilisés dans 2 revendications : la pénétration des actifs cosmétiques et un effet anti-âge (grâce aux micro-lésions créées par les needles, la peau va pouvoir se régénérer).

III.2.2.1. Principe physique

Les microneedles sont des aiguilles de taille microscopique (en moyenne 100µm de diamètre et de longueur variable entre 0,25 et 25mm). (98) Les appareils à microneedles contiennent une ou plusieurs aiguilles fixées sur un support (roller, patch, stylo).

Ces aiguilles sont utilisées pour créer des pores de taille microscopique dans la couche cornée. Les pores ainsi créés vont permettre la pénétration d'actifs habituellement incapables de pénétrer par diffusion passive. (98)

Les microneedles permettent de traiter une région précise de la peau. La longueur des aiguilles détermine la profondeur de pénétration mais également le degré d'invasivité du soin. En effet, des microneedles pénétrant uniquement la couche cornée n'atteindront pas les nerfs cutanés, le traitement sera donc non douloureux pour le patient. (114)

Cependant le traitement par microneedles n'est pas sans risques. Un des risques les plus importants lors de l'utilisation de microneedles est le risque de rupture des microneedles lors de l'insertion dans la peau. De plus, le passage des microneedles sur la peau peut entraîner des irritations et rougeurs qui disparaissent sous 48h. L'utilisation de rollers à usage multiple entraîne des risques d'infections. (115) D'autre part, l'angle de pénétration des aiguilles est moins contrôlé dans les rollers et risque de léser la peau de façon plus importante.

Il existe 2 grands types de microneedles :

- Des microneedles solides : les aiguilles sont pleines. Ce type d'aiguille est le plus fréquemment retrouvé. Elles peuvent être utilisées selon 2 protocoles :
 - o Passage des microneedles puis application d'un produit cosmétique contenant l'actif
 - o Recouvrement préalable des aiguilles par l'actif qui pénètre au sein de la couche cornée lors du passage des microneedles (114)
- Des microneedles creuses : les aiguilles présentent un canal qui permet l'injection d'actif. Ces microneedles creuses fonctionnent sur le même principe que les aiguilles

des seringues médicales utilisées pour l'administration de médicaments en sous cutané.

Elles peuvent être fabriquées avec différents matériaux (98) :

- Silicone : peu utilisé à cause des difficultés de fabrication et de leur fragilité (elles présentent plus de risque de rupture)
- Métal (Acier, titane, nickel, palladium) : ce sont les plus solides, les moins chères à produire et les plus couramment retrouvées.
- Polymère (CMC, poly-méthyl méthacrylate, poly carbonate, PVP, PVA...) : ce type de microneedles est le plus prometteur pour l'industrie cosmétique. Les polymères utilisés pour la fabrication des needles sont biodégradables ou hydrosolubles. L'actif à faire pénétrer est encapsulé dans les polymères. Une fois insérées dans la peau (le plus souvent au sein d'un patch), les microneedles vont se dissoudre et permettre la libération de l'actif directement au sein de la couche cornée. Ces microneedles sont à usage unique, ce qui permet d'éviter les risques liés à l'hygiène qui peuvent être présents avec les autres types d'aiguilles.
- Céramique
- Verre
- Sucre

Selon la longueur des microneedles, le traitement peut être effectué chez un dermatologue, en institut ou à domicile.

A part pour le modèle d'aiguilles en polymères, toutes ces microneedles sont à usage multiple. Il est nécessaire entre chaque utilisation de les désinfecter correctement afin d'éviter les risques d'infection.

III.2.2.2. Mécanisme d'action

Les 4 mécanismes de pénétration cutanée permis par les microneedles sont résumés dans la figure ci-dessous :

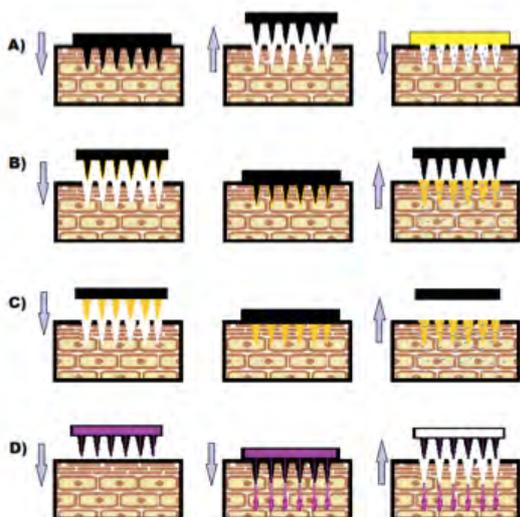


Figure 29 : Principales techniques permettant la pénétration d'actifs à l'aide de microneedles.(98)

Le premier, décrit en (A) consiste à passer les microneedles sur la peau puis à appliquer le produit cosmétique contenant l'actif, c'est le principe du dermaroller.

Le second, décrit en (B) consiste à recouvrir préalablement les microneedles de l'actif et à les insérer ensuite dans la peau.

Le troisième, décrit en (C) concerne les microneedles en polymère présentées précédemment. L'actif à faire pénétrer est incorporé au sein des microneedles lors du processus de fabrication et va être libéré lors de la dissolution des microneedles dans la peau.

Le dernier, décrit en (D) représente les microneedles creuses. L'injection se fait selon le principe des seringues à l'aide d'un piston.

III.2.2.3. Influence sur la pénétration cutanée

Les deux principaux types de support à microneedles utilisés en cosmétique sont les rollers et les patches.

Tous deux revendiquent une augmentation de la pénétration des actifs cosmétiques.

La pénétration cutanée permise par ce type d'appareil est dépendante de la longueur des microneedles et du type de formulation appliqué. En effet, une étude réalisée sur des Dermarollers® avec des microneedles de différentes longueurs montre que la profondeur de pénétration des actifs est proportionnelle à la longueur des microneedles. (116) Des microneedles d'une longueur de 150µm permettent d'administrer des actifs dans la couche cornée tandis que celles d'une longueur de 500µm permettent une administration au sein de l'épiderme. Les microneedles d'une taille plus importante (1500µm) présentent des risques

plus importants pour le consommateur. En effet, la pénétration va se faire jusqu'au derme ce qui va entraîner un risque d'atteinte des capillaires (risque de saignements). (116) La figure ci-dessous présente la profondeur de pénétration atteinte en fonction de la longueur des microneedles (en mm) :

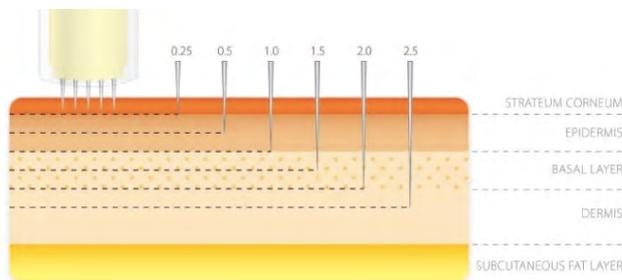


Figure 30 : Profondeur de pénétration des microneedles dans la peau en fonction de leur longueur (mm) (115)

L'utilisation des rollers de microneedles est donc une technologie intéressante pour favoriser la pénétration d'actifs en cosmétique, mais il faut cependant faire attention à la taille des microneedles qui influence d'une part la profondeur de pénétration des actifs (et leur possible résorption dans la circulation sanguine du fait de la vascularisation plus importante des couches profondes de la peau) mais également l'invasivité de la procédure.

Les rollers nécessitent un protocole en 2 étapes (passage du roller puis application du produit cosmétique) comme nous avons pu le voir précédemment. (117)

La dernière génération de microneedles à avoir été développée sont des microneedles en polymère fixées sur des patchs. Contrairement aux précédentes, ces microneedles, moins invasives, permettent de contrôler la quantité d'actifs qui pénètre au sein de la couche cornée puisque toute la quantité incorporée au sein des needles sera délivrée. (117)

Une étude réalisée par Y.PARK et Al. étudie la pénétration cutanée d'adénosine à l'aide de microneedles de PVP. L'analyse de la pénétration cutanée se fait par la méthode de la cellule de Franz (sur peau porcine) puis par analyse spectrophotométrique UV-Visible.

L'adénosine, nucléoside hydrosoluble naturellement présent dans l'organisme est utilisé dans de nombreux produits anti-rides. Pour les besoins de cette étude, deux cas sont étudiés :

- L'adénosine est appliquée à la surface de la peau
- L'adénosine est incorporée au sein des microneedles de PVP au cours de leur fabrication. Ces microneedles sont insérées dans la peau.

La quantité d'adénosine est mesurée dans le compartiment récepteur de la cellule de Franz après 24h. Les résultats présentés dans la figure ci-dessous montrent une augmentation de la pénétration cutanée de +150% par la méthode des microneedles de PVP. (117)

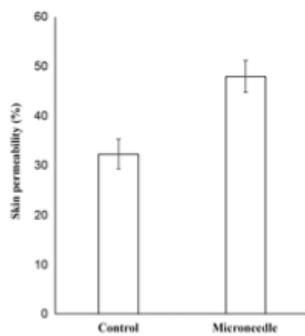


Figure 31 : Analyse de la pénétration cutanée d'adénosine à travers une peau porcine avec et sans l'utilisation de microneedles en PVP (117)

III.2.2.4. Exemples d'appareils

En cosmétique, 4 types d'appareils utilisant des microneedles sont retrouvés.

Les dermarollers contiennent des microneedles en acier disposés autour d'un cylindre. Par exemple, le dermaroller proposé par Phoenix sur leur site internet dispose de 540 microneedles de 0,5mm de longueur. Il revendique une augmentation de plus de 200 fois de la pénétration des soins et une amélioration des effets des produits appliqués (anti-rides, sérums anti-vergetures et lotions de minoxidil).



Figure 32 : Dermaroller – PHOENIX (118)

(118) Cette revendication d'augmentation de la pénétration cutanée de plus de 200 fois semble très importante, des études supplémentaires seraient nécessaires afin de confirmer cette revendication et de déterminer le spectre de molécules concernées et leur profondeur de pénétration.

Les dermarollers peuvent être trouvés en vente libre mais il est nécessaire de prendre en compte l'effet invasif de cette procédure. En effet, les microneedles créent des pores dans la peau (plus ou moins larges et profonds en fonction de la taille des microneedles), une utilisation par du personnel non formé peut entraîner des blessures plus ou moins importantes. De plus, ces dermarollers doivent être nettoyés entre chaque utilisation afin d'éviter le risque d'infection (certains sont fournis avec une lotion désinfectante).



Figure 33 : Dermapen (119)

Le dermapen est un stylo disposant de cartouches stériles de 12 microneedles. Il est utilisé dans les cabinets de médecine esthétique. La pénétration des aiguilles est gérée électriquement par l'appareil. Le dermapen se revendique comme étant le plus sûr des traitements par microneedles car la profondeur de pénétration est réglable afin de s'adapter aux besoins des clients (et peut être supérieure à 3mm).

Il promet une augmentation de la pénétration des actifs jusqu'aux couches profondes du derme, cependant, aucune étude scientifique n'est disponible pour confirmer ces revendications. (119)

Les patchs proposés par la société Raphas sont constitués de microneedles en polymère dans lesquelles sont incorporés des actifs hydrosolubles ou liposolubles (en faible quantité). Ils sont apposés pendant 2h sur la peau et permettent de délivrer les actifs présents dans les microneedles. L'application est totalement indolore et permet la délivrance d'actifs dans l'épiderme. La pénétration des actifs passe par 2 mécanismes : l'imprégnation des microneedles en polymère et l'effet occlusif du patch. (120) Les principaux avantages de ce système sont d'une part l'absence de douleur lors de la pose du patch et d'autre part la sécurité (les patchs sont à usage unique, ils présentent moins de risques d'infection). Des études ont montré l'efficacité de ce type de needles dans l'augmentation de la pénétration cutanée (avec notamment une augmentation de plus de 150% de la pénétration de l'adénosine par rapport à une diffusion passive). (117)



Figure 34 : Patch à microneedles (120)

Les appareils à radiofréquence fractionnée utilisant des microneedles seront traités dans la partie sur la radiofréquence.

III.2.2.5. Intérêt des microneedles pour la pénétration d'actifs

Les microneedles de première génération (dermarollers, dermapen) permettent d'augmenter la pénétration cutanée d'actifs cosmétiques. Cependant, de par leur risque traumatique (effraction de la couche cornée qui nécessite une éviction sociale post-traitement et présente un risque d'infection), les appareils à microneedles ne sont pas la méthode à privilégier dans le cas de la pénétration d'actifs cosmétiques. De plus, de par leur mécanisme d'action, les microneedles permettent d'augmenter la pénétration de tout élément se trouvant sur la peau (y compris les excipients tels que les conservateurs qui ne sont pas forcément faits pour être administrés dans la peau). Avec la vente des rollers de microneedles sur internet, il y a un risque non négligeable de mésusage. Le rapport bénéfice/risque de ce type de microneedles est défavorable pour une utilisation esthétique (ou le risque doit être nul) encore plus pour une utilisation personnelle. (51)

La nouvelle génération de patchs à microneedles semble être un élément prometteur pour augmenter la pénétration d'actifs cosmétiques en entraînant moins d'effets indésirables que les microneedles de première génération tout en garantissant une bonne pénétration. (98)

III.2.3. Injection sans aiguilles

Les méthodes d'injection sans aiguilles fonctionnent sur le principe d'un jet qui va propulser les actifs contenus dans une solution à travers la peau.

III.2.3.1. Barophorèse

La barophorèse est une méthode d'injection sans aiguilles issue des technologies de l'aviation. Développée depuis les années 1930 pour la vaccination de masse, l'injection sans aiguille permet aujourd'hui des administrations de diverses molécules en sous-cutané, intra-musculaire et intra-dermique. Cette méthode est non invasive, sans douleur pour le patient et ne nécessite pas de temps de récupération. (121)

III.2.3.1.1. Principe physique

Elle fonctionne grâce à un gaz sous pression (généralement de l'air, du CO₂ ou de l'azote) qui, lors du déclenchement, propulse une solution d'actif sur la peau. Le jet contenant l'actif à injecter sous forme de solution saline et le gaz est accéléré à plus de 200m/s. A cette vitesse, quand les micro-gouttelettes de liquide vont entrer en contact avec la peau, elles vont entraîner l'ouverture de canaux qui vont par la suite pouvoir permettre le passage des actifs. Ces canaux vont s'ouvrir sous l'effet de la pression engendrée par le jet et se refermer naturellement lors du relâchement de pression. (121)

Cette méthode peut être utilisée pour un grand nombre de molécules telles que des petites molécules, des peptides, des protéines, de l'ADN, des vaccins ... (122) Les molécules administrées peuvent être sous différentes formes : solution, petites particules ... (123)

III.2.3.1.2. Mécanisme d'action

La barophorèse permet la pénétration cutanée d'actifs par 2 phénomènes :

- Une exfoliation des couches supérieures de l'épiderme qui nettoie et prépare la peau (hydradermabrasion)
- Un élargissement des canaux cutanés existants et la création de nouveaux

Ces phénomènes permettent une pénétration des actifs plus profondément que la diffusion passive. Cette pénétration peut concerner des actifs tels que les vitamines, minéraux, des molécules hydrophiles (caféine, acide hyaluronique) ... (121)

La profondeur de pénétration des actifs dépend des caractéristiques de l'appareil : diamètre de l'orifice de sortie du jet, vitesse de sortie ... Mais également des propriétés intrinsèques de la peau telles que son élasticité et son épaisseur (notamment dans le cas d'injections sous cutanées ou intra-musculaires). (124)

III.2.3.1.3. Influence sur la pénétration

La pénétration de caféine a été étudiée par Harlan Pharmacological & Biological Monitoring en utilisant l'appareil JetPeel. (125) La caféine est une molécule très hydrophile qui ne pénètre

quasiment pas de manière passive à travers la peau (elle est utilisée comme référence dans de nombreuses études).

L'objectif de l'étude était d'étudier la vitesse de pénétration lorsque la caféine était injectée à l'aide de l'appareil (appliqué pendant 1min). L'étude est réalisée avec une solution de caféine à 1mg/ml sur des peaux porcines à l'aide de cellules de diffusion. La quantité de caféine dans le compartiment récepteur est ensuite mesurée par HPLC. Les coefficients de perméabilité de la caféine sont ensuite calculés à l'aide des différentes mesures.

Les résultats montrent une pénétration de la caféine dès le prélèvement à $t=30\text{min}$ pour le groupe ayant reçu la procédure par JetPeel alors qu'une pénétration significative n'est observée qu'à $t=6\text{h}$ pour le groupe contrôle (pénétration passive de la caféine à travers la peau). (125)

La vitesse de pénétration de la caféine est augmentée grâce au procédé de barophorèse utilisé par l'appareil.

III.2.3.1.4. Exemple d'appareils



Figure 35 :
JetPeel
(126)

Le JetPeel est l'appareil esthétique de référence utilisant la barophorèse. Il est revendiqué comme le premier appareil faisant pénétrer de l'acide hyaluronique sans aiguilles et promet une pénétration transdermique jusqu'à plusieurs millimètres de profondeur ainsi que des effets à long terme, cependant aucune étude ne vient confirmer ou infirmer ces revendications. Le JetPeel s'utilise cependant uniquement avec des solutions d'actifs. (126)

L'appareil Mesojet promet également une infusion des actifs sous le derme sans aiguilles et sans douleur. Comme l'appareil JetPeel, le Mesojet accélère des solutions d'actifs cosmétique ou médical grâce à de l'air pressurisé ce qui permet leur infusion par barophorèse. Une étude clinique a été menée par la société et montre que le Mesojet est capable d'infuser des actifs contenus dans leurs solutions (notamment de l'acide hyaluronique) jusqu'à 1,4mm de profondeur. (127) Cette profondeur annoncée par le fournisseur correspond à une pénétration des actifs dans le derme ce qui est pertinent avec les revendications anti-âge de l'appareil.



Figure 36 :
Mesojet classic
(127)

Plébiscité par de nombreux mannequins et stars en Australie et aux USA, le soin Intraceuticals permet la pénétration de sérums grâce à un procédé appelé « Oxygen treatment ». (128) L'appareil utilise de l'oxygène pour créer un jet de sérum et permettre une pénétration à travers la peau, c'est également de la barophorèse. Ces soins aux résultats immédiats sont sans douleur et ne nécessitent pas de période de récupération ce qui explique l'engouement qu'ils procurent.

III.2.3.1.5. Intérêt de la barophorèse pour la pénétration d'actifs

Malgré le peu d'études disponibles à ce sujet, la barophorèse semble être une méthode intéressante pour faire pénétrer des actifs. En effet, ce procédé est sans risque pour le patient, sans douleurs, ne nécessite pas de temps de récupération et les résultats sont visibles immédiatement. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires afin d'étudier la pénétration d'autres types de composés ainsi que la durée des effets.

La profondeur de pénétration pourrait être ciblée comme le fait l'appareil Crossject (détaillé dans la partie suivante) pour des dispositifs élaborés.

III.2.3.2. Crossject

III.2.3.2.1. Principe physique

L'appareil Zeneo® de la société Crossject est un dispositif d'injection sans aiguilles pré-rempli. Il fonctionne sur le principe de la barophorèse. Actuellement tous les appareils d'injections sans aiguille pré-remplis disponibles sur le marché concernent des molécules thérapeutiques pour une application médicale. Cependant, certains fournisseurs revendiquent une possibilité de réglage de la profondeur de pénétration des actifs, une utilisation esthétique serait donc envisageable. (129)

III.2.3.2.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'appareil Zeneo® de Crossject passe par la création d'un jet de solution d'actif de très petit diamètre propulsé à une très grande vitesse à l'aide d'un gaz sous pression. L'injection se fait par pression sur la peau en 50 millisecondes par 2 trous de 0,3mm (pour une administration sous-cutanée) ou un seul de 0,4mm (pour une administration en intra-musculaire). (129)

Ce dispositif utilise des technologies de pointe issues des domaines spatial et automobile (notamment le même principe que les airbags).

Le dispositif est composé de 2 parties (129) :

- Un tube en verre de qualité pharmaceutique siliconé et dépyrogéné supportant jusqu'à 1200 bars de pression et une buse en polycarbonate dotée d'orifices d'une taille inférieure au millimètre
- Un générateur de gaz à base de matériaux énergétiques et un actionneur comprenant un système de déverrouillage et d'ouverture innovant. Le déclenchement de l'actionneur active le générateur qui propulse le produit à très haute vitesse.

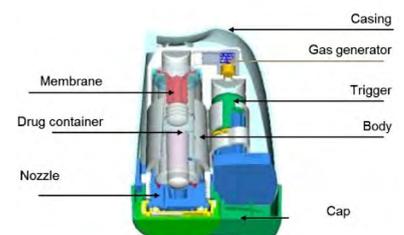


Figure 37 : Schéma du dispositif Zeneo – CROSSJECT (130)

L'administration de l'actif se déroule en 2 phases :

- Une 1^{ère} phase qui permet au produit de traverser la peau
- Une 2^{nde} phase qui permet la diffusion du produit à la profondeur souhaitée

III.2.3.2.3. Influence sur la pénétration des actifs

Pour pouvoir commercialiser un médicament sous une nouvelle forme galénique, les laboratoires doivent prouver la bioéquivalence de celle-ci.

Pour pouvoir commercialiser ses différents médicaments dans des dispositifs pré-remplis Zeneo[®], le laboratoire Crossject doit donc effectuer des études de bioéquivalence.

Une étude menée sur 52 sujets a permis de montrer la bioéquivalence de l'administration de Méthotrexate (insoluble dans l'eau et très peu soluble dans des solvants organiques) par le dispositif Zeneo avec une injection classique à l'aide d'aiguilles. (130)

Cette étude de bioéquivalence nous montre qu'un tel dispositif permet de faire pénétrer le Méthotrexate (qui normalement ne pénètre pas seul) à travers la peau afin qu'il puisse exercer son action systémique.

Une autre étude de M. BARDOU et al a évalué l'administration par le dispositif Zeneo[®] d'une solution saline en intra-musculaire dans la cuisse chez 37 sujets. Les résultats sont analysés par IRM (imagerie par résonance magnétique). (131)

Les résultats de cette étude montrent la présence de la solution injectée dans le derme de 94,8% des sujets (avec une profondeur moyenne de pénétration de 30,1mm).

Au regard de ces différentes études, le dispositif Zeneo[®] de la société Crossject (et plus généralement les dispositifs d'injection sans aiguilles fonctionnant sur le même principe) permet d'atteindre une pénétration effective de la dose d'actif qu'il contient.

III.2.3.2.4. Exemples d'appareils

La principale entreprise à commercialiser ce genre d'appareils est Bioject[®].

En France, Crossject a développé un dispositif d'injection sans aiguilles pré-rempli (à usage unique). Ce dispositif, Zeneo[®], est destiné à l'auto-injection de médicaments dans des situations d'urgences telles que la crise d'asthme aigue grave (terbutaline), le choc allergique (adrénaline) ... Huit traitements sont actuellement en cours d'adaptation. Le système est paramétrable en usine et s'adapte à la viscosité de la solution médicamenteuse et à la profondeur d'injection souhaitée. Ce dispositif permet de limiter la phobie des aiguilles, de garantir une injection de la dose totale d'actif et de donner une autonomie plus importante au patient. (132)



Figure 38 : Zeneo – CROSSJECT (133)

III.2.3.2.5. Intérêt des dispositifs d'injection sans aiguilles pré-remplis pour la pénétration d'actifs

De tels dispositifs d'injection sans aiguilles pré-remplis d'actifs ne sont pour l'instant disponible que pour des actifs médicaux. Il existe des dispositifs pour administration sous-cutanée, intra-dermique et intra-musculaire, théoriquement une administration d'actifs cosmétique semblerait donc possible. Cette technologie permet d'éviter la douleur et la peur des injections classiques avec aiguilles, cependant des études supplémentaires seraient nécessaires pour évaluer l'impact de ce type d'administrations par jets sur la peau. (133) Néanmoins, une utilisation en esthétique semble peu probable de par le coût important de ces dispositifs à usage unique et le faible intérêt d'un dispositif à usage unique pour les esthéticiennes. De plus, ce type d'appareil ne permet pas l'administration du produit sur une zone étendue. L'utilisation d'un appareil classique utilisant la barophorèse (tel que celui de JetPeel) semble plus pertinente.

III.2.3.3. Carboxythérapie

La carboxythérapie consiste en l'injection sous-cutanée de dioxyde de carbone (CO₂) à l'aide d'aiguilles ou sous forme d'un jet par propulsion.

Nous allons ici nous intéresser aux applications en esthétique et donc au procédé de carboxythérapie sans aiguilles. (134)

III.2.3.3.1. Principe physique

L'injection de CO₂ sous cutanée possède de nombreux effets bénéfiques sur le corps. Elle est utilisée en médecine pour des applications anti-âge, de raffermissment et pour traiter des affections vasculaires. (134)

III.2.3.3.2. Mécanisme d'action

La carboxythérapie est utilisée dans l'appareil Coolifting pour permettre la pénétration d'actifs contenus dans des sérums. L'appareil Coolifting va permettre l'injection de sérums par un flux de CO₂ sous pression. (134)

Le principe d'action passe par 3 mécanismes induits par le flux de CO₂ produit par l'appareil :

- Un phénomène de vasomotricité paradoxale qui va entraîner une augmentation du débit sanguin
- Une cryophorèse et barophorèse qui vont permettre la pénétration des actifs contenus dans les sérums
- Un choc thermique

III.2.3.3.3. Influence sur la pénétration

L'influence de la carboxythérapie dans la pénétration d'actifs passe par le phénomène de barophorèse (avec cette fois ci la projection d'un jet grâce à du CO₂ sous pression) et est décrit dans le chapitre correspondant.

III.2.3.3.4. Exemple d'appareil

Le seul appareil de carboxythérapie revendiqué comme augmentant la pénétration d'actifs cosmétique est l'appareil Coolifting. (134) L'appareil projette un jet de CO₂ à haute pression et basse température et des actifs nébulisés à la surface de la peau. L'association de la cryophorèse et de la barophorèse permettrait la pénétration des actifs et une multiplication de leurs effets. (134)



Figure 39 : Coolifting (134)

III.2.3.3.5. Intérêt de la carboxythérapie pour la pénétration d'actifs

La carboxythérapie sans aiguilles permet la projection sur la peau d'un jet de CO₂ à haute pression. Ce procédé est un dérivé de la barophorèse et possède les mêmes avantages. Cependant, aucune étude n'a été publiée sur l'augmentation de la pénétration cutanée induite spécifiquement par de la carboxythérapie.

III.2.4. Cryophorèse

Depuis quelques années, la cryothérapie est une tendance majeure en esthétique. Majoritairement utilisée pour des applications minceur (cryolipolyse), de récupération sportive (cryothérapie corps entier) ou de raffermissment cutané, certains appareils sont revendiqués comme permettant une augmentation de la pénétration cutanée des produits cosmétiques. (135)

III.2.4.1. Principe physique

Le principe de la cryophorèse est basé sur celui du choc thermique. L'application d'un froid intense sur la peau crée un abaissement rapide de la température cutanée au niveau de la zone traitée. (136)

III.2.4.2. Mécanisme d'action

Le choc thermique va entraîner une vasoconstriction qui sera suivie d'une vasodilatation réflexe, c'est la vasomotricité paradoxale. Cette vasomotricité paradoxale va entraîner des

vasodilatations qui vont créer un effet de « pompe » et attirer les actifs en favorisant la pénétration à travers la couche cornée. (136)

III.2.4.3. Influence de la cryophorèse sur la pénétration d'actifs

A ce jour, aucune étude sur l'influence de la cryophorèse dans la pénétration transcutanée n'a été publiée. Les seules informations disponibles à ce sujet sont celles venant de fournisseurs.

III.2.4.4. Exemple d'appareils

Le principal appareil se revendiquant comme utilisant la cryophorèse est l'appareil de Cryodermie d'Osé Group. Il utilise une sonde de cryothérapie stabilisée à -5°C pour créer un choc thermique et permettre la pénétration d'un pourcentage plus élevé d'actifs à travers la couche cornée. Au cours des soins de cryodermie, des produits cosmétiques spécifiques sont utilisés par l'esthéticienne, notamment des sérums riches en actifs qui vont pénétrer selon le procédé de cryophorèse. (136)



Figure 40 :
Cryodermie - OSÉ
GROUP (136)

Le second appareil revendiquant l'utilisation de la cryophorèse est l'appareil Coolifting présenté précédemment. Cet appareil revendique l'association de la cryophorèse et de la barophorèse pour permettre une augmentation de la pénétration cutanée des actifs et une potentialisation de leurs effets. (134)



Figure 41 : CryoLift III -
FILORGA (83)

Au sein de son appareil CryoLift III, Filorga revendique également l'utilisation de cryothérapie pour faciliter la pénétration cutanée des actifs spécifiques utilisés notamment durant leurs soins Skin Perfusion. Les différents actifs tels que l'acide hyaluronique sont formulés dans des produits aux textures gels-crèmes capables de résister aux faibles températures utilisées durant les soins. (83)

III.2.4.5. Intérêt de la cryophorèse pour la pénétration des actifs

Afin de statuer sur la pertinence d'utiliser la cryophorèse pour augmenter la pénétration des actifs cosmétiques, des études supplémentaires sont nécessaires. En effet, à ce jour, les seules informations disponibles sur le mécanisme d'action de cette technologie sont fournies par un fournisseur sans études scientifiques associées.

III.2.5. Application de courants électriques

III.2.5.1. Iontophorèse

III.2.5.1.1. *Principe physique*

La iontophorèse ou ionophorèse utilise un courant électrique constant de faible intensité (<10V ; <0,5 mA/cm) pour faire pénétrer les molécules à travers la couche cornée. (51) Ce courant galvanique (courant électrique continu produit par des réactions chimiques d'oxydation et de réduction) peut être utilisé en mode continu ou pulsé (moins agressif pour la peau et permet l'utilisation d'intensités plus importantes). (137)

Elle est utilisée pour délivrer des actifs hydrophiles, ionisés et d'une taille inférieure à 12 000Da. Les actifs peuvent être délivrés au niveau systémique ou au niveau local. (137)

L'augmentation de la pénétration cutanée par iontophorèse va dépendre principalement du courant appliqué et non des caractéristiques de la couche cornée.

La iontophorèse est utilisée dans de nombreux traitements pour lesquels la pénétration des actifs est nécessaire tels que l'hyperpigmentation, le mélasma, les traitements anti-âge, les cicatrices d'acné et la cellulite. (42)

La iontophorèse utilise des faibles courants électriques sur des zones étroites, le transport des actifs se fait majoritairement par les voies annexes (telles que les follicules pilo-sébacés). Des études analysant les voies de pénétration permises par la iontophorèse à l'aide de colorants ont démontré la persistance d'une pénétration plus importante plusieurs heures après l'application du courant électrique, ce qui laisse supposer qu'il y aurait également une pénétration transépidermique avec une altération transitoire de la couche cornée. En effet, des tâches de colorants sont retrouvées dans le derme au niveau des orifices des annexes cutanées mais également au niveau de pores nouvellement créés. (138)

III.2.5.1.2. *Mécanisme d'action*

L'application d'un faible courant galvanique sur des actifs (ou molécules) ionisables peut entraîner leur ionisation, les ions ainsi formés seront ensuite « poussés » à travers la peau par répulsion électrostatique.

Globalement, la iontophorèse permet l'augmentation de la pénétration cutanée d'actifs par 3 mécanismes (27) :

- Les molécules chargées sont entraînées par répulsion électrostatique
- Le flux de courant entraîne une augmentation de la perméabilité de la peau
- Les molécules non chargées et les peptides peuvent être entraînés par le phénomène d'électro-osmose

Le mécanisme principal d'action de la iontophorèse passe par le phénomène de répulsion électrostatique. Les appareils utilisant la iontophorèse sont constitués de 2 électrodes. L'actif

à faire pénétrer va être contenu entre l'électrode et la peau dans une solution ou un gel hydrophile. Le mécanisme de répulsion électrostatique est décrit dans la figure ci-dessous. Les actifs vont être « poussés » dans la peau par l'électrode de même polarité (les anions seront repoussés par la cathode, de polarité négative et inversement). (137)

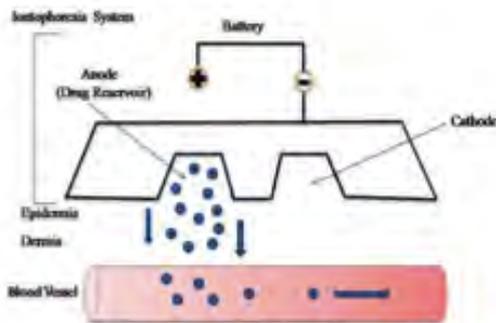


Figure 42 : Mécanisme d'action de la iontophorèse (137)

Le second mécanisme induit par l'application du courant est l'électro-osmose. Ce mécanisme permet de faire pénétrer des molécules neutres et chargées. En effet, le flux d'eau permet la pénétration des molécules non chargées et des peptides.

Au pH physiologique, la peau est chargée négativement, l'électro-osmose va également permettre d'augmenter le flux des molécules chargées et principalement des cations de l'anode vers la cathode. (27)

III.2.5.1.3. Influence de la iontophorèse sur la pénétration d'actifs

CHO et al. ont étudié l'effet d'un patch en gel fonctionnant sur batteries utilisant le principe de la iontophorèse pour faire pénétrer de l'ascorbyl glucoside (dérivé de la vitamine C, actif hydrosoluble utilisé pour ses propriétés éclaircissantes). L'ascorbyl glucoside possède une très faible pénétration cutanée lorsqu'il est appliqué sur la peau. (139)

L'étude est réalisée in vitro sur des peaux de souris par la méthode de la cellule de Franz suivie d'une analyse HPLC. Le patch contenant l'ascorbyl glucoside délivre un courant de 1,5V.

L'analyse de la pénétration cutanée de l'ascorbyl glucoside montre une augmentation de la pénétration de 8 à 40 fois supérieure lors de l'utilisation du patch iontophorèse. Il est intéressant de noter que la pénétration augmente de façon proportionnelle à l'intensité du courant mais qu'elle diminue lors de l'augmentation du pH. (139)

En parallèle, l'irritation cutanée a également été étudiée. Les résultats montrent que l'irritation cutanée est proportionnelle à l'intensité du courant appliqué. La valeur de 1,5V semble correspondre à une irritation négligeable. (139)

Ces 2 résultats montrent l'importance du rapport bénéfice/risque où il est nécessaire de trouver l'intensité adéquate pour faire suffisamment pénétrer les actifs souhaités sans entraîner de risques pour le patient.

III.2.5.1.4. Exemples d'appareils

L'Octoline 2 de Eunsung est un appareil 8 en 1 qui combine de l'oxygène hyperbare, des ultrasons et de la iontophorèse. Les propriétés revendiquées pour la iontophorèse sont une amélioration de la pénétration des actifs (tels que les vitamines), une amélioration de l'aspect de la peau et un effet liftant. (111)



Figure 43 : Octoline 2 – EUNSUNG (138)



Figure 44 : E-Finger – AAMS (140)

L'appareil E-Finger de Anti-Ageing Medical System combine l'utilisation de courants galvaniques pour produire des effets de ionisation et d'électrophorèse qui permettent d'augmenter la pénétration des actifs cosmétiques. L'E-Finger est un appareil se présentant sous la forme de 2 doigts qui vont transmettre les courants. Anti-Ageing Medical System revendique la ionisation comme étant une technologie permettant de charger positivement ou négativement les molécules afin de les faire pénétrer jusqu'à l'épiderme.

Les courants de iontophorèse seraient donc ici utilisés pour charger les molécules et créer un flux permettant de les transporter. L'E-Finger est compatible avec une large plage de galénique (ayant une phase aqueuse dominante). (140)

L'Activ'Feel est un appareil de iontophorèse proposé par la société Feeligreen. Il revendique l'utilisation de micro-courants pour favoriser la pénétration des produits de la gamme i-Feel. Bien que le type de micro-courant utilisé par l'appareil ne soit pas spécifié dans le discours de communication de la marque il semble que cet appareil utilise de la iontophorèse. (141)



Figure 45 : Activ'Feel – FEELIGOLD (141)



Figure 46 : Visuel du packaging intégrant la iontophorèse – FEELIGOLD (142)

De même, la société Feeligreen propose également un packaging innovant qui possède un dispositif de iontophorèse au sein de son bouchon. Ce dispositif permet de favoriser la pénétration des actifs contenus dans le produit. (142)

Pour ces 2 produits, la marque revendique l'utilisation de micro-courants bidirectionnels pour favoriser la pénétration des actifs contenus dans les produits de la gamme i-Feel au sein de l'épiderme. Des études effectuées par le laboratoire de recherche de la société ont notamment montré la possibilité de faire pénétrer des actifs tels que l'Acide hyaluronique ou l'Adénosine grâce à ces équipements.

III.2.5.1.5. *Intérêt de la iontophorèse pour la pénétration d'actifs*

De nos jours, peu d'appareils utilisant la iontophorèse sont retrouvés en esthétique. Cette technique est intéressante pour faire pénétrer des actifs et permet de faire une discrimination entre actif et excipient et de ne faire pénétrer que les molécules choisies, mais son utilisation se retrouve limitée par la nécessité d'utiliser des actifs chargés. Pour une utilisation esthétique, il est plus intéressant d'investir dans une technologie qui permet de faire pénétrer une plage plus importante d'actifs afin d'avoir un seul appareil. La iontophorèse est une technologie intéressante à condition de la combiner avec une autre permettant de faire pénétrer des actifs non chargés (comme le revendique l'appareil E-Finger).

De plus, bien qu'une fois l'intensité adéquate choisie, la technique ne présente que peu de risques pour le patient, la voie de passage transcutanée utilisée (voie des annexes cutanée) présente un risque d'endommager les follicules pilo-sébacés qui ne sont habituellement pas fait pour recevoir un flux d'actifs. (27)

III.2.5.2. *Électroporation*

L'électroporation est utilisée depuis plus de 100 ans pour augmenter la diffusion de molécules à travers les barrière biologiques. (133)

III.2.5.2.1. *Principe physique*

L'électroporation fonctionne par application d'un courant électrique pulsé d'une tension supérieure à 100V et durant une courte durée (micro ou millisecondes) sur la peau.

L'électroporation peut être réversible, ce qui est le cas de celle utilisée en esthétique, ou irréversible. L'électroporation irréversible est utilisée en oncologie pour la destruction de tumeurs ou métastases. (143)

A l'état de repos, les cellules humaines possèdent un potentiel transmembranaire (dû à une différence de charge entre les faces interne et externe de la membrane cellulaire). Cette différence de charge est entretenue grâce à des canaux ioniques. L'application d'un courant va entraîner un mouvement d'ions et va désorganiser la barrière lipidique en formant transitoirement des pores. Ces pores vont permettre la diffusion de molécules de différente lipophilie et taille (permet la pénétration de molécules de taille plus importante que la iontophorèse). (133)

De plus, l'application d'un courant électrique va également entraîner des modifications au niveau du ciment inter-lipidique. Ces modifications vont former des voies aqueuses qui vont permettre la pénétration de molécules hydrophiles. (144)

Le courant nécessaire à l'électroporation circule à travers 2 électrodes. Selon le design de l'appareil, les 2 électrodes peuvent être proches ou éloignées (l'électrode servant de masse sera dans ce cas-là une plaque généralement disposée sous le patient, cette configuration est

celle retrouvée dans la plupart des appareils d'électroporation irréversible). Les effets entraînés par l'électroporation sont rares et sont principalement de légers érythèmes. Cependant, d'autres risques doivent être pris en compte. Si le design de l'appareil comporte une électrode externe à la pièce à main, il faut penser à la circulation du courant entre les 2 électrodes : que devient le courant passant à travers le corps humain ? Le passage d'un tel courant peut entraîner des sensations douloureuses dues à des contractions musculaires, des stimulations nerveuses et des brûlures (ces sensations peuvent être réduites par l'application de pulsations inférieures à 1ms et l'utilisation d'appareils ayant des électrodes proches l'une de l'autre). Des études de sécurité et d'efficacité doivent être réalisées pour permettre l'utilisation future de tels appareils. (143)

III.2.5.2.2. Mécanisme d'action

Les pores créés par l'électroporation sont inférieurs à 10nm, concernent 0,1% de la zone traitée et restent ouverts quelques microsecondes à quelques secondes. (145)

La pénétration des actifs est due à 3 mécanismes :

- Électrophorèse : qui permet le transport des molécules chargées durant les pulsations
- Diffusion : la diffusion passive des molécules est augmentée à travers les pores créés par l'électroporation
- Électro-osmose : sa contribution reste cependant faible à cause de la courte durée des pulsations électriques

Les différents paramètres influençant la pénétration cutanée par électroporation sont : l'intensité, le nombre et la durée des pulsations électriques, la charge de la molécule, son poids moléculaire, sa lipophilie, le pH de la formulation et sa viscosité. (145)

L'électroporation permet le transport des molécules quel que soit leur charge, cependant celui des molécules chargées est plus important que celui des molécules neutres.

L'électroporation permet une administration de molécules plus profonde que la iontophorèse comme le montre la figure ci-dessous. (146)



Figure 47 : Profondeur de pénétration des actifs lors de l'utilisation de l'iontophorèse, mésothérapie et électroporation (146)

III.2.5.2.3. Influence de l'électroporation sur la pénétration des actifs

L'électroporation augmente la pénétration cutanée d'un grand nombre de molécules telles que la lidocaïne, la ciclosporine, les antigènes ... de toutes tailles et toutes solubilités. (145)

L. Zhang et al ont étudié la pénétration de vitamine C après application d'électroporation sur différentes formulations. (147) L'étude a été réalisée en utilisant une crème et une suspension d'acide ascorbique sur des peaux humaines cadavériques ou récupérées après chirurgie. L'augmentation de la pénétration d'acide ascorbique est plus faible sur les peaux cadavériques. Concernant les formulations étudiées, l'électroporation permet une augmentation plus importante de la pénétration de la crème que de la suspension (quel que soit le modèle de peau utilisé). En effet, la pénétration de l'acide ascorbique contenue dans la crème est augmentée de 38% tandis que les résultats pour la suspension ne sont pas significatifs. Cette différence pourrait s'expliquer par la présence de l'acide ascorbique sous forme de cristaux dans la suspension ce qui pourrait expliquer une moindre formation des pores cutanés. Cette étude confirme l'augmentation de la pénétration des actifs hydrophiles contenus dans une crème et l'importance du type de formulation lors de l'utilisation d'électroporation. D'autres études sont nécessaires afin de pouvoir évaluer la pénétration d'actifs contenus au sein d'autres types de galéniques.

III.2.5.2.4. Exemple d'appareils

L'Electrolift de Dermotechnology est un appareil utilisé en institut se revendiquant comme la solution non-invasive alternative à l'injection. La technologie de l'Electrolift agit au cœur du derme ou de l'hypoderme en fonction de l'action souhaitée. L'Electrolift utilise des sérums spécifiques fortement dosés en actifs. Ces différents sérums sont « injectés » dans la peau par passage de la pièce à main pendant 20 minutes sur les zones à traiter. (148) Comme le montre la Figure 47, l'électroporation peut agir jusqu'au tissu sous-cutané (hypoderme), la revendication du fournisseur est en accord avec la littérature scientifique.



Figure 48 : Électrolift – DERMOTECHNOLOGY (148)



Figure 49 : Dr Skin – EUNSUNG (110)

L'électroporation peut également être retrouvée dans des appareils combinant plusieurs technologies différentes, c'est notamment le cas dans l'appareil Dr Skin de Eunsung où elle est associée à de la microdermabrasion et à des micro-courants de stimulation. Le fournisseur revendique une pénétration contrôlée d'actifs cosmétiques par l'optimisation des paramètres électriques tels que : la fréquence, la durée des pulsations et la tension. (110) Dans cet appareil, la pénétration des actifs peut être favorisée par 2 technologies différentes : l'électroporation et la microdermabrasion.

La société HBW technology revendique l'utilisation de micro-courants spécifiques dans sa technologie de Mésotransduction. Le procédé de pénétration passe par la polarisation de sérums-gels dans la pièce à main de l'appareil, puis par une ouverture de pores aqueux au niveau de la peau et une pénétration des molécules par électro-osmose. (149)

La mésotransduction permet grâce à des micro-impulsions fractionnées d'augmenter le potentiel électrique des cellules ce qui va créer des pores au sein de la peau et entraîner une polarisation des molécules. Ces 2 mécanismes vont permettre de faire pénétrer les actifs contenus dans les sérums jusqu'au derme. Les résultats et l'efficacité de cette technologie a été prouvée par une étude clinique menée par le Professeur PACILLI. Cependant d'autres études étudiant le mécanisme d'action de ces micro-courants spécifiques et leur efficacité serait nécessaires. Bien que le fournisseur ne le revendique pas comme tel, la technologie de mésotransduction semble être une variante de l'électroporation.

III.2.5.2.5. Intérêt de l'électroporation pour la pénétration d'actifs

L'électroporation semble être une méthode intéressante pour augmenter la pénétration d'actifs cosmétiques. Elle concerne un spectre de molécules plus large que la iontophorèse et permet une pénétration plus profonde des actifs. Cependant, elle ne permet pas de sélectivité par rapport aux molécules qui vont pénétrer à travers les électropores (qui vont permettre l'entrée à la fois des actifs mais également des excipients). De plus, selon le design des appareils, l'utilisation d'appareils ayant une électrode servant de masse dans le dos du patient amène des questionnements sur le devenir du courant lors de sa circulation, des études supplémentaires sont nécessaires afin de préjuger d'une sécurité totale de cette méthode.

III.2.5.3. Comparaison des 2 technologies

La iontophorèse et l'électroporation sont 2 techniques permettant l'augmentation de la pénétration cutanée d'actifs qui utilisent toutes deux des courants électriques et nécessitent un appareil utilisant 2 électrodes.

Alors que la iontophorèse est utilisée depuis des dizaines d'années pour la pénétration transdermique, l'électroporation n'est utilisé en cosmétique pour cet usage que depuis 5 ans.

Le tableau suivant compare les 2 technologies (138) :

Tableau 6 : Comparaison de l'électroporation et de la iontophorèse

	Iontophorèse	Électroporation
Intensité et modalités du courant électrique	Faible intensité (<10V), continu	Forte intensité (>10V), pulsé
Mécanismes de pénétration principaux	Électromigration (répulsion électrostatique) Électro-osmose	Électrophorèse Diffusion passive (pores) Électro-osmose
Profondeur de pénétration	Épiderme	Hypoderme
Voies de pénétration	Principalement à travers les annexes cutanées	Formation de pores
Propriétés de l'actif	- Fortement chargé - Petite taille - Structure compacte - Hydrosoluble - Poids moléculaire : < 12 000Da	- Tous types d'actifs (pénétration supérieure pour les actifs chargés) - Poids moléculaire : supérieur à celui de la iontophorèse

Ces 2 techniques peuvent être utilisées pour améliorer la pénétration d'actifs cosmétiques. Le choix d'une des technologies par rapport à l'autre va dépendre des propriétés de l'actif à faire pénétrer et de la profondeur de pénétration souhaitée. Pour une application en esthétique, à choisir une seule des 2 techniques, l'électroporation semble être un choix plus judicieux car elle permet de faire pénétrer un plus large spectre de molécules. Cependant, un appareil d'électroporation ayant ses 2 électrodes au sein de la pièce à main doit être choisi afin de limiter les risques pour le patient. Les 2 technologies peuvent également être combinées.

III.2.6. Radiofréquence

La radiofréquence fait partie du spectre des rayonnements électromagnétiques non ionisants. Les ondes radiofréquences ont une fréquence comprise entre 3kHz et 300GHz. Elle est utilisée en médecine et esthétique depuis des années pour les traitements anti-âge (le premier appareil à radiofréquence anti-âge a été approuvé par la FDA en 2002), des cicatrices ou de la cellulite. (150)

III.2.6.1. Principe physique

Les appareils à radiofréquence produisent un courant électromagnétique qui, appliqué sur un tissu, va être convertit en chaleur. Le courant produit change de polarité de 300 000 à 10 millions de fois par seconde. (151) La chaleur produite est due à la résistance naturelle des tissus au courant appliqué (aussi appelé impédance). L'énergie thermique produite dépend de la quantité de courant de départ et de l'impédance du tissu cible (par exemple, les tissus

graisseux sous-cutané ont une impédance importante, les effets thermiques vont donc être plus importants).

L'énergie thermique produite va entraîner des dommages dans le derme. La profondeur d'action dépend de la taille et de la géométrie des électrodes. Généralement elle correspond à la moitié de l'écart entre 2 électrodes. (150,151) Lors de l'utilisation de la radiofréquence au sein d'appareils médicaux, la température mesurée à la surface de la peau doit être comprise entre 40 et 43°C tandis que celle dans le derme est entre 52 et 62°C. Pour des appareils utilisés en esthétique, la température au sein du derme sera au maximum d'une quarantaine de degrés à cause du risque de brûlures. La pièce à main des appareils peut également contenir un système de refroidissement. (151)

Il existe 2 grands types de radiofréquence :

- La radiofréquence ablatrice : principalement utilisée en médecine pour le traitement des tumeurs ou des arythmies cardiaques
- La radiofréquence non-ablatrice : majoritairement utilisée en esthétique

La principale différence est que la radiofréquence non ablatrice préserve l'intégrité de l'épiderme notamment du fait d'une élévation de température réduite à 42-43°C dans le derme.

III.2.6.2. Mécanisme d'action

Il existe plusieurs modalités de délivrance du courant :

- La radiofréquence monopolaire
- La radiofréquence unipolaire
- La radiofréquence multipolaire
- La radiofréquence fractionnée

Ces différentes modalités sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7 : Comparatif des différents mode de délivrance de la radiofréquence (150)

	Mécanisme d'action	Applications	Limites
Monopolaire	La RF monopolaire utilise une seule électrode mobile et une plaque pour récupérer le courant. Le courant est émis par l'électrode de la pièce à main et va entraîner des effets thermiques sur les tissus.	- Anti-âge - Acné - Cicatrices - Cellulite	La principale limite de la RF monopolaire est la douleur induite par le traitement qui nécessitait parfois l'utilisation d'une crème anesthésiante et un arrêt du soin.

	Mécanisme d'action	Applications	Limites
Unipolaire	Diffère de la RF monopolaire par l'utilisation d'une radiation électromagnétique à 40MHz (et non plus d'un courant électrique) qui va induire des oscillations des molécules d'eau et entraîner la production de chaleur. La profondeur d'action est de 15 à 20mm.	- Cellulite	- Réponse transitoire des patients au traitement
Multipolaire	Les principaux types de RF multipolaires retrouvés sont : bipolaire, tripolaire et multipolaire. La RF bipolaire utilise une pièce à main avec 2 électrodes, la tripolaire en contient 3 ... Le courant circule entre les électrodes de la pièce à main. Avec ce type de RF, l'énergie délivrée peut être modulée (en variant la fréquence et la polarité) afin de permettre un meilleur résultat clinique pour une énergie inférieure. La profondeur d'action est cependant réduite.	- Réjuvenation cutanée - Acné	- Rougeurs post-traitement - Pénétration d'action limitée
Fractionnée	Il existe sur le marché 2 façon de délivrer la RF fractionnée : par des électrodes et par des microneedles (qui permettent de délivrer directement la RF dans le derme). La RF fractionnée permet d'avoir des zones traitées et non traitées, les zones non traitées vont servir de réservoir de cellules qui, à long terme vont migrer et participer à la réparation cellulaire des zones traitées. Le principe est le même que pour la RF multipolaire, le courant émis va circuler entre 2 électrodes (ou needles) chargées, chaque paire forme un circuit fermé. En fonction de l'intensité utilisée (fréquence > 100kHz (152)), la RF fractionnée peut être considérée comme de la RF ablative.	- Réjuvenation cutanée - Pénétration d'actifs	- Érythèmes et œdème transitoires

Ces différentes modalités de délivrance de la radiofréquence peuvent être combinées dans un même appareil (par exemple, le Divine Pro de Pollogen utilise à la fois de la radiofréquence fractionnée avec microneedles et de la radiofréquence tripolaire).

Parmi ces différentes modalités, seule la radiofréquence fractionnée permet une augmentation de la pénétration des actifs cosmétiques.

III.2.6.3. Influence de la radiofréquence sur la pénétration d'actifs

La pénétration cutanée des actifs cosmétiques peut être favorisée par l'utilisation de la radiofréquence fractionnée. La radiofréquence utilisée va permettre la création de canaux dans la couche cornée, elle est de type ablatif.

Une étude de A.C.SINTOV a démontré l'augmentation de la pénétration cutanée de Granisetron hydrochloride et de diclofenac sodique en utilisant un appareil de radiofréquence fractionnée. (153) Ces 2 molécules sont hydrophiles et ne pénètrent que peu à travers la couche cornée lorsqu'elles sont utilisées seules. L'appareil de radiofréquence utilisé dans cette étude est le ViaDerm (Transpharma), il est constitué d'une pièce à main avec 140 micro-électrodes et à une fréquence de 100kHz. Le courant délivré par l'appareil va entraîner la transmission de chaleur qui va produire un flux d'ions dans l'épiderme et une ablation des cellules. Cette ablation cellulaire permet la création de micro-canaux hydrophiles au sein de la couche cornée.

L'étude est réalisée sur peau porcine grâce à la méthode de la cellule de Franz, les dosages sont réalisés par HPLC. Une analyse microscopique de la peau après application de la radiofréquence confirme la création de canaux au sein de l'épiderme. (153)

Les résultats de cette étude montrent une augmentation de la pénétration cutanée à la fois pour le Granisetron hydrochloride et pour le Diclofenac. Cependant, la pénétration du Granisetron est augmentée d'un facteur 2 fois plus important que celle du Diclofenac. Ceci peut s'expliquer par la différence de polarité et de solubilité des 2 molécules. Le Granisetron hydrochloride est un cation très hydrosoluble, tandis que le diclofenac est un anion. Cela implique des attractions/répulsions au sein des canaux créés par la radiofréquence qui faciliteraient la pénétration des cations.

Des études supplémentaires seraient nécessaires pour élucider complètement le mécanisme de pénétration mis en œuvre. Il n'existe pas d'études disponibles avec des actifs cosmétiques notamment du fait que la RF needles n'est pas utilisée en esthétique.

Il n'a pas été reporté de dommages créés sur la peau suite à l'utilisation de la radiofréquence, les micro-canaux créés restent ouverts moins de 24h. (133)

III.2.6.4. Exemple d'appareils

L'appareil UpSkin de Celestetic est un appareil de radiofréquence multipolaire fractionnée utilisé pour des soins visage. Il utilise une fréquence de 5MHz et revendique une augmentation de la pénétration des actifs cosmétiques. (154)



Figure 50: UpSkin – CELESTETIC (154)



Figure 51 : DermoPro (155)

L'appareil DermoPro quant à lui propose 2 têtes de radiofréquence fractionnées, une avec microneedles et une avec des électrodes. Il revendique la création de micro-canaux allant jusqu'à la jonction dermo-épidermique qui servent de vecteurs aux actifs. Il utilise également une fréquence de 5MHz. (155) La tête de radiofréquence fractionnée utilisant des microneedles permet une délivrance de la radiofréquence directement au sein du derme.

III.2.6.5. Intérêt de la radiofréquence pour la pénétration d'actifs

De nombreux appareils de radiofréquence sont retrouvés sur le marché, cependant, peu utilisent des modalités nécessaires à l'augmentation de la pénétration cutanée des actifs cosmétiques. La procédure mise en œuvre dans la pénétration cutanée entraîne une ablation de cellules de la couche cornée et est majoritairement retrouvée dans des appareils médicaux. Au vu du peu d'études disponibles sur le sujet, la radiofréquence ne semble pas être la technologie la plus propice pour une utilisation en esthétique.

III.2.7. Ultrasons

Les Ultrasons sont aujourd'hui retrouvés dans de nombreux appareils de cosmétique instrumentale. Outre leur rôle dans l'augmentation de la perméabilité cutanée, ils peuvent également être utilisés en minceur pour une action anti-cellulite ou pour des soins visage pour un effet liftant.

III.2.7.1. Principe physique

Les ultrasons sont des ondes sonores inaudibles à l'oreille humaine (> 18 000Hz). Il s'agit d'une vibration mécanique en milieu élastique. Ces ondes transmettent de l'énergie au milieu où elles sont appliquées, elles peuvent être réfléchies, réfractées, absorbées ou focalisées. (96)

Ils sont classiquement émis par une source contenant un cristal piézoélectrique, qui convertit par sa vibration de l'énergie électrique en énergie mécanique et la libère sous forme d'ondes acoustiques ultrasonores. Suite à l'application d'un courant alternatif, le cristal se comprime et se décomprime alternativement ce qui produit l'émission d'un son dont les caractéristiques dépendent du cristal. (96)

Trois paramètres influent sur les caractéristiques des ondes ultrasonores :

- La fréquence : On distingue les ultrasons de haute fréquence (>1MHz) et des ultrasons de basse fréquence (<1MHz). La fréquence est inversement proportionnelle à la profondeur de pénétration dans la peau. Les ultrasons utilisés en médecine ont une fréquence de 0.8 à 3MHz. (156) Pour une pénétration jusqu'au derme, la fréquence de 2,8MHz est utilisée, tandis que celle utilisée pour des effets anti-cellulite (ciblant l'hypoderme) utilise une fréquence de 1MHz. Aux fréquences utilisées en esthétique et médecine, les ultrasons se propagent dans les solides et liquides mais pas dans l'air. C'est pourquoi, il est nécessaire d'appliquer un gel sur la peau afin de permettre la propagation des ondes. (96)
- La puissance : elle représente l'intensité et s'exprime en Watt/cm²
- Le mode d'émission : Ils peuvent être émis selon un mode continu ou séquentiel. Ils se propagent dans la matière en faisceaux de forme complexe dont la diffraction dépend fortement du milieu de propagation. (96)

Dans le domaine de la médecine esthétique, la technologie ultrasonore prédominante est l'HIFU. L'HIFU est une technologie non invasive qui agit directement sur les couches profondes de la peau sans endommager les couches superficielles pour permettre un effet de remodelage corporel (par destruction des graisses sous cutanées). (157) Elle est également utilisée dans l'anti-âge pour son action de stimulation de la réparation cutanée. Cependant elle n'est pas sans risque et peut entraîner des brûlures, douleurs et également la création de lésions localisées à des profondeurs déterminées. L'HIFU nécessite un contrôle parfait sous peine d'avoir des risques comparables au laser et à la RF ablatrice (ces 3 technologies sont utilisées dans le domaine médical pour la destruction des tumeurs).

III.2.7.2. Mécanismes d'action

Les vibrations ultrasoniques entraînent trois effets principaux : thermique, mécanique et un effet de cavitation.

L'effet thermique : L'absorption des ultrasons entraîne une augmentation de la température du milieu. L'effet thermique résulte des frictions moléculaires provoquées par les vibrations, en particulier au niveau du tissu osseux, du cartilage, des tendons, du tissu musculaire et de la peau. Cette production de chaleur s'accompagne d'une vasodilatation avec une augmentation de la circulation locale qui améliore la réparation des tissus lésés. La chaleur va

permettre une fluidification des membranes lipidiques favorisant la pénétration cutanée et accélérant les échanges par diffusion des molécules. (158)

Les ultrasons pulsés entraînent moins d'effet thermique car l'intervalle entre les pulsations permet une absorption de la chaleur libérée.

L'effet mécanique : Les vibrations provoquent, dans les tissus, des variations de pression qui entraînent la libération de gaz sous forme de bulles microscopiques. Cet effet mécanique produit un micromassage à l'origine d'une part de modifications de la perméabilité cellulaire qui favorise les échanges, et d'autre part d'une dilacération des fibres du tissu conjonctif, appelé effet fibrolytique (utilisé dans le traitement des cicatrices). (158)

Il faut distinguer ce type d'ultrasons basse fréquence de ceux diffusés à l'aide d'une lame vibrante (scrub) qui vont réaliser des vibrations à la surface de la peau, favorisant par effet micromécanique le décrochage des cornéocytes et entraînant une desquamation.

L'effet de cavitation : Il dérive de l'effet mécanique décrit précédemment. Les ondes ultrasonores engendrent des cycles de compression/décompression qui en milieu liquide sont à l'origine de la cavitation. Ces cycles vont créer progressivement des microbulles de gaz (lors des phases de décompression) qui vont être comprimées et imploser (lors des phases de compression). C'est cet effet de cavitation au sein du liquide interstitiel de l'hypoderme qui permet une destruction des adipocytes.

La cavitation peut être importante lors de l'utilisation d'ultrasons basse-fréquence. (96) Avec des ultrasons de haute intensité (HIFU), elle peut endommager les structures cutanées en entraînant une nécrose.

Ces 3 effets participent dans différentes proportions à l'effet de **sonophorèse**. La sonophorèse (également appelée phonophorèse ou ultrasonophorèse) permet une augmentation de la perméabilité cutanée et la facilitation de la diffusion des molécules.

- L'effet mécanique entraîne des modifications transitoires de la structure de la couche cornée (modification de la perméabilité)
- L'effet thermique fluidifie le ciment lipidique intercellulaire ainsi que les membranes cellulaires
- L'effet de cavitation : La cavitation produite dans le produit appliqué à la surface de la peau va entraîner la création d'un flux qui va permettre de propulser les actifs contenus dans le milieu à travers la couche cornée. (156) De plus, la cavitation va entraîner une désorganisation des lipides de la couche cornée en créant des canaux hydrophiles qui vont permettre le passage de molécules. La diffusion des molécules à travers la couche cornée est ainsi facilitée. (96)

Aux intensités utilisées pour l'obtention d'une sonophorèse (0,75-3MHz ; 0.0–2.4 W/cm²), il n'y a pas d'effet toxique des ultrasons chez l'homme. (96)

III.2.7.3. Influence des ultrasons sur la pénétration cutanée d'actifs

Une étude menée par V.ZAGUE et Al. a démontré une augmentation de la pénétration cutanée de d-panthenol lors de l'utilisation d'ultrasons. (159)

Le d-panthenol est un précurseur de l'acide pantothénique (vitamine B5). Il est notamment utilisé dans des produits cosmétiques et dermatologiques pour améliorer la cicatrisation (dans les produits après rasage ou après-soleil) ainsi que dans la régénération tissulaire (entraînant l'activation de la prolifération des fibroblastes). Très hydrosoluble, son passage transcutané par diffusion passive est faible.

L'étude est réalisée in-vitro sur de la peau porcine. Les conditions expérimentales sont standardisées : le gel utilisé contient 10% de d-panthenol, les ultrasons sont appliqués avec une fréquence de 3MHz, une puissance de 0,1W/cm², en mode continu et pendant 2min. La pénétration cutanée est ensuite analysée selon la méthode de la cellule de diffusion (décrite précédemment) puis par analyse spectrophotométrique.

Les résultats obtenus sont détaillés dans la figure ci-dessous.

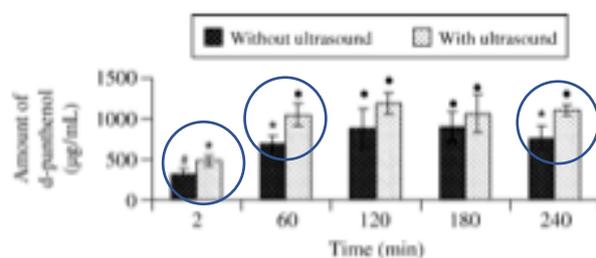


Figure 52 : Quantité de d-panthenol dans le milieu récepteur avec ou sans application d'Ultrasons (159)

Les résultats sont statistiquement significatifs uniquement pour les temps d'analyse t=2min, t=60min et t=240min. A ces 3 temps, la quantité de d-panthenol retrouvée dans le milieu récepteur est supérieure après utilisation d'ultrasons.

Comme le montre la figure ci-dessus, l'application d'ultrasons à 3MHz pendant 2min entraîne une augmentation de la pénétration cutanée du d-panthenol d'un facteur 2.

KATZ et Al. ont étudié la pénétration cutanée d'EMLA[®] après application d'ultrasons basse fréquence (55kHz, 12W). Il ressort de cette étude une analgésie plus rapide lors d'une application préalable d'ultrasons. La pénétration cutanée de l'EMLA[®] semble donc être augmentée par le traitement préalable par des ultrasons basse fréquence. (96)

Qu'ils soient appliqués avant ou en même temps que l'application du produit cosmétique, les ultrasons basse fréquence favorisent la pénétration cutanée des actifs contenus dans le produit. Les actifs concernés sont les molécules hydrophiles, les macromolécules, les protéines, les hormones, les liposomes et les nanoparticules. (160)

III.2.7.4. Exemples d'appareils

De nombreux appareils de cosmétique instrumentale proposent des Ultrasons afin d'augmenter la pénétration cutanée d'actifs. C'est le cas du DuoLift Sequential d'Advance Beauty qui associe les ultrasons séquentiels (à une fréquence de 3 MHz), la radiofréquence tripolaire, un soft peeling et la lumineothérapie.



Le discours commercial de la marque revendique l'utilisation de la sonophorèse pour augmenter la pénétration des actifs dermo-cosmétiques. (161)

Figure 53 : DuoLift Sequential - ADVANCE BEAUTY (161)

La plupart des appareils disponibles sur le marché et se revendiquant comme « favorisant la pénétration d'actifs » par l'utilisation d'ultrasons combinent plusieurs technologies. Nous verrons dans une 4^{ème} partie la pertinence de ces associations.

III.2.7.5. Intérêt des ultrasons

Comme nous avons pu le voir précédemment, les Ultrasons semblent donc être une technologie modulable (en terme de fréquence, puissance et durée d'utilisation) utilisable en esthétique et permettant d'augmenter de manière non négligeable la pénétration d'actifs hydrophiles et amphiphiles à travers la peau. Les ultrasons utilisés en esthétique ne sont pas ceux permettant une profondeur de pénétration maximale (qui est retrouvée pour des basses fréquences <1MHz) mais elle permet de garantir un rapport bénéfice/risque favorable. Les ultrasons permettent de faire pénétrer un large spectre de molécules mais de façon non sélective et peu contrôlée, probablement à une faible profondeur de pénétration.

III.2.8. Laser

Bien qu'interdit en esthétique, le laser est une méthode très utilisée en dermatologie. Elle peut notamment être utilisée afin d'augmenter la pénétration cutanée de molécules.

III.2.8.1. Principe physique

Le laser est un faisceau de lumière cohérente d'une longueur d'onde particulière qui lorsqu'il est appliqué sur un tissu va transmettre de l'énergie. Cette énergie transmise va pouvoir entraîner une destruction cellulaire et traiter des cicatrices, retirer des tatouages, détruire les bulbes pilaires (dans le cadre d'une épilation définitive). (162)

Les lasers peuvent être classés en 2 catégories : les lasers ablatifs et les lasers non-ablatifs. Les premiers entraînant une suppression de la couche cornée.

III.2.8.2. Mécanisme d'action

Les lasers ablatifs entraînent une ablation de la couche cornée. Cette ablation peut être plus ou moins profonde et totale en fonction de l'énergie utilisée. (163)

En retirant la couche cornée, la pénétration des molécules hydrophiles et lipophiles est augmentée. L'altération de la barrière cutanée peut être contrôlée par : la longueur d'onde, la durée des pulsations, l'énergie, le nombre de pulsations et leur taux de répétition. (133)

Par exemple, plus l'énergie du laser est importante, plus les dommages sur la peau sont importants (une fluence de $2.6\text{J}/\text{cm}^2$ entraîne des phénomènes de nécrose). (164)

Les lasers fractionnés, non-ablatifs n'entraînent pas d'ablation de la couche cornée. Cependant, ils créent des lésions thermiques dans la zone traitée. Ces lésions thermiques entraînent une destruction cellulaire dans une zone précise. Les zones non traitées vont permettre de constituer un stock de kératinocytes viables qui par effet de proche en proche vont permettre une cicatrisation plus rapide des zones traitées. (165)

De tels lasers ayant une durée d'émission brève ($<100\text{ns}$) vont également induire un effet photomécanique. Cet effet photomécanique va entraîner une désorganisation des lipides de la couche cornée et la création de pores transitoires. (166)

Ces nouvelles voies de passages créées par ce type de laser permettent l'augmentation de la pénétration des actifs dermatologiques.

III.2.8.3. Influence du laser sur la pénétration d'actifs

L'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) est utilisé en dermatologie dans le traitement de l'acné, des kératoses actiniques et dans certains cancers cutanés. Cependant, sa très faible pénétration cutanée (due à son hydrophilie, à son poids moléculaire de $167,7\text{kDa}$ et à son coefficient de partition de $0,1^3$) entraîne la nécessité de l'utiliser à des concentrations supérieures à 20% ce qui provoque des irritations cutanées. (164,165)

Une étude menée par J-Y FANG et al. étudie l'influence d'un pré-traitement par laser ablatif sur la pénétration du 5-ALA. (164)

L'étude est menée sur des échantillons de peau porcine en utilisant un laser Erb:YAG à 2940nm . La durée des pulsations est de $250\mu\text{s}$. L'étude est réalisée sur des cellules de diffusions et analysée par analyse HPLC.

Les résultats montrent une relation linéaire entre la fluence utilisée et le flux de 5-ALA. La pénétration du 5-ALA est augmentée d'un facteur 4 à un facteur 300 (lorsqu'il y a 2 passages du laser à une fluence de $1,4\text{J}/\text{cm}^2$). L'analyse des résultats permet de conclure que l'ablation de la couche cornée permise par le laser entraîne une augmentation de la pénétration cutanée du 5-ALA et également de déterminer la fluence idéale à une telle application chez l'homme (qui serait de $1,6\text{J}/\text{cm}^2$). Cette fluence permet d'augmenter la pénétration du 5-ALA sans entraîner d'effet néfaste sur la peau.

Une étude similaire a été menée par H.K LIM et al. en utilisant cette fois ci un laser non ablatif. Le laser utilisé est un laser fractionné Erbium-glass avec une longueur d'onde de 1550nm et une énergie de 20 à 50mJ. L'étude est réalisée sur des volontaires humains. Des zones de traitements sont définies sur le dos des volontaires, sont pré-traitées au laser puis un gel de 5-ALA est appliqué et recouvert pendant différentes durées (c'est la durée d'incubation). L'analyse est ensuite effectuée par analyse de la fluorescence (le 5-ALA est métabolisé dans la peau en un composé fluorescent, une augmentation de la fluorescence est le marqueur d'une augmentation de la pénétration cutanée). Les résultats montrent une nette augmentation de la fluorescence après un traitement par laser. Pour des temps d'incubation de 30 et 60min, l'énergie n'a pas d'influence sur l'augmentation de la pénétration de 5-ALA. Pour une incubation de 180min, les résultats sont significatifs et montrent une augmentation 2 fois plus importante quand l'énergie de 50mJ est utilisée. (165)

Qu'ils soient ablatifs ou non, les lasers entraînent une augmentation de la pénétration cutanée des molécules.

III.2.8.4. Exemple d'appareils

Aucun des appareils lasers actuellement sur le marché n'est revendiqué comme permettant d'augmenter la pénétration des molécules. Cet effet d'augmentation de la pénétration cutanée est une propriété annexe des lasers et ne constitue pas leur indication principale.

III.2.8.5. Intérêt du laser pour la pénétration d'actifs

Le laser est une technique médicale, dans ce contexte là et au vu des résultats des différentes études publiées, c'est une méthode qui facilite la pénétration de composés. Elle permet la pénétration d'un large panel de molécules (des molécules hydrophiles aux lipophiles) mais n'est pas sans effets sur la peau. Un traitement laser nécessite la régénération de la couche cornée qui prend environ 5 jours. Ce temps de récupération peut être diminué par l'utilisation d'un laser non ablatif. (163) Le laser est donc une méthode qui pourrait être utilisée pour permettre la pénétration de composés médicaux dans la peau, mais qui n'est pas utilisable en esthétique de par la réglementation actuellement en vigueur et les effets indésirables.

Depuis quelques années, le secteur de la cosmétique instrumentale est en plein développement. De nombreuses technologies sont aujourd'hui utilisées pour permettre une augmentation de la pénétration des actifs cosmétiques. Toutes ces technologies ne se valent pas, premièrement elles n'ont pas le même rapport bénéfice/risque et bien qu'en cosmétique le risque autorisé est censé être nul, il s'avère que certaines technologies utilisées en instituts (voir à la maison) entraînent des risques pour les patients.

De plus, toutes les technologies disponibles sur le marché ne permettent pas la pénétration du même type de molécules, certaines comme la iontophorèse permettent la pénétration de molécules chargées tandis que d'autres permettent la pénétration de tous types de molécules (comme les ultrasons).

Une marque cosmétique souhaitant lancer son appareil de cosmétique instrumentale dans l'objectif de favoriser la pénétration d'actifs se doit d'étudier toutes ces technologies afin de choisir celles qui correspondent le mieux à son positionnement. De plus, en fonction de l'actif à faire pénétrer, il peut être envisageable de combiner les méthodes chimiques et physiques.

IV. Discussion

IV.1. Synthèse comparative des différentes technologies

Le tableau ci-après reprend l'ensemble des technologies détaillées précédemment et les points importants à prendre en compte pour une possible utilisation en esthétique.

Concernant le Tableau 8, comparatif des différentes technologies, les légendes sont les suivantes.

L'échelle utilisée pour l'invasivité/agressivité est la suivante :

- - : Non invasif
- + : faiblement invasif (entraîne au plus quelques rougeurs)
- ++ : moyennement invasif (perturbe l'intégrité de la fonction barrière de la peau)
- +++ : très invasif (ablation ou perforation de l'épiderme)

De même, celle utilisée pour le nombre d'études disponibles est la suivante :

- - : Aucune étude disponible
- + : Très peu d'études disponibles
- ++ : Quelques études disponibles
- +++ : Beaucoup d'études disponibles

Les taille et solubilité des principaux actifs utilisés en cosmétique sont retrouvées dans l'annexe 1.

A la vue des résultats de ce comparatif, les technologies présentant le moins de risque pour le patient tout en permettant une bonne augmentation de la pénétration cutanée pour un large spectre de molécules et dont l'efficacité a été scientifiquement prouvée est l'utilisation d'ultrasons, de iontophorèse ou d'électroporation. Chaque technologie possède des points positifs et négatifs qu'il est nécessaire d'étudier lors du choix d'un appareil.

Pour une utilisation en esthétique, certaines technologies sont trop invasives (microneedling, laser) tandis que d'autres ne possèdent pas assez de preuves d'efficacité et de sécurité (carboxythérapie, cryophorèse).

Une technologie pertinente pour une utilisation en esthétique est une technologie dont l'efficacité est prouvée par la littérature scientifique et qui ne présente aucun risque pour le patient.

La nouvelle réglementation (Règlement 2017/745) devrait permettre d'avoir à l'avenir plus d'études de sécurité et d'efficacité lors de la mise sur le marché des nouveaux appareils.

Tableau 8 : Synthèse comparative des différentes technologies de cosmétique instrumentale

	Invasivité/ Agressivité	Sécurité/Effets secondaires	Profondeur pénétration	Largeur spectre moléculaire		Type de Galénique	Nombre d'études (médicales/ cosmétiques)	Utilisation esthétique
				Solubilité	Taille			
Micro dermabrasion	++	Dépend de la procédure, généralement période d'exclusion sociale nécessaire	Dépend de l'actif et de l'épaisseur de couche cornée enlevée	Molécules hydrophiles	Petites molécules	Tout type de Galénique	++	Oui
Microneedling	+++	Risque de mésusage (Home devices), infections ; Exclusion sociale nécessaire	Dépend de la longueur des aiguilles	Tout type de molécules	Dépend des aiguilles (taille des pores créés)	Tout type de Galénique	+++	Oui
Barophorèse	+	Pas de récupération nécessaire	Dépend de la pression du jet	Tout type de molécules	Petites molécules	Solutions	+	Oui
Carboxythérapie	+	Pas de récupération nécessaire	Dépend de la pression du jet	Tout type de molécules	Petites molécules	Solutions	-	Oui
Cryophorèse	-	Pas de récupération nécessaire	Potentiellement limitée, non documentée	Molécules résistantes aux basses températures	Petites molécules	Gels	-	Oui

	Invasivité/ Agressivité	Sécurité/Effets secondaires	Profondeur pénétration	Largeur spectre moléculaire		Type de Galénique	Nombre d'études (médicales/ cosmétiques)	Utilisation esthétique
				Solubilité	Taille			
Iontophorèse	+	Peu de risques pour le patient	Épiderme	Molécules chargées ; hydrophiles	<12 000 Da	Solutions/Gels	+++	Oui
Électroporation	++	Peu étudiés, passage du courant non maîtrisé	Derme	Tout type de molécules (hydrophiles, lipophiles molécules chargées > neutres)	Toutes tailles	Solutions/Gels (émulsions si importante phase aqueuse)	+++	Oui
Radiofréquence	++	Pas de récupération nécessaire (dépend intensité)	Derme réticulaire	Tout type de molécules	Petites molécules	Solutions/Gels	+++	Oui
Ultrasons	+	Pas de récupération nécessaire (sauf pour l'HIFU)	Dépend de la fréquence (inversement proportionnel)	Tout type de molécules	Petites molécules	Solutions/Gels	+++	Oui
Laser	+++	Période d'exclusion sociale nécessaire	Hypoderme	Tout type de molécules	Toutes tailles	Tout type de galénique	+++	Non

IV.2. Association des différentes méthodes

Les parties précédentes exposaient les différentes méthodes d'augmentation de la pénétration des actifs cosmétiques et leur intérêt. Comme nous avons pu le voir, il existe de nombreuses méthodes à la fois galéniques et physiques pour augmenter la pénétration, toutes ne présentent pas le même intérêt et ne peuvent pas être utilisées dans les mêmes conditions.

Nous allons dans cette dernière partie développer l'intérêt d'une association de ces différentes méthodes.

IV.2.1. Association de 2 méthodes physiques

Comme nous avons pu le voir avec les différents exemples d'appareils présentés, la plupart des appareils disponibles sur le marché associent plusieurs technologies. Ces technologies peuvent être associées pour permettre une synergie d'action (ce qui est notamment le cas du E-finger de Anti-ageing Medical System où les 2 technologies proposées par l'appareil servent à favoriser la pénétration d'un large spectre d'actifs) ou pour permettre d'effectuer une variété de soins plus importante avec un seul et même appareil (comme c'est le cas avec le DuoLift Sequential d'Advance Beauty).

L'association de 2 technologies dans l'objectif d'obtenir une synergie d'action peut avoir différents buts. Elle peut permettre :

- D'élargir le spectre moléculaire
- De diminuer les risques des technologies seules. En effet, la pénétration sera augmentée par l'association des technologies et permettra d'adopter des modalités moins agressives (puissance, fréquence) à pénétration équivalente par rapport à l'utilisation de ces mêmes technologies seules.

L'intérêt de l'association des 3 technologies (ultrasons, iontophorèse et électroporation) est étudiée ci-dessous.

Une étude de L.LE et al a évalué l'intérêt de l'association de 2 technologies : ultrasons et iontophorèse sur la pénétration transdermique d'héparine. (167) L'héparine est un médicament utilisé comme anticoagulant d'une masse moléculaire comprise entre 3 000 et 30 000 Daltons. Les héparines sont classiquement administrées par injection sous cutanée car la pénétration cutanée après simple application sur la peau est nulle. Les ultrasons sont appliqués à l'aide de l'appareil VCX 400 (Sonics and Materials) en mode pulsé, à une fréquence de 20kHz et une intensité de 7,4W/cm². L'iontophorèse est appliquée pendant 1h à 0,45mA/cm².

L'étude est réalisée sur peau porcine selon la méthode de la cellule de Franz. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

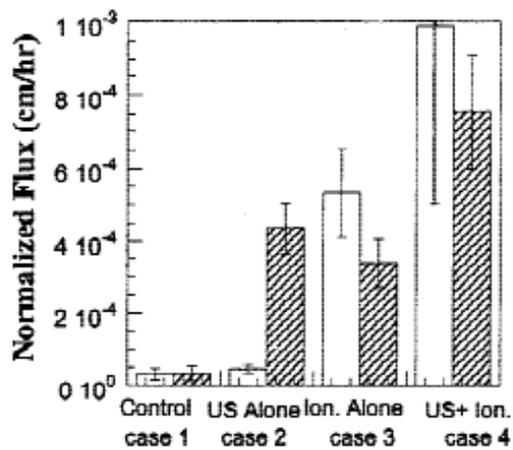


Figure 54 : Comparaison du flux d'héparine après application d'ultrasons, iontophorèse ou l'association des 2 technologies (167)

Les résultats montrent une augmentation du flux d'un facteur 13 grâce à l'application d'ultrasons et d'un facteur 10 après application de iontophorèse. L'association des 2 technologies (application de iontophorèse sur une peau préalablement traitée par des ultrasons) entraîne une augmentation du flux d'héparine 2 fois supérieure par rapport aux 2 expériences précédentes utilisant les ultrasons et la iontophorèse seules. (167)

Les résultats de cette étude confirment l'intérêt de l'association de plusieurs technologies (ici les ultrasons basse fréquence et la iontophorèse) dans la modulation de la pénétration cutanée.

Une autre étude de J.KOST et al a évalué l'intérêt de l'association de l'électroporation et des ultrasons pour augmenter la pénétration cutanée de la calcéine (molécule fluorescente chargée négativement). (168) L'étude est réalisée sur de l'épiderme de peaux cadavériques humaines selon la méthode de la cellule de Franz. Les conditions d'application des différentes technologies sont les suivantes :

- Ultrasons : 1,4W/cm², 1 à 3MHz, mode continu
- Électroporation : 100V, mode pulsé

Les résultats sont analysés par mesure de la fluorescence. En absence d'application d'ultrasons ou d'électroporation, la pénétration cutanée de la calcéine est nulle. L'application d'ultrasons seuls (à 1MHz) n'entraîne pas d'augmentation du flux de pénétration de la calcéine tandis que l'électroporation entraîne une légère augmentation de ce flux.

L'application simultanée d'ultrasons et d'électroporation permet de doubler le flux de calcéine par rapport à l'application d'électroporation seule.

De plus, l'utilisation d'ultrasons permet également de réduire le temps de latence par rapport à l'utilisation d'électroporation seule (9 minutes au lieu de 15 minutes).

Cependant, cette même étude réalisée dans les mêmes conditions mais en appliquant les ultrasons à une fréquence de 3MHz et à la puissance de 1,5W/cm² a montré qu'il n'existait pas d'augmentation du flux supérieure à celle induite par l'application d'électroporation seule. Il a été montré qu'à une fréquence supérieure à 2,5MHz, l'effet de cavitation induit par les ultrasons était très faible voire inexistant. La pénétration de la calcéine semble être favorisée par ce phénomène de cavitation, ce qui expliquerait que des ultrasons utilisés à 1MHz aient un effet sur l'augmentation du flux alors qu'ils n'en ont pas ou peu à une fréquence de 3MHz. (168)

Cette étude met en évidence l'importance des paramètres propres à chaque technologie dans la modulation de la pénétration cutanée. L'électroporation associée à des ultrasons à une fréquence de 1MHz permet une augmentation de la pénétration cutanée.

Une étude de J.Y FANG et al a évalué l'influence de la iontophorèse combinée à différentes méthodes telles que l'électroporation, les ultrasons basse fréquence et le laser pour augmenter la pénétration du sodium nonivamide acetate (SNA) (qui possède une très faible pénétration cutanée lorsqu'il est appliqué seul sur la peau). (169) L'étude est réalisée sur la peau de souris nude selon la méthode de la cellule de Franz. Les paramètres des différentes technologies sont les suivants :

- Iontophorèse : 0,5mA/cm²
- Électroporation : mode pulsé (1 pulsation toutes les 30 secondes, 300V, longueur d'une pulsation 200ms)
- Ultrasons : fréquence 20kHz, intensité 0,2W/cm²
- Laser : type de laser erbium :YAG laser, longueur d'onde 2940nm, durée des pulsations 250µs

Les résultats des différentes expériences sont présentés ci-dessous.

Formulation	Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
Control	0
ITP ^a 0.5 mA/cm ²	23.02 \pm 2.37
EP ^b 300 V forward polarity	1.14 \pm 0.23
EP 300 V alternate polarity	0
ITP + EP forward polarity	25.26 \pm 3.56
ITP + EP alternate polarity	22.68 \pm 7.91
Sonophoresis 0.2 W/cm ²	0
ITP + Sonophoresis	35.06 \pm 11.52
Laser 0.35 J	1.66 \pm 0.67
Laser 0.45 J	1.68 \pm 0.09
Laser 0.55 J	0.94 \pm 0.43
ITP + laser 0.35 J	32.55 \pm 4.58
ITP + laser 0.45 J	34.90 \pm 3.27
ITP + laser 0.55 J	17.76 \pm 1.75

Each value represents the mean \pm SD ($n = 4$).

^a ITP, iontophoresis.

^b EP, electroporation.

Figure 55 : Flux de pénétration cutanée du sodium nonivamide acetate selon la technique de pénétration utilisée (169)

L'analyse de ces résultats montre qu'un prétraitement de la peau par 10 minutes d'électroporation suivi d'un traitement par iontophorèse n'augmente pas le flux de pénétration. Les auteurs expliquent ce phénomène par le fait que l'augmentation de la pénétration du SNA par la méthode d'iontophorèse est telle que 10 minutes supplémentaires d'électroporation ne suffisent pas à l'augmenter de façon plus importante. Au bout d'1/2h de traitement, la quantité de SNA dans le compartiment récepteur est supérieure à celle retrouvée lors de l'application seule de iontophorèse, ceci s'explique par une diminution du temps de latence lorsque les 2 méthodes sont associées. De plus, au bout d'1/2h de traitement, la peau a reçu 10 minutes d'électroporation et 20 minutes de iontophorèse, la part de la contribution de l'électroporation à la pénétration du SNA est donc plus marquée. (169)

Le prétraitement de la peau par 2h d'ultrasons permet une augmentation de la quantité de SNA ayant pénétré à travers la peau par rapport à un traitement par iontophorèse seule. De plus, comme nous l'avons vu au cours d'études précédentes, le temps de latence est réduit lors de l'application cumulée d'ultrasons et de iontophorèse. Une tension inférieure est également nécessaire pour le traitement de iontophorèse par rapport aux contrôles.

Concernant l'association du laser et de la iontophorèse, les résultats montrent une pénétration cutanée augmentée quand la peau est prétraitée au laser pour les fluences de 0,35 et 0,45J mais pas pour celle de 0,55J. Cet effet pourrait s'expliquer par le fait que le traitement laser entraîne une augmentation de la perte en eau de la peau, or, le flux de courant iontophorétique pourrait être augmenté par la quantité d'eau contenue dans la peau (qui permet une augmentation de la conductivité). (169) Cependant cette association n'est pas utilisable en esthétique (l'utilisation du laser y étant interdite).

Les résultats de cette étude montrent que l'association de la iontophorèse avec les ultrasons ou le laser entraîne une synergie d'action (et une augmentation plus importante de la pénétration cutanée) mais que son association avec l'électroporation n'entraîne pas d'augmentation de la pénétration cutanée de SNA.

D'autres études associant la iontophorèse et l'électroporation arrivent aux mêmes conclusions. L'association de la iontophorèse et de l'électroporation n'augmente pas la pénétration cutanée par rapport à ces mêmes technologies utilisées seules mais diminue tout de même le temps de latence nécessaire à la pénétration. (169,170)

Cependant, d'autres études telles que celle de BOMMANON et al prouvent le contraire. Dans cette étude, l'effet synergique des 2 technologies sur la pénétration de la LHRH est évaluée in vitro selon la méthode de la cellule de Franz. Les résultats montrent que l'application d'électroporation (entre 0 et 4mA/cm²) avant le traitement par iontophorèse augmente le flux de pénétration d'un facteur entre 5 et 10. (171)

D'autres études doivent donc être réalisées afin de pouvoir statuer sur la pertinence de l'association de ces 2 technologies pour la pénétration d'actifs en cosmétique.

Comme nous avons pu le voir à l'aide de ces différentes études réalisées in-vitro, les différentes technologies permettant d'augmenter la pénétration d'actifs peuvent avoir un effet synergique entre elles. Cet effet synergique peut être intéressant à exploiter en esthétique car il peut permettre de réaliser des soins en diminuant certains paramètres (par exemple l'intensité) par rapport à un soin utilisant une seule technologie pour un effet plus important. Cependant, des études plus approfondies sur l'intérêt de ces associations pour des actifs cosmétiques seraient intéressantes. En effet, l'additivité de ces différentes méthodes favorisant la pénétration cutanée ne doit pas entraîner certains effets non souhaités tels qu'un passage systémique.

IV.2.2. Association de méthodes chimiques et physiques

Pour augmenter la pénétration des actifs qu'ils soient pharmaceutiques ou cosmétiques, de nombreuses méthodes existent. En effet, nous avons vu que la pénétration pouvait être favorisée par des moyens galéniques et des moyens physiques.

De plus, nous avons également pu voir au long de cette thèse que ces 2 catégories de techniques n'agissaient pas de la même façon. Il serait donc intéressant de chercher à comprendre si une association de moyens galéniques et physiques présente ou non un intérêt. Comme vu plus haut, ces technologies ne s'associent pas avec toutes les galéniques.

IV.2.2.1. Iontophorèse et promoteurs d'absorption

L'une des méthodes les plus étudiée en association avec des promoteurs d'absorption est la iontophorèse. De nombreuses études ont montré des actions synergiques de la iontophorèse avec des promoteurs d'absorption tels que le propylène glycol, l'acide oléique, l'azone, le limonène ...

OH et al ont notamment étudié la pénétration de la zidovudine (AZT), antirétroviral lors de l'application avec du propylène glycol, de l'acide oléique et/ou de la iontophorèse. (171) Les résultats sont les suivants : Le flux de pénétration transdermique d'AZT est augmenté :

- de 200 fois par l'application de propylène glycol et d'acide oléique
- de 7 fois par l'application de iontophorèse seule
- de 400 fois par l'application de propylène glycol et de iontophorèse

Les effets du propylène glycol et de la iontophorèse sur la pénétration transdermique de l'AZT sont additionnels.

BHATIA et al ont étudié la pénétration transdermique de la LHRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires) et l'influence de l'application de iontophorèse ou de promoteurs d'absorption sur cette pénétration. Les résultats ont montré une augmentation de la pénétration de la LHRH de 4 fois lors de l'application de iontophorèse seule, une augmentation de 3 fois lors de l'application de 5% de limonène et de 10 fois lors de la combinaison des 2 méthodes (iontophorèse + 5% de limonène). (171)

Les mêmes auteurs ont également étudié l'influence du propylène glycol et de l'acide oléique sur la pénétration de la LHRH. Cette étude réalisée sur un épiderme de porc selon la méthode de la cellule de Franz a montré des résultats similaires à l'étude de OH et al présentée précédemment. (172)

En effet, les résultats montrent une augmentation de la pénétration de LHRH d'un facteur 5 lorsque sont combinés les méthodes chimiques (propylène glycol + 10% d'acide oléique) et physiques (iontophorèse).

S.GANGA et al ont étudié l'influence de la iontophorèse et de l'azone sur la pénétration cutanée du métoprolol tartrate (bétabloquant, hydrophile). (173) L'étude est réalisée sur de l'épiderme humain cadavérique selon la méthode de la cellule de Franz. Les résultats présentés dans la figure ci-dessous montrent une augmentation de plus de 130 fois de la pénétration lors de la combinaison de l'azone et de la iontophorèse par rapport à une diffusion passive.

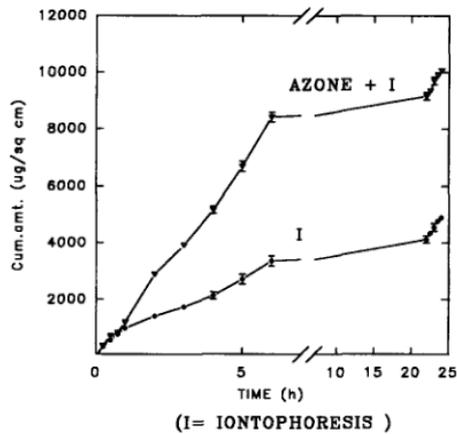


Figure 56 : Quantité de métoprolol tartrate en fonction de la méthode de pénétration utilisée (173)

Le mode d'action de l'Azone passe par une désorganisation des membranes lipidiques (ce qui entraîne la séparation des cellules et la taille des espaces intercellulaires) et une augmentation de l'hydratation de la peau, ce qui permet la pénétration de composés hydrophiles à travers les voies aqueuses nouvellement créées.

L'effet synergique entre la iontophorèse et les promoteurs d'absorption peut être expliqué par différents mécanismes :

- si le promoteur d'absorption est chargé (comme c'est le cas pour le Sodium Lauryl Sulfate), la iontophorèse peut augmenter l'absorption du promoteur au sein de la peau
- les promoteurs d'absorption peuvent désorganiser la bicouche lipidique ce qui va permettre la pénétration de composés d'une plus grande taille (c'est le cas par exemple du limonène)

Des études ont également évalué la pertinence d'une association entre la iontophorèse et la formulation des actifs ou formes de nanoparticules lipidiques. P.CHAROENPUTTAKUN et al ont notamment montré que la iontophorèse permettait d'augmenter la pénétration de nanoparticules lipidiques recouvertes d'un actif hydrophile d'un facteur 20. La pénétration de nanoparticules recouvertes d'actifs lipophiles n'est pas augmentée par la iontophorèse par rapport à leur diffusion passive (qui est déjà bonne). Cette étude suggère que l'association de la iontophorèse et des nanoparticules lipidiques (nanoparticules solides lipidiques et vecteurs lipidiques nanostructurés) est une méthode intéressante pour faire pénétrer des actifs hydrophiles à travers la couche cornée. (174)

Ces différentes études ont montré l'intérêt d'associer à la iontophorèse des promoteurs d'absorption au sein de la formule galénique, cependant, une telle association ne doit être faite qu'après étude des risques concernant la sécurité du patient. En effet, la pénétration des promoteurs d'absorption se trouve également augmentée, ils ne doivent pas être nocif pour le patient. De même, la concentration en actif se trouve augmentée, ce qui doit aussi être pris en compte lors de la formulation.

IV.2.2.2. Électroporation et promoteurs d'absorption

Les promoteurs d'absorption étudiés dans la littérature pour leur synergie d'action avec l'électroporation ne sont pas des promoteurs classiques. Seules des études sur des polysaccharides, de l'urée ou du sodium thiosulfate sont retrouvées.

VANBEVER et al ont étudié l'effet de l'électroporation associée ou non à des polysaccharides (héparine et dextran) sur la pénétration du mannitol. Les résultats montrent une augmentation de la pénétration du mannitol d'un facteur 2 lorsque l'électroporation est utilisée seule et d'un facteur 5 lorsqu'elle est combinée aux polysaccharides. Le mécanisme d'action de ces promoteurs d'absorption peu communs passerait par un espacement de la bicouche lipidique et une dissociation de la couche cornée et de l'épiderme notamment à cause de la longueur des polysaccharides. (171)

Le sodium thiosulfate possède également un effet synergique avec l'électroporation sur l'augmentation de la pénétration. Une étude de ZEWERT et al a montré que l'association de ces 2 méthodes permettait d'augmenter le spectre de molécules concernées par l'électroporation. (171) En effet, lors de l'utilisation de l'électroporation seule, seules de petites molécules pénètrent (par exemple la sulforhodamine, colorant fluorescent d'une masse molaire de 558g/mol) alors que lorsque l'actif est associé à du sodium thiosulfate, la pénétration de plus grosses molécules (telles que les protéines) est augmentée. Le mécanisme d'action du sodium thiosulfate passerait par une rupture des ponts disulfures de la kératine et permettrait d'augmenter la pénétration.

L'électroporation peut également avoir une action synergique avec différents promoteurs d'absorption. Cependant, afin de pouvoir comparer les différentes méthodes entre elles, des études sur l'influence de l'association de promoteurs d'absorption classiques (tels que les tensioactifs, les acides gras) et de l'électroporation dans la pénétration cutanée seraient intéressantes.

Les limites de ces associations sont les mêmes que celles retrouvées pour la iontophorèse, de telles associations nécessiteraient des études approfondies afin de permettre une totale sécurité.

De plus, comme nous l'avons vu, la sécurité de l'électroporation repose avant tout sur le design de l'appareil. Certains appareils présentent des électrodes séparées (une dans la pièce à main, l'autre sous forme de plaque disposée sous le patient), la sécurité du passage du courant à travers le corps humain doit dans ce cas être étudiée.

IV.2.2.3. Ultrasons et promoteurs d'absorption

Les ultrasons peuvent également être combinés avec des promoteurs d'absorption pour augmenter de façon plus importante la pénétration d'actifs.

Par exemple, ils peuvent être associés à des tensioactifs tels que le Sodium Lauryl Sulfate (SLS). Une étude de MITRAGOTRI et al a évalué l'effet du SLS et des ultrasons (appliqués à 20kHz) sur la pénétration du mannitol. Appliqué seul pendant 90 minutes, le SLS augmente la pénétration du mannitol de 3 fois pour le SLS tandis que les ultrasons l'augmente de 8 fois. Lors de l'utilisation combinée des 2 techniques (ultrasons + 1% de SLS), la pénétration cutanée est augmentée de 200 fois. (96) De plus l'utilisation combinée des 2 méthodes de pénétration permet de réduire l'énergie des ultrasons nécessaire pour induire un changement de perméabilité cutanée. En effet, en absence de SLS, cette énergie est de 141J/cm² tandis qu'elle est diminuée à 18J/cm² en présence de 1% de SLS. (171)

Une autre étude de TEZEL et al a évalué l'effet synergique des différents groupes de tensioactifs (anioniques, cationiques et non-ioniques) et des ultrasons sur la perméabilité cutanée. (175) L'étude est réalisée sur de la peau porcine à l'aide de la méthode de la cellule de Franz. Les ultrasons sont appliqués pendant 10 minutes à une fréquence de 20kHz et une intensité de 7W/cm². La conductivité cutanée est ensuite calculée après mesure de la résistance cutanée.

Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

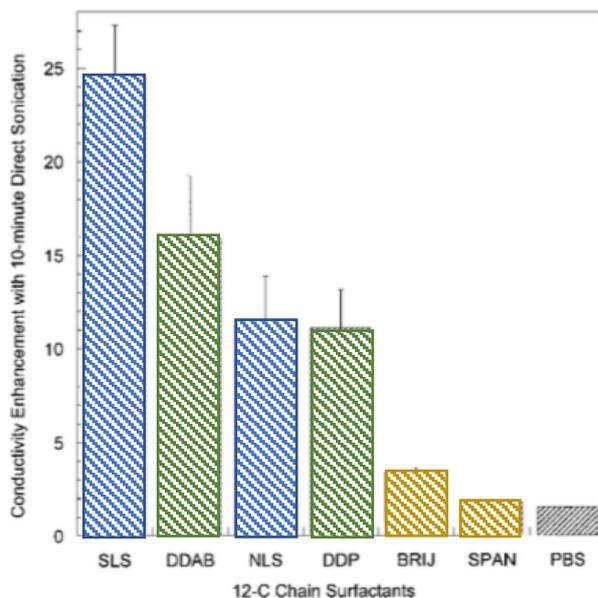


Figure 57 : Augmentation de la conductivité cutanée après application d'ultrasons et de différents tensioactifs (175)

Les tensioactifs anioniques sont représentés en bleu, les cationiques en vert et les non-ioniques en jaune. Les résultats de cette étude montrent que les tensioactifs anioniques et cationiques présentent une synergie d'action avec les ultrasons dans l'augmentation de la conductivité cutanée (et donc dans l'augmentation de la pénétration d'actifs). Les tensioactifs non ioniques présentent également une légère action synergique avec les ultrasons mais de façon beaucoup moins importante que les tensioactifs ioniques (qui sont connus pour être plus agressifs pour la peau). (175)

Les mécanismes d'action seraient les suivants :

- Les tensioactifs augmenteraient la cavitation produite par les ultrasons
- Les ultrasons permettraient une augmentation de la pénétration des tensioactifs à travers la peau
- Les ultrasons permettraient une augmentation de la dispersion des tensioactifs au sein des lipides de la couche cornée

Les ultrasons et les promoteurs d'absorption ont un mécanisme d'action qui passe par une perturbation des membranes lipidiques, l'association des 2 entraîne un effet synergique sur l'augmentation de la pénétration cutanée.

Les possibles limites de cette association sont les mêmes que pour les précédentes associations.

IV.3. Exemples issus du marché

Comme nous venons de le voir, l'association des méthodes d'augmentation de la pénétration chimique et physique est fréquemment retrouvée et permet une meilleure augmentation de la pénétration par rapport à ces mêmes méthodes utilisées seules.

Lors de l'utilisation des méthodes de cosmétique instrumentale au sein de soins en institut, des protocoles, souvent confidentiels, sont effectués et comprennent l'utilisation d'un produit adapté à la méthode.

Par exemple, au sein de ses soins Skin Perfusion, Filorga utilise le CryoLift III qui associe la cryophorèse et la luminothérapie pour faire pénétrer des actifs contenus au sein de produits spécifiques. Après la réalisation d'un peeling et de techniques de massage, un sérum-gel contenant les actifs à faire pénétrer est appliqué sur la peau puis la sonde de cryothérapie est apposée sur le visage selon une technique de massage précise. La technique de cryophorèse est associée à des produits ayant une texture spécifique afin de permettre la pénétration des actifs mais également à un peeling préparatoire qui favorise également la pénétration. (83)

La société Feeligreen propose un appareil de iontophorèse, l'Activ'Feel qui revendique l'utilisation de micro-courants pour favoriser la pénétration des actifs contenus dans les produits de la gamme i-Feel au sein de l'épiderme (la pénétration annoncée est de quelques millimètres) (Figure 45).

L'analyse de la formule du Correcteur Anti-rides i-Feel, réalisée à l'aide de la base de données COSING est disponible ci-dessous. (176)

Tableau 9 : Liste et analyse INCI du Correcteur Anti-rides i-Feel

Ingrédient	Fonctions
Prunus cerasus (Bitter cherry) fruit water	Émollient
Hyaluronique acid	Actif (hydratant, anti-rides)
Pyrus malus (Apple) fruit water	Actif (raffermissant)
Aqua (Water)	Solvant
Squalane (Squalane)	Émollient
Propylene glycol (Propylene glycol)	Solvant
Olive oil decyl esters	Agent de restauration lipidique
PEG-100 stearate	Tensioactif non-ionique
Glyceryl stearate (Glyceryl monostearate)	Émollient, émulsifiant
Acetyl hexapeptide-8	Humectant
Helichrysum italicum extract	Actif (effet anti-rides)
Rosa canina fruit oil	Émollient
Rosa rubiginosa seed oil	Émollient
Sodium hyaluronate (Hyaluronate Sodium)	Humectant
Caprylyl glycol	Émollient, Humectant
Ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer	Viscosifiant
Panthenol (Dexpanthenol)	Agent d'entretien de la peau
Salicylic acid (Salicylic acid)	Agent kératolytique, conservateur
Tocopherol	Actif, anti-oxydant
Parfum	Substance parfumante
Benzyl alcohol (Benzyl alcohol)	Solvant
Butylphenyl methylpropional	Substance parfumante
Glycerin (Glycerol)	Humectant
Limonene	Substance parfumante
Benzyl salicylate	Substance parfumante
Sorbic acid (Sorbic acid)	Conservateur
Hexyl cinnamal	Substance parfumante
Sodium sulfate (Sodium sulfate)	Viscosifiant
Citronellol	Substance parfumante
Alpha-isomethyl ionone	Substance parfumante, agent d'entretien de la peau
Sodium hydroxide (Sodium hydroxide)	Substance tampon
Synthetic fluorophlogopite	Viscosifiant
Linalool	Substance parfumante
CI 77891 (Titanium dioxide)	Colorants
CI 16185 (Amaranth)	Colorants

Comme nous pouvons le voir grâce au Tableau 9 ci-dessus, la formule de ce produit contient 3 des familles d'ingrédients (indiqués en jaune) capables de favoriser la pénétration cutanée des actifs. Elle contient notamment du Propylène glycol qui a été démontré comme augmentant la pénétration cutanée et comme ayant une synergie d'action avec la iontophorèse.

De même, la formule contient de l'acide salicylique qui est un agent kératolytique. Un agent kératolytique est un ingrédient capable de favoriser la desquamation des cornéocytes. Ces ingrédients ne font pas partie des ingrédients les plus utilisés pour favoriser la pénétration des actifs cosmétiques, cependant, en favorisant la desquamation de la couche cornée, il semble évident que de tels agents augmentent la pénétration des autres actifs contenus dans le produit.

Cet exemple issu du marché nous montre l'importance d'associer les méthodes de cosmétique instrumentale à des galéniques spécifiques. Lors de la conception d'un cosmétique pour une utilisation avec des appareils de cosmétique instrumentale, il est nécessaire de tenir compte de la forme galénique possible, des propriétés des technologies employées (et de leur compatibilité avec les actifs), des propriétés de l'actif mais également des ingrédients à ajouter à la formulation (notamment les promoteurs d'absorption).

Comme nous avons pu le voir, les 3 technologies qui semblent être les plus pertinentes pour une utilisation en esthétique sont les ultrasons, la iontophorèse et l'électroporation. Ces technologies peuvent être associées entre elles afin d'exercer un effet synergique et d'augmenter de façon plus importante la pénétration des actifs cosmétiques.

Les appareils de cosmétique instrumentale sont couramment utilisés en association avec des produits cosmétiques contenant des promoteurs d'absorption ou formulés avec des galéniques spécifiques. La combinaison de ces méthodes chimiques et physiques semble être pertinente pour une marque de cosmétique. Cependant, la sécurité d'une telle association doit être étudiée.

Au-delà de la pénétration, la cosmétique instrumentale peut compléter le mode d'action ou avoir une action que ni l'actif, ni une technique manuelle (gommage, palper rouler) ne peuvent obtenir (stimulation métabolique par les ultrasons ou la radiofréquence, cicatrisation, stimulation musculaire). La cosmétique instrumentale est un secteur d'avenir dans le domaine cosmétique et devrait continuer son développement au cours des prochaines années.

Conclusion

Que ce soit dans le domaine pharmaceutique ou dans le domaine cosmétique, la voie cutanée est une voie d'absorption majeure.

Comme nous avons pu le voir, la peau est une barrière semi-perméable qui de par sa constitution empêche le passage de substances exogènes telles que les pathogènes mais également les actifs qui y sont appliqués. Les paramètres physico-chimiques de l'actif ont un rôle important dans sa capacité à pénétrer de manière passive à travers la peau.

Les produits cosmétiques ont par définition une action locale. Certains tels que les produits anti-âge et les produits minceur contiennent des actifs (respectivement des vitamines telles que le rétinol et la caféine) qui doivent pénétrer à travers la couche cornée pour pouvoir atteindre leurs sites d'action et être efficaces.

Pour commercialiser des produits efficaces, les laboratoires cosmétiques se doivent donc d'étudier la composition de leurs produits et leur capacité à pénétrer à travers la couche cornée.

L'évaluation de cette pénétration passe premièrement par une connaissance approfondie de la structure de la peau et des modalités de passage. Puis dans un second temps, par la connaissance de la structure et des propriétés physico-chimiques de l'actif à faire pénétrer ainsi que de son site d'action.

Une fois ces paramètres acquis, il peut s'avérer utile de chercher à augmenter la pénétration de l'actif. Pour se faire, 2 grandes catégories de méthodes sont aujourd'hui disponibles en cosmétique : les méthodes chimiques et les méthodes physiques.

Les méthodes chimiques d'augmentation de la pénétration cutanée passent par la formulation de l'actif sous une forme adaptée avec, si nécessaire, l'ajout de promoteurs d'absorption au sein de la formule. La formulation d'un produit cosmétique est dépendante de nombreux facteurs tels que les propriétés de l'actif ou la forme souhaitée décrite dans le cahier des charges établi par l'équipe marketing. Il n'existe pas de règle simple permettant d'établir une formule où il suffirait d'incorporer n'importe quel actif pour qu'il pénètre au sein de la couche cornée et atteigne son site d'action.

La formulation galénique est un domaine en constante évolution, de nouvelles innovations de texture et formes arrivent chaque année sur le marché afin de séduire de plus en plus de consommateurs. Cependant, elles ne doivent pas avoir lieu au détriment de l'efficacité du produit.

Les méthodes physiques sont arrivées plus récemment sur le marché cosmétique. Elles consistent en l'utilisation d'appareils de cosmétique instrumentale, qui par diverses technologies vont permettre aux actifs contenus dans le produit de pénétrer à travers la peau. La cosmétique instrumentale dérive du domaine médical, pour certaines technologies les limites médical/esthétique sont encore floues, une nouvelle réglementation (Règlement 2017/745) va entrer en application en 2020 afin de clarifier le positionnement de ces technologies.

Les produits utilisés au sein des soins utilisant des appareils de cosmétique instrumentale ont souvent une galénique beaucoup plus simple que ceux vendus dans le commerce à cause notamment du risque de pénétration de substances non souhaitées (telles que les colorants ou les parfums). Là où la cosmétique mise sur des formulations sensorielles pour attirer le client, la cosmétique instrumentale s'axe sur l'efficacité des soins et produits proposés.

De nombreuses technologies sont utilisées au sein de ces appareils, toutes ne présentent pas le même intérêt pour des applications esthétiques. Pour une marque de cosmétique possédant des appareils de cosmétique instrumentale, les 3 technologies qui semblent aujourd'hui incontournables sont les ultrasons, la iontophorèse et l'électroporation.

De nos jours, les différentes technologies utilisées dans les appareils de cosmétique instrumentale sont pour la plupart associées avec des formes galéniques spécifiques afin d'optimiser la pénétration des actifs qu'elles contiennent. Les méthodes chimiques et physiques ont donc une action complémentaire pour permettre d'assurer la meilleure pénétration cutanée possible.

Peu d'études scientifiques sont disponibles dans le domaine cosmétique (car elles ne sont pas obligatoires à la commercialisation du produit), l'extrapolation des données issues d'études médicales semble parfois un peu hasardeuse notamment en ce qui concerne le passage systémique. Les différentes méthodes présentées précédemment permettent toutes d'augmenter (à des degrés divers) le passage de certains actifs à travers la couche cornée, mais très peu de données sont disponibles sur leur passage systémique (qui semble inévitable pour des substances pénétrant à travers le derme). Des études de sécurité doivent donc être réalisées afin de compléter ces données et de s'assurer de l'innocuité du produit cosmétique lors de son utilisation avec des appareils de cosmétique instrumentale.

La cosmétique instrumentale est un nouveau secteur cosmétique en plein développement. Son utilisation au départ réservée aux cabinets médicaux puis aux instituts de beauté s'étend désormais aux particuliers avec l'avènement des Home devices. Comme nous avons pu le voir, de nombreux appareils de cosmétique instrumentale favorisent la pénétration des actifs appliqués au cours des soins, mais cette revendication n'est pas leur fonction principale. Toutes ces technologies ont avant tout des revendications dans les domaines anti-âge (comme la radiofréquence ou le microneedling) et minceur (comme les ultrasons). Véritables concentrés de technologie, ces appareils représentent un secteur clé du domaine cosmétique pour les prochaines années.

Bibliographie

1. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. 1223/2009 p. 151.
2. PONS-GUIRAUD A, MARTIN L, LAVERDET C, LAFFORGUE C, LEFORT S. Microbiote cutané et santé de la peau [Internet]. [cité 27 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.dermocosmetologie.fr/wp-content/uploads/2012/07/120626-Lettre-16-online.pdf>
3. Dossier SagaScience - Chimie et Beauté [Internet]. [cité 21 oct 2017]. Disponible sur: http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/voir_chimie_cosm.html
4. L'épiderme : structure, physiologie et fonctions - Cosméticofficine [Internet]. Cosméticofficine. [cité 21 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/>
5. DEMARCHEZ M. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 30 avr 2018]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
6. DRENO B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. /data/revues/01519638/v136sS6/S015196380972527X/ [Internet]. 19 nov 2009 [cité 20 oct 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/232246>
7. Epiderme [Internet]. La Biopsie Cutanée. [cité 30 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.decas.univ-nantes.fr/certif2008/Biopsie2008/BIOPSIECUTANEE/Epiderme.html>
8. GEORGEL A. Pénétration transcutanée des substances actives. Application de dermocosmétologie. [Internet]. [Nancy]: Université Henri Poincare; 2008 [cité 30 avr 2018]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2008_GEORGEL_AMANDINE.pdf
9. CABOU C, LEFÈVRE L, GIROD-FULLANA S, TABOULET F. UE9.2B Biologie Cutanée et Dermocosmétologie, Faculté de Pharmacie Toulouse. 2016.
10. KOHLER C. Téguments externes ou appareil tégumentaire [Internet]. [cité 30 avr 2018]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie11/site/html/1_11_1.html
11. Dermato-info.fr SF de D. La peau : un organe multi-fonction [Internet]. 2017 [cité 15 nov 2017]. Disponible sur: http://dermato-info.fr/article/Un_organe_multifonction
12. TEYSSOU R, KOECK J-L, BUISSON Y. La flore cutanée. Rev Fr Lab. 1 mars 1997;1997(291):49-55.
13. DEMARCHEZ M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2018 [cité 17 mai 2018]. Disponible sur: http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id_article=47&id_forum=3
14. L'hypoderme : structure, physiologie et fonctions [Internet]. Cosméticofficine. [cité 1 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lhypoderme/>
15. Les annexes cutanées de la peau : appareil pilo-sébacé et sudoripare [Internet]. Cosméticofficine. [cité 1 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/les-annexes-cutanees/>
16. JACQUEMOUD C, CORET M, BRUYERE-GARNIER K, BRUNET M. Caractérisation mécanique et modélisation du comportement jusqu'à rupture d'un tissu biologique mou fibreux : la peau humaine. 2017.
17. SANFORD JA, GALLO RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. Semin Immunol. nov 2013;25(5):370-7.

18. THIVOLET J, SCHMITT D. Biologie de la peau. John Libbey Eurotext; 1993. 292 p.
19. BOUVIER V, CREST M. Les complexes de Merkel - De l'histologie ancienne aux mécanismes moléculaires du toucher. *médecine/sciences*. 30(10):828-30.
20. ESSAKALI M, ATOUF O, BENNANI N, BENSEFFAJ N, OUADGHIRI S, BRICK C. Toll-like récepteurs. *Pathol Biol*. 1 juill 2009;57(5):430-8.
21. Voie cutanée et stratégies de promotion de la pénétration cutanée [Internet]. [cité 6 mai 2018]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/1109/P0602013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
22. GIROD-FULLANA S. UE3.5 Formulation, fabrication des médicaments, Faculté de Pharmacie Toulouse. 2013.
23. Eurosafe - Passage transcutané [Internet]. [cité 6 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.eurosafe.fr/rubrique-passage-transcutane>
24. LEBRUN-VIGNES B. Généralités et principes de la pharmacologie des traitements topiques cutanés. *Dermatologie* [Internet]. 12 avr 2016 [cité 6 mai 2018]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/1045258/resultatrecherche/2>
25. MARTY J-P. Progrès en dermato-allergologie: Lille 2004. John Libbey Eurotext; 2004. 426 p.
26. MARTINI M-C. Cosmétologie masculine. Lavoisier; 2009. 427 p.
27. BARRY BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. sept 2001;14(2):101-14.
28. BOSE JD, MEINARDI MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol*. juin 2000;9(3):165-9.
29. LEBRUN-VIGNES B, CHOSIDOW O. Dermocorticoïdes. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 janv 2004;131(1):39-48.
30. MILPIED-HOMSI B, MARTY J-P, LAFFORGUE C. Progrès en dermato-allergologie: Bordeaux 2009. John Libbey Eurotext; 2009. 404 p.
31. YOSHIIKE T, AIKAWA Y, SINDHVANANDA J, SUTO H, NISHIMURA K, KAWAMOTO T, et al. Skin barrier defect in atopic dermatitis: increased permeability of the stratum corneum using dimethyl sulfoxide and theophylline. *J Dermatol Sci*. avr 1993;5(2):92-6.
32. DERRAS MI, BECHLAGHEM M. Essais de mise au point de formulation d'une crème cosmétique hydratante anti âge [Internet]. Disponible sur: <dspace.univ-tlemcen.dz/.../Essais-de-mise-au-point-de-formulation-dune-creme-cosmetique>
33. PIÉRARD G, PETIT L, UHODA I, HENRY DE HASSONVILLE S, PIÉRARD-FRANCHIMONT C. Absorption cutanée. In: *Encyclopédie Médico-chirurgicale. Scientifiques et Médicales Elsevier SAS*. 2003.
34. VIOT F. UE Réglementation, M2 Formulation, Marketing et Législation des produits cosmétiques, Université Paris-Sud. 2017.
35. DIAS M, FARINDA A, FAUSTINO E, HADGRAFT J, PAIS J, TOSCANO C. Topical delivery of caffeine from some commercial formulations. *Int J Pharm*. 10 mai 1999;182(1):41-7.
36. TRAN C, KASRAEE B, GRAND D, CARRAUX P, DIDIERJEAN L, SORG O, et al. Pharmacology of RALGA, a mixture of retinaldehyde and glycolic acid. *Dermatol Basel Switz*.

2005;210 Suppl 1:6-13.

37. STAMFORD N. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *J Cosmet Dermatol.* déc 2012;(11):310-7.
38. BENSON H. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Curr Drug Deliv.* janv 2005;23-33.
39. BOEHNLEIN J, SAKR A, LICHTIN JL, BRONAUGH RL. Characterization of Esterase and Alcohol Dehydrogenase Activity in Skin. Metabolism of Retinyl Palmitate to Retinol (Vitamin A) During Percutaneous Absorption. *Pharm Res.* 1 août 1994;11(8):1155-9.
40. BRONAUGH RL, FRANZ T. Vehicle effects on percutaneous absorption : in vivo and in vitro comparisons with human skin. *Br J Dermatol [Internet].* juill 1986 [cité 14 juill 2018];115. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.1986.tb06214.x>
41. D.GIANETI M, WAGEMAKER T, SEIXAS V, CAMPOS P. The Use of Nanotechnology in Cosmetic Formulations: The Influence of Vehicle in the Vitamin A Skin Penetration. *Curr Nanosci.* 1 juill 2012;8:526-34.
42. PATRAVALE V, MANDAWGADE S. Novel cosmetic delivery systems: an application update. *Int J Cosmet Sci.* 30 févr 2008;19-33.
43. KREILGAARD M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 1 nov 2002;54:77-98.
44. KONG M, CHEN XG, KWEON DK, PARK HJ. Investigations on skin permeation of hyaluronic acid based nanoemulsion as transdermal carrier. *Carbohydr Polym.* 15 août 2011;86(2):837-43.
45. COLLIAT-DANGUS P. Complexation interfaciale de polymères : propriétés et stabilité d'émulsions millimétriques. [Paris VI]: Université Pierre et Marie Curie; 2015.
46. DOUCET O, FERRERO L, GARCIA N, ZASTROW L. O/W emulsion and W/O/W multiple emulsion: physical characterization and skin pharmacokinetic comparison in the delivery process of caffeine. *Int J Cosmet Sci.* oct 1998;20(5):283-95.
47. FRELICHOWSKA J, BOLZINGER M-A, VALOUR J-P, MOUAZIZ H, PELLETIER J, CHEVALIER Y. Pickering w/o emulsions: Drug release and topical delivery. *Int J Pharm.* févr 2009;368(1-2):7-15.
48. Microencapsulation Cosmétique [Internet]. <https://microcapsules-technologies.com/>. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: <https://microcapsules-technologies.com/domaines-application/microencapsulation-cosmetique/>
49. BOURGEOIS S, BOLZINGER MA, PELLETIER J, VALOUR JP, BRIANCON S. Caffeine microspheres – an attractive carrier for optimum skin penetration. *Int J Cosmet Sci.* 32(4):318-318.
50. DIN FU. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *Int J Nanomedicine.* 5 oct 2017;Volume 12.
51. DRAELOS Z. Modalities for Increasing Penetration. In: *Cosmeceuticals and Cosmetic Practice [Internet].* 2013 [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118384824.ch4>
52. MOUGIN-DEGRAEF M. Les liposomes : aspects technologiques et pharmaceutiques. Radiomarquage des liposomes pour le ciblage en radioimmunothérapie. [Nantes]: Faculté de Pharmacie; 2004.

53. OH Y-K, IM MY, SHIN J-Y, IM TW, Yun M-O, YANG SJ, et al. Skin permeation of retinol in Tween 20-based deformable liposomes: in-vitro evaluation in human skin and keratinocyte models. *J Pharm Pharmacol*. févr 2006;58(2):161-6.
54. IMBERT D, KASTING GB. Influence of liposomal encapsulation on the penetration of retinoic acid through human skin in vitro. *J Soc Cosmet Chem*. :16.
55. BONNET I, DURIEUX F, GODARD N, BOHER A, VOGELGESANG B, ANDRE-FREI V. Adaptation of a cationic liposome to the specificities of the Japanese skin care market. *Bioencapsulation innovations*. mars 2012;8-10.
56. UNER M, WISSING SA, YENER G, MULLER RH. Skin moisturizing effect and skin penetration of ascorbyl palmitate entrapped in solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) incorporated into hydrogel. *Pharm*. oct 2005;60(10):751-5.
57. Nanomaterials - European Commission [Internet]. [cité 18 juill 2018]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/products/nanomaterials_en
58. MONTENEGRO L, LAI F, OFFERTA A, SARPIETRO MG, MICICCHE L, Maccioni AM, et al. From nanoemulsions to nanostructured lipid carriers: A relevant development in dermal delivery of drugs and cosmetics. *J Drug Deliv Sci Technol*. 1 avr 2016;32:100-12.
59. MISHRA S, KESHARWANI R, TIWARI AK, PATEL DK. Improvement of Drug Penetration through the Skin by Using Nanostructured Lipid Carriers (NLC). 6:16.
60. WILLIAMS AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev*. 27 mars 2004;56(5):603-18.
61. LAFFORGUE C, RIPOLL L. UE Formulation, M2 Formulation, Marketing et Législation des produits cosmétiques, Université Paris-Sud. 2018.
62. PATHAN I, SETTY C. Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Trop J Pharm Res* [Internet]. 22 juill 2009 [cité 20 juill 2018];8(2). Disponible sur: <http://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/44527>
63. MÉLOR M, PUDNEY P, WILLIAMSON A-M, CASPERS P, VAN DER POL A, PUPPELS G. Studying the effectiveness of penetration enhancers to deliver retinol through the stratum corneum by in vivo confocal Raman spectroscopy. *J Controlled Release*. 2009;138:32-9.
64. KARPANEN TJ, CONWAY BR, WORTHINGTON T, HILTON AC, ELLIOTT TS, LAMBERT PA. Enhanced chlorhexidine skin penetration with eucalyptus oil. *BMC Infect Dis*. 22 sept 2010;10:278.
65. FOX L, GERBER M, DU PLESSIS J, HAMMAN J. Transdermal Drug Delivery Enhancement by Compounds of Natural Origin. *Molecules*. 2011;16:10507-40.
66. ASBILL null, MICHNAK null. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *Pharm Sci Technol Today*. janv 2000;3(1):36-41.
67. HEENA C, RANA A, SAINI S, SINGH G. Effect of chemical penetration enhancers on skin permeation: a review. *Int Res J Pharm*. 20 déc 2011;2:120-3.
68. Global Beauty Devices Market Size, Share, Development, Growth and Demand Forecast to 2022 - Industry Insights by Type and by Application [Internet]. [cité 26 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-beauty-devices-market-size-share-development-growth-and-demand-forecast-to-2022--industry-insights-by-type-and-by-application-300328281.html>
69. The global anti-aging market is expected to reach an estimated \$66.2 billion by 2023 with a CAGR of 5.7% from 2018 to 2023 [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur:

<https://www.prnewswire.com/news-releases/the-global-anti-aging-market-is-expected-to-reach-an-estimated-662-billion-by-2023-with-a-cagr-of-57-from-2018-to-2023-300605932.html>

70. Size of the global skin care market 2012-2024 [Internet]. STATISTIC. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.statista.com/statistics/254612/global-skin-care-market-size/>

71. L'électro-beauté, une niche très convoitée. lesechos.fr [Internet]. 10 avr 2017 [cité 25 mai 2018]; Disponible sur: https://www.lesechos.fr/10/04/2017/LesEchos/22422-072-ECH_1-electro-beaute--une-niche-tres-convoitee.htm

72. Les Bénéfices de la Médecine Esthétique [Internet]. Centres Médecine Esthétique. [cité 26 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.centres-medecine-esthetique.com/medecine-esthetique-anti-age/>

73. SIMHON D, COTTE DS-R. La Réglementation en faire une source de croissance. :84.

74. Médecine esthétique: moins de bistouri et une forte demande en Asie [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 26 mai 2018]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/medecine-esthetique-moins-de-bistouri-et-une-forte-demande-en-asie_110184

75. DESAJE N. Chirurgie esthétique : la demande n'a pas explosée en France (Ifop). Profession Bien Être.

76. La Personnalisation IOMA Paris, N°1 de la Cosmétique Personnalisée [Internet]. IOMA. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ioma-paris.com/fr/la-personnalisation-ioma/>

77. iMetric - THALGO [Internet]. Spa Canada. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <http://spacanada.ca/takes-10-minutes-imetric/>

78. SKINTEX DIAG - Ella Baché [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ellabache.com/content/30-skintex-diag>

79. Diagnostic de peau Bloomea [Internet]. Bloomea. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.bloomea.fr/diagnostic-de-peau/>

80. iSkin [Internet]. [cité 26 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.iskin-app.com/>

81. The Digital Beauty Advisor [Internet]. REVIEVE. [cité 26 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.revieve.com/>

82. Les beauty toys ou objets de beauté - Introduction [Internet]. L'Observatoire des Cosmétiques. [cité 21 avr 2018]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/produits-38/les-beauty-toys-ou-objets-de-beautenbsp-introduction-3871/>

83. Skin Perfusion [Internet]. FILORGA. [cité 26 mai 2018]. Disponible sur: http://www.klinikorder.se/files/products/products/SKIN_PERFUSION_book_pr%C3%A9sentation_ENG.PDF

84. Soins du visage Carita Marseille - Soins anti-age maquillage longue durée [Internet]. [cité 26 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.institutcosmoligne.com/soinsvisagecarita.asp>

85. Stella SHR On Move - appareil IPL professionnel [Internet]. [cité 26 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.stella-lumierepulsee.fr/stella-ipl-pro>

86. La Cosmétique Instrumentale : Plus que des équipements, de véritables dispositifs professionnels [Internet]. Thalgo Cosmetic; [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/9750857-La-cosmetique-instrumentale-plus-que-des-equipements-de->

veritables-dispositifs-professionnels.html

87. La déferlante de la cosmétique instrumentale. (44):76-81.
88. CHIPALKATTI R. Beauty Devices: Trends to Watch. :31.
89. FOREO UFO Smart Mask Treatment | The Only 90 Sec Face Mask [Internet]. FOREO. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.foreo.com/ufo>
90. Clarisonic Mia 2 - Brosse Nettoyante Visage Compacte Sonique- CLARISONIC [Internet]. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.clarisonic.ca/fr/appareils/Clarisonic-Device-Mia2.html>
91. Pigment Control, appareil cosmétique anti-tâches [Internet]. TALIKA. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: https://www.talika.fr/cosmetique-instrumentale/light-therapy/light-therapy/pigment-control/48/n2400/d0/s/p/c14/b/e.html?cmpid=c_google&gclid=CjwKCAjwrqnYBRB-EiwAthnBFqY1OFyw5urBSMquL5wQbgypOO4y6gXHTs08lrBBMPAlSqI3bo2ZMxocFT8QAvD_BwE
92. Épilateur à lumière pulsée pour le corps et le visage SC1997/00 en ligne [Internet]. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: https://www.philips.fr/boutique/soins-corporels/epilation/lumea-epilateur-a-lumiere-pulsee/p/SC1997_00?origin=7_700000001589279_71700000024169199_58700002577589730_92700022368496572&gclid=CjwKCAjwrqnYBRB-EiwAthnBFoERI5J3bbuD5r6tAkRLGrTPvxLiOl20wC2-Vrdo91rhOeVoH0ANRRoCjnAQAvD_BwE
93. Retendre la peau du visage par radiofréquence [Internet]. AFME. 2015 [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.afme.org/actes-me/etat-peau/traitement-du-relachement-cutane-par-radiofrequence/>
94. Apolo Med Derma Medica materiel esthetique professionnel radiofrequence 3D bipolaire monopolaire [Internet]. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.groupe-dermamedica.fr/Machine-Esthetique-Lumiere-Pulsee.html>
95. Photostimulation Cellulaire par LED et INFRAROUGE [Internet]. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.groupe-dermamedica.fr/Photostimulation-Cellulaire-Led-Infrarouge.html>
96. LAVON I, KOST J. Ultrasound and transdermal drug delivery. Drug Discov Today. 1 août 2004;9(15):670-6.
97. La microdermabrasion cou et visage [Internet]. AFME. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.afme.org/actes-me/etat-peau/micro-dermabrasion/>
98. SERRANO-CASTANEDA P, ESCOBAR-CHAVEZ JJ, RODRIGUEZ-CRUZ IM, MELGOZA LM, MARTINEZ-HERNANDEZ J. Microneedles as Enhancer of Drug Absorption Through the Skin and Applications in Medicine and Cosmetology. J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm. 2018;21(1):73-93.
99. Quels sont les bienfaits de la cryothérapie corps entier et partiel ? [Internet]. CRYOJET. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.cryojetsystem-france.fr/article/27-quels-sont-les-bienfaits-de-la-cryotherapie-corps-entier-et-partiel>
100. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/D#term_16195](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/D#term_16195)

101. Règlement (UE) 2017/745 relatif aux Dispositifs Médicaux [format web] [Internet]. 2017/745 avr 19, 2017. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/reglement-europeen-dispositifs-medicaux/main.html>
102. TC210/JWG1 à propos de l'auteur GPCDM et réglementation A et formation CAS et I, WG 6 W. Règlement 2017/745 - Annexe XVI - dispositifs non médicaux [Internet]. août 22, 2016. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/dispositifs-esthetique-reglement-dispositifs-medicaux/>
103. Dispositifs médicaux : le nouvel horizon réglementaire. Santé, Bioéthique, Biotechnologies. Editions Législatives. sept 2017;
104. ZHOU Y, BANGA AK. Enhanced delivery of cosmeceuticals by microdermabrasion. *J Cosmet Dermatol*. sept 2011;10(3):179-84.
105. LEE W-R, SHEN S-C, KUO-SHIEN W, HU C-H, FANG J-Y. Lasers and microdermabrasion enhance and control topical delivery of vitamin C. *J Invest Dermatol*. nov 2003;121(5):1118-25.
106. MD SPA SHOP. Crystal vs Diamond Microdermabrasion Machines [Internet]. [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: <https://mdspashop.com/crystal-vs-diamond-microdermabrasion-machines/>
107. What are the Different Types of Microdermabrasion? [Internet]. EDUME. 2016 [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.edume.org/microdermabrasion/>
108. Hydradermabrasion Vs Microdermabrasion [Internet]. EF MEDISPA. [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: <https://efmedispa.com/news/face/hydradermabrasion-vs-microdermabrasion>
109. SCOTT JA, BANGA AK. Cosmetic devices based on active transdermal technologies. *Ther Deliv*. 2015;6(9):1089-99.
110. Diamond microdermabrasion, multipolar mesoporation and lifting Dr. Skin [Internet]. Eunsung. [cité 26 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.eunsung.ro/products/dr-skin-microdermabrasion-multipolar-mesoporation-and-lifting/?lang=en>
111. Octoline 2 - Eunsung [Internet]. EUNSUNG. [cité 24 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.eunsung.ro/products/octoline-2/?lang=en>
112. FREEDMAN BM. Hydradermabrasion: an innovative modality for nonablative facial rejuvenation. *J Cosmet Dermatol*. déc 2008;7(4):275-80.
113. Personal Microderm - PMD Europe [Internet]. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: <https://eu.pmdbeauty.com/personal-microderm/>
114. WU J. Microneedles: Applications and Devices. In: *Encyclopedia of Microfluidics and Nanofluidics* [Internet]. Springer, Boston, MA; 2014 [cité 27 mai 2018]. p. 1-9. Disponible sur: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-27758-0_993-2
115. MITCHELL A. What is Microneedling and Dermarollers | Benefits and Before & After [Internet]. [cité 10 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.skincarebyalana.com/blog/everything-you-need-to-know-about-microneedling-and-dermarollers/>
116. BADRAN M, FAHR A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller®) in vitro: Dependency on needle size and applied formulation. *Eur J Pharm Sci*. 2 mars 2009;36:511-23.
117. PARK Y, PARK J, CHU GS, KIM KS, SUNG JH, KIM B. Transdermal delivery of

- cosmetic ingredients using dissolving polymer microneedle arrays. *Biotechnol Bioprocess Eng*. 1 juin 2015;20(3):543-9.
118. Dermaroller Phoenix - Rides, Vergetures, Calvitie, Cicatrices [Internet]. [cité 10 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.phoenix-roller.com/dermaroller-phoenix/>
 119. Dermapen The World's First Microneedling Pen - DERMAPEN [Internet]. [cité 10 juin 2018]. Disponible sur: <http://dermapen.com/>
 120. Dissolving Microstructures, Dissolving microneedle [Internet]. RAPHAS. [cité 10 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.raphas.com/rnd/dissolving-microstructures/>
 121. The Jetpeel a Novel Delivery System For Delivery into the Skin [Internet]. JETPEELUSA. [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: <https://jetpeelusa.com/jetpeel-novel-delivery-system-delivery-skin/>
 122. GARG T. An evolutionary approaches in development of needle free injection technologies [Internet]. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/242654791_An_evolutionary_approachs_in_development_of_needle_free_injection_technologies
 123. RAVI AD, SADHANA D, NAGPAAL D, CHAWLA L. Needle free injection technology: A complete insight. *Int J Pharm Investig*. 2015;5(4):192-9.
 124. BAXTER J, MITRAGOTRI S. Needle-free liquid jet injections: mechanisms and applications. *Expert Rev Med Devices*. sept 2006;3(5):565-74.
 125. JetPeel Device Traitement Report.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: <http://alsmeditek.com/pdf/jet/JetPeel%20Device%20Traitement%20Report.pdf>
 126. JETPEEL esthetic [Internet]. CESAM esthetic. [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.cesam-esthetic.com/acide-hyaluronique-jetpeel-esthetic>
 127. Sub-dermal infusion of active ingredients with MesoJet [Internet]. MesoJet. [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.mesojet.com/mesotherapy/>
 128. Intraceuticals Oxygen Treatments Intraceuticals Official | Specialists in Oxygen, Skincare and Brightening products [Internet]. INTRACEUTICALS. [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.intraceuticals.com/eu/treatments.html>
 129. ALLAERT F-A, SCHUELLER R, MABILE F, VINCENT L, FERREIRA C. Human factors study of ZENEO® (needle-free autoinjector) and comparison of different user instruction formats. *Panminerva Med*. juin 2018;60(2):52-9.
 130. Communiqué de Presse - Crossject [Internet]. [cité 25 juill 2018]. Disponible sur: https://www.crossject.com/sites/default/files/2017-09/141124_-_crossject_re%CC%81sultats_mtx_0.pdf
 131. BARDOU M, LUU M, WALKER P, AURIEL C, CASTANO X. Efficacy of a Novel Prefilled, Single-Use, Needle-Free Device (Zeneo®) in Achieving Intramuscular Agent Delivery: An Observational Study. *Adv Ther*. janv 2017;34(1):252-60.
 132. Technologie sans aiguille [Internet]. CROSSJECT. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.crossject.com/fr/nos-produits/technologie-sans-aiguille>
 133. DHAMECHA DL, RAJENDRA VB, RATHI AA, GHADLINGE SV, SAIFEE M, DEGHAN MHG. Physical Approaches to Penetration Enhancement. *Int J Health Res*. 1 janv 2010;3(2):57-70.
 134. Coolifting [Internet]. [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.coolifting.fr/concept.php>

135. Principe de la cryodermie [Internet]. [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.cryodermie.fr/principe-de-la-cryodermie/>
136. La cryodermie par OSÉ GROUP [Internet]. OSÉ GROUP. [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.osegroup.com/cryodermie-en-institut.php>
137. PANZADE P, PURANIK P. Iontophoresis: A Functional Approach for Enhancement of Transdermal Drug Delivery. *Asian J Biomed Pharm Sci.* 2012;2(11):8.
138. BANGA AK, BOSE S, GHOSH T. Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrasts. *Int J Pharm.* 1999;1-19.
139. CHO W, RANG M-J, SONG Y-S, PARK H-W. Enhanced Transdermal Delivery of Vitamin C Derivative using Iontophoretic Gel Patch with Flexible Thin Layer Battery. *Janv 2007* [cité 23 juin 2018]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/263627799_Enhanced_Transdermal_Delivery_of_Vitamin_C_Derivative_using_Iontophoretic_Gel_Patch_with_Flexible_Thin_Layer_Battery
140. Anti-Ageing Medical System. E-Finger [Internet]. [cité 25 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.aamedicalsystems.fr/efinger.html>
141. Anti-wrinkles Global Care - FEELIGOLD [Internet]. Feeligold. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.feeligold.com/en/product/anti-wrinkles-global-care/>
142. Anti-wrinkles skin corrector - FEELIGOLD [Internet]. Feeligold. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.feeligold.com/en/product/anti-wrinkles-skin-corrector/>
143. PRAUSNITZ M. A practical assessment of transdermal drug delivery by skin electroporation. *Adv Drug Deliv Rev.* janv 1999;35:61-76.
144. BECKMAN J. Strategies for Skin Penetration Enhancement. :14.
145. DENET A, VANBEVER R, PREAT V. Skin electroporation for transdermal and topical delivery. - PubMed - NCBI. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 27 mars 2004 [cité 25 juin 2018]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019751>
146. Hydrabeauty- EUNSUNG [Internet]. EUNSUNG. [cité 25 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.eunsung.ro/products/hydrabeauty-hydradermabrasion-microdermabrasion-mesoporation/?lang=en>
147. ZHANG L, LERNER S, RUSTRUM W, HOFMANN G. Electroporation-mediated topical delivery of vitamin C for cosmetic applications. *Bioelectrochem Bioenerg* [Internet]. mai 1999 [cité 25 juin 2018]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379568>
148. DERMOTECHNOLOGY [Internet]. [cité 26 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.dermotechnology.fr>
149. La Mésotransduction®, une technologie exclusive non invasive par HbW [Internet]. HBW TECHNOLOGY. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.hbw-technology.com/fr/30-mesotransduction>
150. LOLIS MS, GOLDBERG DJ. Radiofrequency in cosmetic dermatology: a review. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* nov 2012;38(11):1765-76.
151. Etude_clinique_Radiofrequence.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2018]. Disponible sur: http://www.medical-light-system.com/images/Etude_clinique_Radiofrequence.pdf
152. KIM J, JANG J-H, LEE JH, CHOI JK, Park W-R, BAE I-H, et al. Enhanced topical delivery of small hydrophilic or lipophilic active agents and epidermal growth factor by fractional radiofrequency microporation. *Pharm Res.* juill 2012;29(7):2017-29.
153. SINTOV AC, KRYMBERK I, DANIEL D, HANNAN T, SOHN Z, LEVIN G.

Radiofrequency-driven skin microchanneling as a new way for electrically assisted transdermal delivery of hydrophilic drugs. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 29 avr 2003;89(2):311-20.

154. Upskin - Appareil de radiofréquence pour le visage et pour le corps [Internet]. CELESTETIC. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.celestetic.com/fr/upskin-appareil-radiofrequence-multipolaire-pour-le-visage/>

155. Appareil de radio fréquence fractionnée DermoPro [Internet]. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <https://peelings.net/anti-age/1003-radiofrequence-fractionnee-thermage.html>

156. Pitt WG, Husseini GA, Staples BJ. Ultrasonic Drug Delivery – A General Review. *Expert Opin Drug Deliv.* nov 2004;1(1):37-56.

157. HIFU: qu'est-ce que ce traitement esthétique et à quoi sert-il? [Internet]. Multiesthetique.fr. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.multiesthetique.fr/articles/hifu-quest-ce-que-ce-traitement-esthetique-et-a-quoi-sert-il>

158. Ultrasons [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: http://www.courskine.fr/ultra_sons_350.htm

159. ZAGUE V, POLACOW MLO, PIRES-DE-CAMP MSM, LEONARDI GR. Evaluation of the ultrasound influence in the cutaneous penetration of d-panthenol: test in vitro. *J Cosmet Dermatol.* janv 2005;4(1):29-33.

160. POLAT BE, BLANKSCHTEIN D, LANGER R. Low-frequency sonophoresis: application to the transdermal delivery of macromolecules and hydrophilic drugs. *Expert Opin Drug Deliv.* déc 2010;7(12):1415-32.

161. DUOLIFT Sequential BV [Internet]. Advance Beauty. [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.advance-beauty.com/duolift-sequential-bv/>

162. Dermato-info.fr C de rédaction S. Les lasers dermatologiques [Internet]. 2018 [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: http://dermato-info.fr/article/Les_lasers_dermatologiques

163. LEE W-R, SHEN S-C, LAI H-H, HU C-H, FANG J-Y. Transdermal drug delivery enhanced and controlled by erbium:YAG laser: a comparative study of lipophilic and hydrophilic drugs. *J Controlled Release.* 10 juill 2001;75(1):155-66.

164. FANG J-Y, LEE W-R, SHEN S-C, FANG Y-P, HU C-H. Enhancement of topical 5-aminolaevulinic acid delivery by erbium:YAG laser and microdermabrasion: a comparison with iontophoresis and electroporation. *Br J Dermatol.* juill 2004;151(1):132-40.

165. LIM HK, JEONG KH, KIM NI, SHIN MK. Nonablative fractional laser as a tool to facilitate skin penetration of 5-aminolaevulinic acid with minimal skin disruption: a preliminary study. *Br J Dermatol.* juin 2014;170(6):1336-40.

166. CARTIER H, DAHAN S, PUSEL B. *Lasers en Dermatologie: (4e édition).* Doin - John Libbey Eurotext; 2018. 365 p.

167. LE L, KOST J, MITRAGOTRI S. Combined Effect of Low-Frequency Ultrasound and Iontophoresis: Applications for Transdermal Heparin Delivery. *Pharm Res.* 1 sept 2000;17(9):1151-4.

168. KOST J, PLIQUETT U, MITRAGOTRI S, YAMAMOTO A, LANGER R, WEAVER J. Synergistic effect of electric field and ultrasound on transdermal transport. *Pharm Res.* avr 1996;13(4):633-8.

169. FANG J-Y, HWANG T-L, HUANG Y-B, TSAI Y-H. Transdermal iontophoresis of

- sodium nonivamide acetate. V. Combined effect of physical enhancement methods. *Int J Pharm.* 20 mars 2002;235(1-2):95-105.
170. FANG J-Y, SUNG KC, WANG J-J, CHU C-C, CHEN K-T. The effects of iontophoresis and electroporation on transdermal delivery of buprenorphine from solutions and hydrogels. *J Pharm Pharmacol.* oct 2002;54(10):1329-37.
171. MITRAGOTRI S. Synergistic effect of enhancers for transdermal drug delivery. *Pharm Res.* nov 2000;17(11):1354-9.
172. BHATIA KS, GAO S, SINGH J. Effect of penetration enhancers and iontophoresis on the FT-IR spectroscopy and LHRH permeability through porcine skin. *J Controlled Release.* 7 juill 1997;47(1):81-9.
173. GANGA S, RAMARAO P, SINGH J. Effect of Azone on the iontophoretic transdermal delivery of metoprolol tartrate through human epidermis in vitro. *J Controlled Release.* 5 févr 1996;42:57-64.
174. CHAROENPUTTAKUN P, LI SK, NGAWHIRUNPAT T. Iontophoretic delivery of lipophilic and hydrophilic drugs from lipid nanoparticles across human skin. *Int J Pharm.* 10 nov 2015;495(1):318-28.
175. TEZEL A, SENS A, TUCHSCHERER J, MITRAGOTRI S. Synergistic effect of low-frequency ultrasound and surfactants on skin permeability. *J Pharm Sci.* janv 2002;91(1):91-100.
176. CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission [Internet]. [cité 28 juill 2018]. Disponible sur: <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.simple>

Annexes

Annexe 1 : Solubilités des principaux actifs retrouvés en cosmétique

Tableau 10 : Solubilités et tailles des principaux actifs utilisés en cosmétique (28)

Actif	Principale utilisation cosmétique	Solubilité	Taille
Caféine	Minceur	Hydrosoluble (22g/L)	194Da
Rétinol	Anti-âge	Liposoluble	286Da
Rétinyl Palmitate	Anti-âge	Liposoluble	524Da
Acide rétinoïque	Anti-âge	Liposoluble	300Da
Acide ascorbique	Anti-âge	Hydrosoluble	176Da
Ascorbyl palmitate	Anti-âge Inhibe la mélanogénèse	Liposoluble	415Da
Acide hyaluronique	Anti-âge	Hydrosoluble	10 ⁵ à 10 ⁷ Da

Annexe 2 : Présentation des différentes technologies utilisées en cosmétique instrumentale

Tableau 11 : Principales technologies de cosmétique instrumentale

Technologie	Principe	Finalité	Appareils Professionnels	Home Device
Microdermabrasion (97)	Il en existe 2 types : - Microdermabrasion par projection de cristaux d'oxyde d'aluminium - Microdermabrasion avec une pointe en diamant Ces 2 techniques consistent à retirer la couche supérieure de l'épiderme ce qui force l'épiderme à se régénérer.	- Atténuation des rides et des cicatrices - Éclaircissement du teint et des taches	Micro peeler and sonic (Doctor Babor)	Personal Microderm (PMD)
Microneedles (98)	Aiguilles de taille microscopiques qui sont utilisées pour créer des pores à la surface de la peau. L'efficacité et les risques de la procédure sont liés à la longueur des aiguilles.	- Administrations transcutanées - Atténuation des rides et des cicatrices - Favorise la production de collagène et d'élastine	Dermafix (Genosys)	Dermaroller (Derma Roller Systems)
Cryothérapie (99)	Il existe 4 sortes de cryothérapies : - la cryothérapie corps entier (cabine dont la température peut descendre jusqu'à -175°C) - la cryothérapie destinée à traiter une zone particulière (par exemple dans les traitements antitaches où la température peut descendre jusqu'à -30°C) - la cryolipolyse qui engendre une apoptose des adipocytes (jusqu'à -20°C) - la cryophorèse qui permet une pénétration des actifs (descend jusqu'à -25°C)	- Récupération sportive - Antitaches - Minceur	Icecool (CryoJet) Cryo21 CoolSculpting (Zeltiq)	Cryobeautey mains (CryoBeautyPharma)
Iontophorèse (42)	Utilise un faible courant électrique pour délivrer des composés hydrosolubles.	- Administrations transcutanées d'actifs	Octoline 2 (Eunsung)	

Technologie	Principe	Finalité	Appareils Professionnels	Home Device
Électroporation (27)	Utilisation de courtes pulsations électriques qui créent des pores transitoires dans la peau.	- Administrations transcutanées d'actifs	Electrolift (Dermotechnology)	
Radiofréquence (93)	Émission d'ondes électromagnétiques à très haute fréquence qui produisent de la chaleur dans les tissus cutanés et vont induire une production de collagène.	- Lutte contre le relâchement cutané - Rajeunissement - Rides	Unique (Corpoderm) VeraSHAPE (CapActuel)	Newa
Ultrasons (96)	Onde mécanique et élastique qui se propage de manière longitudinale dans la peau. Le mécanisme d'action va passer par 3 effets : thermique, de cavitation et acoustique.	- Administrations transcutanées d'actifs - Réduction de la cellulite	M'ya E+ (CapActuel) iPulse 5.1 (Thalgo)	UFO (Foreo)
Lumière pulsée (94)	Émission d'impulsions lumineuses de longueur d'onde précise qui ciblent la mélanine ou l'hémoglobine et entraînent une augmentation de la chaleur locale. Cette chaleur va détruire les follicules pileux et entraîner la migration des fibroblastes.	- Épilation - Photorajeunissement	Ariane (Eurofeedback)	Lumea (Philips)
LED (95)	Émettent une lumière (mono ou polychromatique) diffuse. Chaque longueur d'onde va être absorbée par un type cellulaire particulier, avoir des propriétés et une profondeur d'action différentes (photomodulation). Les longueurs d'ondes majoritairement retrouvées en esthétiques sont : 630nm (rouge), 460nm (bleu), 590nm (jaune) et 940nm (Infrarouge)	LED rouges et jaunes : - Effet anti-âge - Atténue les cicatrices - Effet anti-inflammatoire LED bleues : - Traitement de l'acné	Poly (MedTek LED) Celluma	Pigment control (Talika) Masque Visibly Clear (Neutrogena)

Annexe 3 : Étude de marché des soins visage proposés par les marques esthétique professionnelles

Tableau 12 : Étude de marché des principales marques cosmétiques proposant des équipements de cosmétique instrumentale

	SIMONE MAHLER	CARITA	ELLA BACHÉ	THALGO	BLOOMEA	FILORGA	GUINOT/MARY COHR	DERMO TECHNOLOGY	JETPEEL	OSÉ GROUP
Appareil	Actlift 3 S	Cinetic Lift Expert	Skintex Lab	iBeauty	Bloomea	Cryolift III	Hydradermie	Electrolift	Jetpeel	Cryodermie
Nombre de soins visage équipés	4	7	10	5	2	11	11	8	1	6
Technologies des appareils										
Sonovibration	X		x	X	X					
Ultrasons	X	X	X	X						
Radiofréquence	X			X						
Courants pénétration		X	X				X	X		
Courants stimulation		X	X				X	X		
Cryophorèse			X			X (-15°C)				X (-5°C)
LEDs		X	X		X	X				
Infrarouges			X							
Barophorèse									X	
Microvibration					X					

Légende : Technologie favorisant la pénétration d'actifs : ; Marques possédant la plus large carte de soins :

TITTLE: How to Enhance the Penetration of Cosmetic Active Ingredients : From Galenic Formulation to Instrumental Cosmetic

SUMMARY:

The skin is a semipermeable membrane which avoids exogenous compound penetration. Even though it is protecting the organism, it is also an obstacle for cutaneous administration. In order to be effective, pharmaceutical and cosmetic active ingredients have to penetrate the skin and reach their targets. On the cosmetic area, active ingredients penetration can be improved by two processes : chemical process (galenic) and physical process (instrumental cosmetic). Galenic formulation allows to modulate active ingredients penetration. Recently, several cosmetic devices have been launched to improve active ingredients penetration through different technologies. The association of these two processes is a path but it needs more research to improve active ingredients penetration and assure product efficiency.

KEYWORDS: skin penetration, cosmetics, instrumental cosmetic, active ingredients, formulation, galenic, aesthetic, technologies

AUTEUR : RACZ Alexia

TITRE : Comment favoriser la pénétration des actifs cosmétiques : de la formulation galénique à la cosmétique instrumentale

DIRECTEUR DE THÈSE : PONTE Armelle

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie - TOULOUSE, 9 Octobre 2018

RÉSUMÉ en français

La peau est une barrière semi-perméable qui s'oppose à la pénétration de composés exogènes. Bien qu'elle soit indispensable à la protection de l'organisme, elle constitue un obstacle à l'administration cutanée. Que ce soit dans le domaine pharmaceutique ou cosmétique, pour qu'un produit puisse être efficace, il faut que ses actifs pénètrent jusqu'à leurs sites d'action. En cosmétique, la pénétration des actifs peut être améliorée par deux procédés : chimique (galénique) et physique (cosmétique instrumentale). La formulation galénique permet de moduler la pénétration de l'actif. Plus récents, les appareils de cosmétique instrumentale peuvent favoriser la pénétration par différentes technologies. L'association de ces différentes méthodes représente une possibilité à explorer pour favoriser la pénétration des actifs et garantir l'efficacité des produits.

MOTS-CLÉS : pénétration cutanée, cosmétique, cosmétique instrumentale, actifs cosmétiques, formulation, galénique, esthétique, technologies

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Sciences Pharmaceutiques

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Université Paul Sabatier Toulouse III

35 Chemin des Maraîchers

31400 Toulouse