

L'instrumentation multimodale cutanée *ex vivo*, un enjeu d'analyse sensorielle

Les milieux complexes sont des matériaux constitués d'éléments organiques et inorganiques interpénétrés ou immergés dans des fluides. D'abord issus de milieux naturels, ces matériaux complexes aussi synthétisables constituent un enjeu majeur pour l'innovation, la recherche et le développement, tant leurs fonctionnalités et leurs structures internes peuvent être contrôlées à différentes échelles [1]–[5]. Sous un aspect macroscopique apparemment stable, ils ont la particularité de mettre en jeu à l'échelle microscopique des interactions faibles d'ordre électrostatique, électrique et stérique (liaisons H, interactions de Van der Waals, encombrement stérique, etc.) qui sont facilement modifiées par les perturbations extérieures [6], [7]. La caractérisation non destructive et non intrusive des propriétés physico-chimiques de ces matériaux et la compréhension des mécanismes qui altèrent ces dernières permettent de contrôler la qualité des matériaux réalisés, de les optimiser mais aussi de vérifier leur innocuité pour les êtres vivants.

Outre leurs fonctionnalités, et dans une gamme d'échelles d'investigation plus vaste, la perception que l'utilisateur a de ces milieux est due à ces propriétés mais aussi aux interactions entre la matière et le système sensoriel. Le domaine de la santé et du bien-être est particulièrement concerné, notamment vis-à-vis des produits dermo-cosmétiques [8]. D'une part, les consommateurs sont en demande de produits plus performants en matière de bio-activité et dans la sensation de bien-être procurée. D'autre part, ceux-ci réclament plus de transparence et d'éthique sur les matières premières et sur les allégations. Plusieurs textes de loi encadrent le développement des formulations en cosmétiques [9]–[13] et les tests *in vivo* associés [14]–[17]. Ces textes sont contraignants au nom d'un principe de précaution accru mais limitent de fait l'innovation et le progrès d'un point de vue sociétal.

L'enjeu des instruments de mesure multi-échelle et multimodale est alors scientifique mais également socio-économique car ils doivent permettre d'objectiver plus finement l'impact global d'un nouveau produit avant sa mise sur le marché. Pour y parvenir, il est nécessaire de comprendre et de suivre les interactions concernées dans toutes les dimensions spatio-temporelles. Hors, les nombreux systèmes de mesure et d'imagerie existants sont certes complémentaires aux différentes échelles mais très rarement corrélés aux dimensions cognitives [18]–[30]. Si des travaux d'objectivation concernant l'efficacité [31], l'innocuité [32] et la véracité des allégations [33] ont été entrepris pour leur optimisation en amont de la production, le contrôle de la sensorialité des produits cosmétiques reste une barrière à surmonter. Pourtant, la sensorialité est fondamentale pour le bien-être, la qualité de vie [34] et, par extension, la santé des individus comme le montre une étude selon laquelle une corrélation positive

existe entre bien-être et stimulation du système immunitaire [35]. De manière indirecte, elle joue un rôle sur l'efficacité des produits, y compris par le respect de la posologie : une texture désagréable de crème solaire peut être un frein au point de rebuter l'utilisateur de se protéger régulièrement (des U. V., par exemple). Cette thèse présente la mise en œuvre d'une nouvelle technique de mesure pour l'instrumentation sensorielle et en décrit une analyse multiparamétrique préliminaire validant la preuve du concept proposé.

Outre l'apport scientifique, l'utilisation de tels systèmes de mesure multidimensionnels cherche aussi à améliorer les caractéristiques sensorielles des produits. À ce jour, la caractérisation des propriétés organoleptiques ne peut se faire qu'une fois l'innocuité des produits prouvés, car elle recourt à l'usage de panels volontaires. Ceci pose plusieurs problèmes. Tout d'abord, former et maintenir un ensemble d'experts à la qualification et à la quantification des propriétés sensorielles d'un produit fini représente un investissement financier non négligeable. Cette étape nécessite de réunir le panel régulièrement pour l'entraîner. Par ailleurs, ce test en fin de chaîne de développement alourdit la phase d'optimisation du produit, ce qui peut engendrer un surcoût de conception. L'enjeu traité dans cette thèse est précisément de réussir à prédire les sensations générées par l'application des produits cosmétiques à partir de mesures physico-chimiques objectives multidimensionnelles réalisées au plus tôt de la conception. Des études d'analyse sensorielle instrumentée, cherchant à lier mesures instrumentales et mesures sensorielles, ont déjà été menées, et ce, dans divers domaines : sensation de rugosité et état de surface du carton pour le secteur de l'emballage [36] ; texture en bouche et propriétés rhéologiques de simili-fromages pour l'agroalimentaire [37] ou de beurres corporels pour le domaine cosmétique [38]. Hormis les travaux en lien avec la dimension gustative, la plupart des techniques de caractérisation utilisées sont macroscopiques, faisant intervenir la rhéologie ou l'analyse de texture pour l'objectivation du toucher, ou des techniques optiques pour l'aspect visuel. Même si l'instrumentation sensorielle n'en est qu'à ses débuts en cosmétique, la fiabilisation ces dernières années d'une méthodologie concernant la corrélation entre mesures instrumentales et sensorielles, mais aussi la prédiction de quelques descripteurs de la sensation de texture, a donné des résultats très encourageants [39]. Les corrélations obtenues restent néanmoins faibles [40]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela :

- i. la multimodalité des sens et des caractéristiques étudiées : la perception tactile d'une crème est modulée par de nombreux paramètres et caractéristiques autres que mécaniques ;

- ii. l'objet d'étude : les investigations classiques portent sur les caractéristiques des produits sans tenir compte des interactions avec la peau ;
- iii. l'échelle d'investigation : les mesures sont trop souvent macroscopiques alors que les interactions produit/peau sont mésoscopiques à submicroscopiques ;
- iv. le choix des grandeurs physiques : les descripteurs sensoriels sont corrélés à de nombreux paramètres instrumentaux à l'aide d'algorithmes statistiques poussés, sans toujours prendre en considération la nature et le sens de ces paramètres ;
- v. la restriction de la base d'apprentissage : les corrélations et les algorithmes statistiques utilisés requièrent un nombre important de produits testés pour concevoir et valider les modèles stochastiques, ce qui n'est en général pas le cas des études effectuées en analyse sensorielle.

L'apport scientifique et applicatif d'une caractérisation multi-échelle des produits et de leurs interactions avec la peau à l'aide d'instruments de mesure appropriés est alors aisément saisissable. Ils doivent être spécifiquement dimensionnés en fonction de la pertinence et de la complémentarité des informations qu'ils fournissent pour étudier et prédire leur impact cognitif. Cette thèse s'inscrit dans ce contexte. Elle propose l'utilisation d'une technique de microrhéologie ultrasonore, complémentaire des analyses rhéologiques classiques, afin de caractériser la structure mésoscopique des produits cosmétiques ainsi que leurs propriétés d'écoulement à cette échelle. L'utilisation de cette technique vise également l'analyse de l'impact du produit sur la peau. L'étude des interactions entre le produit cosmétique et la peau a donc nécessité le développement d'un biocapteur microrhéologique pour la caractérisation *ex vivo* de la viscoélasticité de la peau.

Ce biocapteur est constitué d'un explant de peau maintenu en survie biologique muni d'un transducteur piézoélectrique utilisé en mode TSM (Thickness Shear Mode). Il présente l'avantage d'être rapidement évolutif vers une version multiphysique par une modification des électrodes permettant un couplage du transducteur à un élément inductif en mode TSMMA (Thickness Shear Mode Magneto-Acoustic) [41]. La perception tactile est en effet certainement liée aussi aux caractéristiques électriques. Aux interfaces produit/peau, les interactions électriques sont en effet loin d'être négligeables et influent sur les mécanorécepteurs. Les développements récents d'écrans tactiles s'attachant à recréer des effets

haptiques¹ à l'aide d'électricité statique en sont un exemple [42]–[44]. Par ailleurs, la perception de la texture d'un produit est certainement modifiée par les réactions électrochimiques. Le simple contact d'un produit sur la peau imprégnée de sueur (celle-ci étant électriquement non neutre à l'échelle microscopique) modifie *a priori* les propriétés rhéologiques et donc la pénétration du produit dans la peau. Bien que le traitement de l'aspect multimodal de la problématique soit envisageable avec un biocapteur TSMMA permettant entre autres de caractériser simultanément les propriétés rhéologiques et électriques de l'ensemble produit/peau, l'étude préliminaire menée dans le cadre de cette thèse s'est limitée à la mise en œuvre d'un biocapteur TSM et donc à la caractérisation des interactions rhéologiques uniquement.

Avant d'attaquer le volet instrumentation de ce manuscrit, l'état de l'art de l'analyse sensorielle est abordé dans une vision d'introduction des hypothèses de travail. Ce premier chapitre présente tout d'abord les différents types de tests et de méthodes rencontrés dans ce domaine selon le niveau de qualification organoleptique souhaité. Il détaille ensuite la définition de la texture ainsi que les critères qui y sont associés et évalués lors d'une caractérisation sensorielle, pour finir sur une présentation des travaux d'analyse sensorielle instrumentée effectués à ce jour.

La technique instrumentale proposée et la caractérisation multi-échelle viscoélastique des produits seuls qu'elle permet sont présentées au deuxième chapitre. Une première section décrit le comportement rhéologique des produits cosmétiques considérés comme étant des fluides complexes. La seconde s'attache au formalisme mathématique fractionnaire permettant de décrire le comportement viscoélastique multi-échelle des matériaux complexes. Elle présente le banc de mesure ainsi qu'un modèle d'extraction des grandeurs d'intérêt par mesure d'impédance d'un transducteur piézoélectrique. Enfin la validation de ce modèle est réalisée grâce à l'étude d'un matériau complexe formé par procédé sol-gel. Ce dernier a la particularité de passer progressivement, à température ambiante, d'une phase liquide à une phase gel. Cette étude montre ainsi que le système expérimental et le modèle utilisé sont pertinents pour la caractérisation viscoélastique des produits cosmétiques (des émulsions aux gels, en passant par les crèmes).

La fin de ce manuscrit est dédiée aux premières identifications de « signatures physiques des descripteurs sensoriels ». Après un rappel des propriétés organoleptiques de tous les produits étudiés et la façon dont elles ont été évaluées, le dernier chapitre se divise en deux sections : la première s'attache

¹ La perception haptique est une perception tactile « active » qui porte un caractère exploratoire de l'environnement.

à la signature des descripteurs à partir des produits seuls et montre les limites de cette approche, tandis que la seconde propose d'étudier la mise au point du biocapteur microrhéologique *ex vivo* afin de signer les descripteurs liés aux interactions produit/peau. Après avoir validé ses caractéristiques métrologiques, la caractérisation des interactions produits/peau pour des agents actifs et pour des formulations aux propriétés sensorielles particulières permet de conclure sur les potentialités d'un tel biocapteur, notamment pour l'objectivation sensorielle.

Bibliographie de l'introduction

- [1] C. J. Brinker, *Sol-gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-gel Processing*. 1990.
- [2] C. Sanchez, B. Julián, P. Belleville, and M. Popall, "Applications of hybrid organic-inorganic nanocomposites", *J. Mater. Chem.*, vol. 15, no. 35–36, p. 3559, 2005.
- [3] C. Sanchez *et al.*, "'Chimie douce': A land of opportunities for the designed construction of functional inorganic and hybrid organic-inorganic nanomaterials", *Comptes Rendus Chimie*, vol. 13, no. 1–2. pp. 3–39, 2010.
- [4] K. Nishinari *et al.*, "Gels, emulsions and application of hydrocolloids at Phillips Hydrocolloids Research Centre", *Food Hydrocoll.*, Aug. 2017.
- [5] N. Martinho, "Recent Advances in Drug Delivery Systems", *J. Biomater. Nanobiotechnol.*, vol. 02, no. 05, pp. 510–526, 2011.
- [6] M. A. Meyers, P.-Y. Chen, A. Y.-M. Lin, and Y. Seki, "Biological materials: Structure and mechanical properties", *Prog. Mater. Sci.*, vol. 53, no. 1, pp. 1–206, 2008.
- [7] M. L. Oyen, "Mechanical characterisation of hydrogel materials", *Int. Mater. Rev.*, 2014.
- [8] A. Pensé-Lhéritier, "Conception des produits cosmétiques : la formulation", *Lavoisier*, pp. 2–6, 2012.
- [9] "Règlement CE n°1223/2009 du parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques", 2013. [Online]. Available: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX:32009R1223>. [Accessed: 06-Jul-2017].
- [10] "Directive 2005/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mai 2005 relative aux pratiques commerciales déloyales des entreprises vis-à-vis des consommateurs dans le marché intérieur," 2005. [Online]. Available: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32005L0029>. [Accessed: 06-Jul-2017].
- [11] "Guide pratique des allégations environnementales à l'usage des professionnels et des consommateurs: durable, responsable, bio, naturel, écologique. Comment s'y retrouver ?" Ministère de l'écologie, du développement durable, des transports et du logement ; Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, 2012.
- [12] "Règlement (UE) n ° 655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées," 2013. [Online]. Available: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32013R0655>. [Accessed: 06-Jul-2017].
- [13] "Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)." 2006.
- [14] "Communication from the commission to the european parliament and the council on the animal testing and marketing ban and on the state of play in relation to alternative methods in the field of cosmetics." 2013.
- [15] I. Fabre, "Méthodes substitutives à l'expérimentation animale : aspects réglementaires, état de l'art et perspectives", *Bull. Acad. Vet. Fr.*, no. 1, p. 403, Oct. 2008.
- [16] "Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (révision du 29 avril 2017) ", *JORF*, 2004.
- [17] "Recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques entrant

dans le champ d'application de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004." ANSM, 2013.

- [18] P. Durouchoux, "La recherche en contrôles non destructifs en France", *Trait. du Signal*, vol. 2, no. 5, pp. 371–379, 1985.
- [19] J. García-Martín, J. Gómez-Gil, and E. Vázquez-Sánchez, "Non-Destructive Techniques Based on Eddy Current Testing", *Sensors*, vol. 11, no. 3, pp. 2525–2565, Feb. 2011.
- [20] A. L. Oldenburg and S. A. Boppart, "Resonant acoustic spectroscopy of soft tissues using embedded magnetomotive nanotransducers and optical coherence tomography", *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 4, pp. 1189–1201, Feb. 2010.
- [21] P. Cicuta and A. M. Donald, "Microrheology: a review of the method and applications", *Soft Matter*, vol. 3, no. 12, p. 1449, 2007.
- [22] M. Lucas and E. Riedo, "Invited Review Article: Combining scanning probe microscopy with optical spectroscopy for applications in biology and materials science", *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 83, no. 6, p. 061101, Jun. 2012.
- [23] V. Badilita, R. C. Meier, N. Spengler, U. Wallrabe, M. Utz, and J. G. Korvink, "Microscale nuclear magnetic resonance: a tool for soft matter research", *Soft Matter*, vol. 8, no. 41, p. 10583, 2012.
- [24] B. Vestergaard, "Analysis of biostructural changes, dynamics, and interactions – Small-angle X-ray scattering to the rescue", *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 602, no. 2, pp. 69–79, Jul. 2016.
- [25] A. R. Kherlopian *et al.*, "A review of imaging techniques for systems biology", *BMC Syst. Biol.*, vol. 2, no. 1, p. 74, 2008.
- [26] M. Baalousha, B. Stolpe, and J. R. Lead, "Flow field-flow fractionation for the analysis and characterization of natural colloids and manufactured nanoparticles in environmental systems: A critical review", *J. Chromatogr. A*, vol. 1218, no. 27, pp. 4078–4103, Jul. 2011.
- [27] R. E. Challis, M. J. W. Povey, M. L. Mather, and A. K. Holmes, "Ultrasound techniques for characterizing colloidal dispersions", *Reports Prog. Phys.*, vol. 68, no. 7, pp. 1541–1637, Jul. 2005.
- [28] A. S. Dukhin and P. J. Goetz, "Acoustic and Electroacoustic Spectroscopy", *Langmuir*, vol. 12, no. 18, pp. 4336–4344, Jan. 1996.
- [29] T. S. Awad, H. A. Moharram, O. E. Shaltout, D. Asker, and M. M. Youssef, "Applications of ultrasound in analysis, processing and quality control of food: A review", *Food Res. Int.*, vol. 48, no. 2, pp. 410–427, Oct. 2012.
- [30] T. A. Waigh, "Advances in the microrheology of complex fluids", *Reports Prog. Phys.*, vol. 79, no. 7, p. 074601, Jul. 2016.
- [31] A. Gueniche and I. Castiel-Higounenc, "Efficacy of Glucosamine Sulphate in Skin Ageing: Results from an ex vivo Anti-Ageing Model and a Clinical Trial", *Skin Pharmacol. Physiol.*, vol. 30, no. 1, pp. 36–41, 2017.
- [32] S. Jatana, L. Callahan, A. Pentland, and L. DeLouise, "Impact of Cosmetic Lotions on Nanoparticle Penetration through ex Vivo C57BL/6 Hairless Mouse and Human Skin: A Comparison Study", *Cosmetics*, vol. 3, no. 1, p. 6, Feb. 2016.
- [33] J.-L. Ansel *et al.*, "Activité anti-âge de l'extrait de Fitchia nutans, un ingrédient cosmétique d'un monoï traditionnel polynésien", *Comptes Rendus Chim.*, vol. 19, no. 9, pp. 1049–1055, Sep. 2016.
- [34] S. A. Holme, P. E. Beattie, and C. J. Fleming, "Cosmetic camouflage advice improves quality of life", *Br. J. Dermatol.*, vol. 147, no. 5, pp. 946–949, Nov. 2002.

- [35] C. Kan and S. Kimura, "Psychoneuroimmunological Benefits of Cosmetics ", *J. Soc. Cosmet. Chem. Japan*, vol. 29, no. 3, pp. 242–251, 1995.
- [36] X. Chen, F. Shao, C. Barnes, T. Childs, and B. Henson, "Exploring relationships between touch perception and surface physical properties", *Int. J. Des.*, vol. 3, no. 2, pp. 67–76, 2009.
- [37] R. B. Pereira, "Sensory, rheological and microstructural characteristics of model emulsified dairy systems", Massey University, New Zealand.
- [38] T. F. Tadros, S. Léonard, C. Verboom, V. Wortel, M.-C. Taelman, and F. Roschztardtzt, "Correlation of 'Body Butter' Texture and Structure of Cosmetic Emulsions with Their Rheological Characteristics", in *Colloid Stability*, Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014, pp. 127–144.
- [39] L. Gilbert, "Caractérisation physico-chimique et sensorielle d'ingrédients cosmétiques : une approche méthodologique", Université du Havre, 2012.
- [40] S. Wang, M. S. Kislalioglu, and M. Breuer, "The Effect of Rheological Properties of Experimental Moisturizing Creams/Lotions on Their Efficacy and Perceptual Attributes", *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 21, no. 3, pp. 167–188, Jun. 1999.
- [41] Y. Wang, "Développement d'un capteur magnéto acoustique on-chip pour la caractérisation des matériaux complexes", Université de Cergy Pontoise, phd, 2014.
- [42] O. Bau, I. Poupyrev, A. Israr, and C. Harrison, "TeslaTouch", in *Proceedings of the 23rd annual ACM symposium on User interface software and technology - UIST '10*, 2010, p. 283.
- [43] V. Makinen, P. Suvanto, and J. Linjima, "Method and apparatus for sensory stimulation", US 7 982 588 B2, 2011.
- [44] M. E. Altinsoy and S. Merchel, "Electrotactile Feedback for Handheld Devices with Touch Screen and Simulation of Roughness", *IEEE Trans. Haptics*, vol. 5, no. 1, pp. 6–13, Jan. 2012.