

# Sommaire

<b>Liste des illustrations .....</b>	<b>11</b>
<b>Figures.....</b>	<b>11</b>
<b>Tableaux .....</b>	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>14</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>16</b>
<b>Chapitre I : La peau .....</b>	<b>17</b>
<b>A/La structure de la peau.....</b>	<b>18</b>
A.1 L'hypoderme .....	18
A.2 Le derme.....	19
A.3 L'épiderme .....	19
<b>B/ Les éléments essentiels de la peau .....</b>	<b>21</b>
<b>C/ Barrière physique, immunologique et biochimique.....</b>	<b>23</b>
C.1 Barrière physique .....	23
C.2 Barrière immunologique.....	23
C.3 Barrière biochimique .....	24
<b>D/ Les paramètres physico-chimiques .....</b>	<b>25</b>
D.1 Le pH.....	25
D.2 La température .....	26
D.3 Le taux d'humidité .....	26
<b>Chapitre II : Le microbiome .....</b>	<b>29</b>
<b>A/ Le microbiome intestinal .....</b>	<b>29</b>
A.1 La flore intestinale.....	30
A.2 Le développement et l'évolution du microbiome intestinal.....	31
A.3 Le rôle du microbiome intestinal .....	31
<b>B/ Le microbiome cutané.....</b>	<b>32</b>
B.1 La flore cutanée .....	32
B.1.1 La flore cutanée résidente .....	32
B.1.2 La flore cutanée transitoire.....	34
B.2 Le rôle du microbiome cutané.....	36
B.3 L'évolution du microbiome cutané .....	37
B.3.1 L'évolution en fonction du temps .....	37
B.3.2 L'évolution en fonction de différents paramètres : .....	39
B.3.2.1 Le système immunitaire.....	39
B.3.2.2 L'environnement et le mode de vie .....	39
B.3.2.3 L'hygiène et l'utilisation de produits cosmétiques .....	39

<b>Chapitre III : Les produits cosmétiques .....</b>	<b>41</b>
<b>A/ Définition .....</b>	<b>41</b>
<b>B/ Catégories.....</b>	<b>42</b>
B.1 Les formes anhydres.....	42
B.2 Les formes aqueuses.....	43
B.3 Les dispersions .....	44
<b>C/ Composition.....</b>	<b>45</b>
<b>D/ Réglementation européenne .....</b>	<b>46</b>
D.1 La Personne Responsable.....	46
D.2 La composition du produit cosmétique .....	48
D.3 Le Dossier d'Information Produit (DIP) .....	48
D.4 La fabrication .....	49
D.5 L'étiquetage.....	50
D.6 Notification à la Commission Européenne (CE).....	51
<b>Chapitre IV : Les opportunités.....</b>	<b>52</b>
<b>A/ Activité Scientifique .....</b>	<b>52</b>
A.1 Les publications scientifiques .....	52
A.2 Les brevets .....	53
A.3 Les essais cliniques .....	55
<b>B/ Evolution du marché.....</b>	<b>55</b>
<b>C/ Les acteurs .....</b>	<b>57</b>
C.1 Les acteurs académiques .....	57
C.2 Les acteurs privés et industriels.....	58
C.3 Les programmes .....	58
C.4 Les acteurs du microbiome cutané .....	58
<b>D/ Le développement de produits cosmétiques .....</b>	<b>59</b>
D.1 Introduction .....	60
D.2 Le maintien et/ou la restauration de la barrière cutanée .....	61
D.3 Le microbiome .....	62
D.3.1 La protection .....	62
D.3.2 La modulation .....	66
D.3.3 La personnalisation .....	70
<b>Conclusion .....</b>	<b>71</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>72</b>

# Liste des illustrations

## Figures

*Figure 1 : Coupe schématique de la peau*

*Figure 2 : Coupe des différentes couches de la peau*

*Figure 3 : Coupe schématique des éléments de la peau*

*Figure 4 : Coupe schématique des annexes de la peau*

*Figure 5 : Schéma de la peau et de ses cellules immunitaires*

*Figure 6 : pH de la peau selon les pathologies*

*Figure 7 : Distribution des glandes sébacées sur le corps humain*

*Figure 8 : Composition du sébum*

*Figure 9 : Composition du microbiome intestinal selon la localisation*

*Figure 10 : Zone du corps les plus peuplées en microorganismes*

*Figure 11 : Composition du microbiome cutané*

*Figure 12 : Schéma représentant le rôle du microbiome cutané en cas d'attaque de bactéries pathogènes*

*Figure 13 : Les différentes formes galéniques utilisées en cosmétologie*

*Figure 14 : Courbe représentant le nombre de publications sur le microbiome cutané*

*Figure 15 : Courbe représentant le nombre de publications sur le microbiome cutané*

*Figure 16 : Graphique représentant le nombre de brevets concernant le microbiome*

*Figure 17 : Graphique représentant la méthode de stérilisation*

*Figure 18 : Formes végétatives de C.Albicans et S.Aureus avant et après traitement par haute pression hydrostatique (HHP)*

*Figure 19 : Installation pilote HPP*

*Figure 20 : Pyclear Protection*

*Figure 21 : La gamme de Quorum Innovation*

*Figure 22 : Xeracalm A.D de chez Avène*

*Figure 23 : Lipikar baume AP+ de la Roche Posay*

## Tableaux

*Tableau 1 : Les différentes bactéries composant la flore cutanée résidente*

*Tableau 2 : Les différents micro-organismes composant la flore cutanée transitoire*

# Liste des abréviations

**PRR** : Pattern Recognition Receptor

**CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigènes

**UV** : Ultra-Violet

**$\alpha$ -MSH** :  $\alpha$  -Mélanocyte Stimulating Hormone

**POMC** : Pro-OpioMélandoCortine

**MCR** : MelanoCortin Receptor

**CNRS** : Centre Nationale de la Recherche Scientifique

**INSERM** : Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale

**ENS lyon** : Ecole Normale Supérieure de Lyon

**NIH** : National Institute of Health

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**ARN** : Acide RiboNucléique

**IL-17** : Interleukines-17

**AMP** : Adénosine MonoPhosphate

**CSP** : Code de Santé Publique

**PR** : Personne Responsable

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**DIP** : Dossier d'Information Patient

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PAO** : Période Après Ouverture

**INCI** : Nomenclature Internationale des Ingrédients Cosmétiques

**CE** : Commission Européenne

**CPNP** : Cosmetics Products Notification Portal

**CAS** : Chemical Abstracts Service

**CMR** : (substances) Cancérigènes, Mutagènes et Reprotoxiques

**CAGR** : Taux de croissance annuel composé

**APC** : Alimentary Pharmabiotic Center

**PAT** : Plant advanced technologies

**HHP** : Haute Pression Hydrostatique

Rapport-Gratuit.com

# Introduction

Depuis des années, les habitudes de la société sont de se laver autant de fois que possible pour avoir une hygiène irréprochable en pensant que cela est bénéfique pour notre peau. Or à la surface de notre peau, vivent des milliards de micro-organismes qui jouent un rôle primordial pour notre santé. Le lavage successif avec des produits non adaptés dégrade ces micro-organismes et donc notre barrière cutanée, ce qui rend notre épiderme vulnérable et donc par la suite notre corps dans son entière composition. Les recherches récentes ont permis de mieux comprendre cet ensemble de micro-organismes que l'on nomme le microbiome cutané. Les recherches sur le microbiome cutané constituent une véritable révolution pour l'industrie cosmétique, avec le développement de produits visant à protéger, rétablir ou maintenir l'équilibre de ce microbiome.

A ce jour, en pharmacie d'officine nous avons plus d'informations, conseils et de produits concernant le microbiome intestinal, les médecins prescrivent de plus en plus de levures, de prébiotiques et de probiotiques. Dans un futur proche il sera fondamental que le microbiome cutané soit mis au centre des conseils en pharmacie d'officine, nous verrons dans cette thèse l'ampleur que prend le microbiome cutané dans le monde pharmaceutique depuis quelques années.

Cette thèse se compose de 4 parties. La première concerne la peau, de sa formation à sa composition en passant par sa fonction. La seconde partie a comme rôle central le microbiome, on apprend toutes les caractéristiques de celui-ci. La troisième partie sera basée sur la cosmétologie, ses différentes formes et son aspect réglementaire. Pour finir la dernière partie est centrée sur l'évolution et l'innovation de la cosmétologie concernant le microbiome cutané.

# Chapitre I : La peau

La peau est l'organe le plus grand du corps humain, il s'étend sur environ 2m<sup>2</sup>. D'une épaisseur de 1,5mm de moyenne, elle représente pourtant 15% de notre poids total. Elle contient de l'eau, des protéines, des matières grasses, des minéraux et des oligo-éléments. Composée de plusieurs couches de tissus, la peau exerce différentes fonctions (liste non exhaustive) :

- La peau protège notre corps, elle agit comme une barrière physique, chimique et biologique qui s'interpose face à l'environnement.
- Elle gère la thermorégulation de notre corps en conservant ou évacuant la chaleur pour permettre de stabiliser la température corporelle à 37 degrés.
- C'est un organe sensoriel extrêmement performant qui est responsable du toucher.
- Elle remplit une fonction immunitaire en étant le premier rempart contre les agressions.
- Et une fonction dite esthétique car elle est l'objet de tous les regards.

La peau gère tout simplement les échanges entre le corps humain et l'extérieur, c'est donc une interface, à la fois barrière et zone d'échange.

## A/La structure de la peau

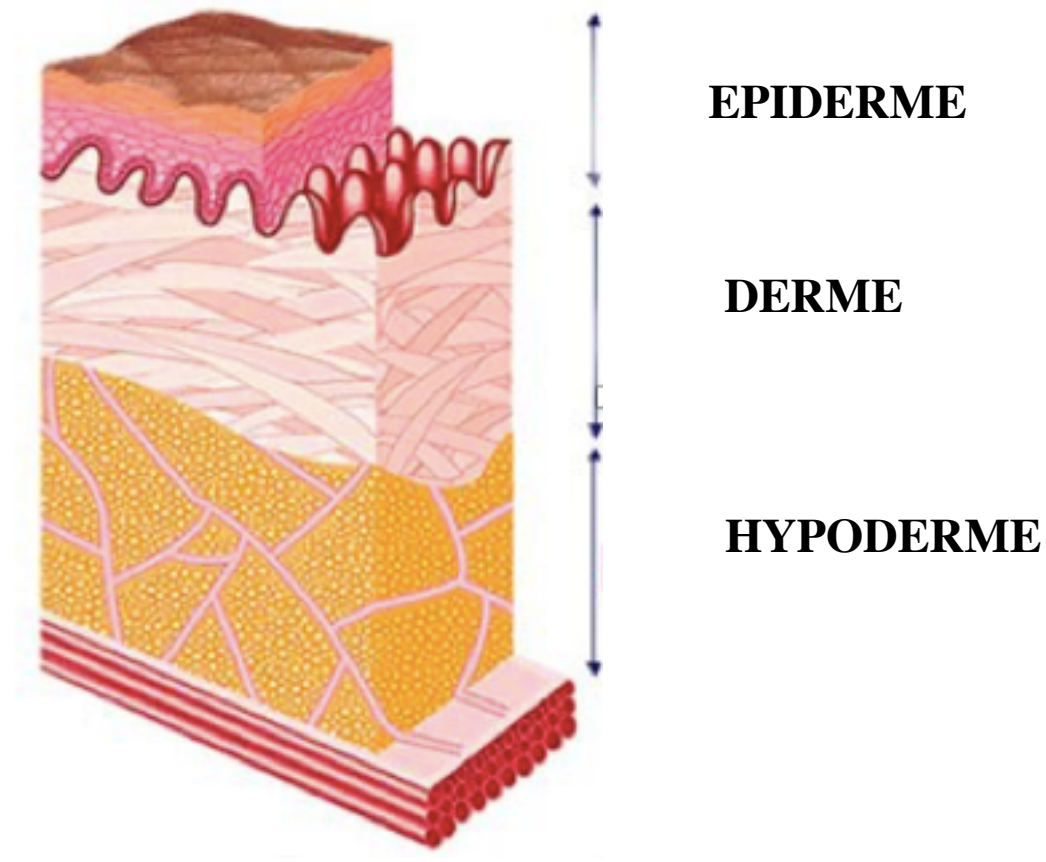


Figure 1 : Coupe schématique de la peau (*incorpshumain*)

La peau est structurée en 3 couches de tissus : l'hypoderme (la plus profonde), le derme (intermédiaire) et l'épiderme (la plus superficielle).

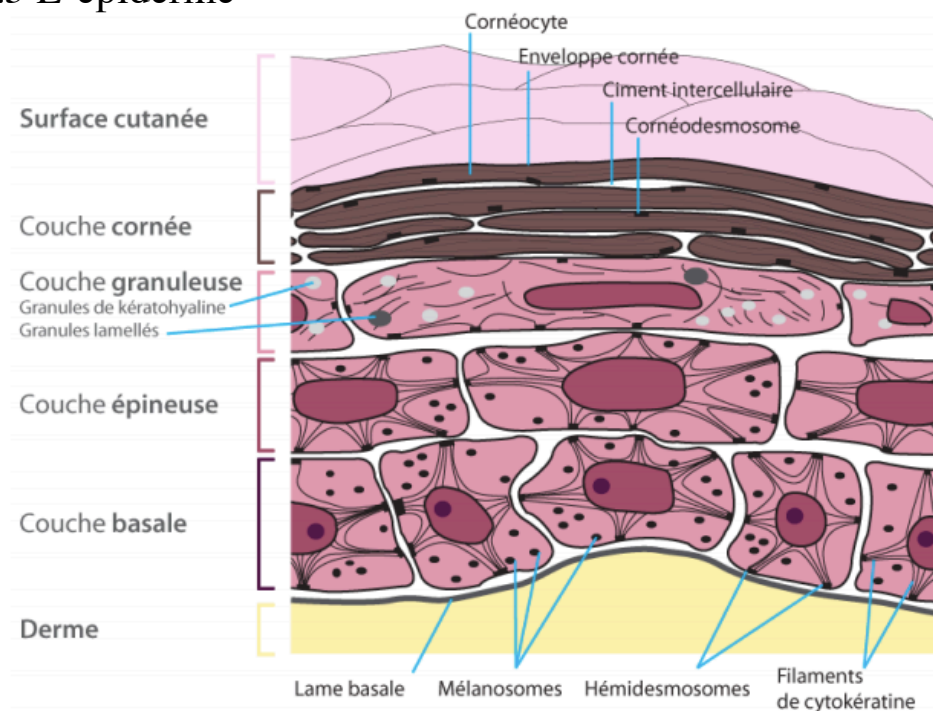
### A.1 L'hypoderme

L'hypoderme forme la couche la plus profonde de la peau. C'est un tissu conjonctif richement vascularisé qui contient beaucoup de tissu adipeux, lui-même constitué de cellules nommées adipocytes. Il est rattaché au derme par des fibres de collagène et d'élastine. Cette couche est dotée d'une grande élasticité capable de bien absorber les chocs et de plus, elle permet d'isoler le corps thermiquement. La forte présence d'adipocytes (appelés aussi « graisse sous-cutanée ») va permettre à cette couche d'avoir une fonction de réserve énergétique.

## A.2 Le derme

Le derme correspond à la couche intermédiaire. C'est aussi un tissu conjonctif qui va venir soutenir l'épiderme. Il est parcouru par un riche réseau de vaisseaux capillaires et est essaimé de nombreuses terminaisons nerveuses. Il se divise en deux : le derme papillaire (superficiel) et le derme réticulaire (profond et moyen). Les fibroblastes disséminés dans la couche dermique synthétisent les fibres de collagène et les fibres élastiques qui baignent dans une sorte de gel qu'on appelle la matrice extracellulaire constituée d'eau et de glycoprotéines. Celle-ci joue le rôle de réservoir hydrique. On y trouve aussi des cellules du système immunitaire telles que les macrophages, les cellules dermiques dendritiques, les mastocytes et les lymphocytes. La riche vascularisation de cette couche supporte plusieurs fonctions. Elle permet à la première ligne de défense de l'organisme de répondre efficacement à tout signal de danger. L'épiderme dépourvu de capillaires y puise l'énergie et les nutriments nécessaires pour assurer son activité cellulaire. Elle participe de façon importante à la thermorégulation à côté des glandes sudoripares. Les glandes sudoripares et les follicules pilosébacés sont des annexes épidermiques implantées dans le derme.

## A.3 L'épiderme



**Figures 2 :** Coupe des différentes couches de la peau (*thèse de Damien Le Gay (2014)*)

L'épiderme est la structure la plus externe, non vascularisée, elle se divise en 5 couches superposées (interne à externe) :

- La couche basale (*stratum basale*) permet la régénération de la peau grâce à des divisions cellulaires (la quasi-totalité des cellules sont en mitose) qui vont permettre aux cellules produites de migrer en direction de la couche la plus externe. Cette couche est composée en majeure partie de kératinocytes qui se lient les uns aux autres via des desmosomes. Le tout est lié au derme grâce à une membrane basale jonchée d'hémidesmosomes.
- La couche épineuse (*stratum spinosum* ou couche de Malpighi) est la couche la plus épaisse de l'épiderme. Elle est composée de kératinocytes qui sont plus volumineux et plus étirés horizontalement.
- La couche granuleuse (*stratum granulosum*), plus mince, est formée de kératinocytes qui rentrent en apoptose. Leur cytoplasme comprend moins d'organites cytoplasmiques et de chromatine nucléaire. Les cellules sont plus aplaties et se caractérisent par la présence de grains de kératohyaline et de granules lamellaires (ou corps d'Odland).
- La couche claire (*stratum lucidum*) possède des cellules anucléées (leurs noyaux ont disparu). Les grains de kératohyalines se transforment en filaggrine.
- La couche cornée (*stratum corneum*), la plus superficielle, se compose de cellules mortes, de forme aplatie, les cornéocytes. Elles sont dites mortes mais elles demeurent biologiquement actives. Elles ont perdu tous leurs organites, remplacés par des filaments denses de kératine et elles sont liées entre elles par un ciment interlipidique formé d'acide gras, de cholestérol et de céramides ainsi que des cornéodesmosomes. Ce ciment se forme à partir des corps d'Odland que l'on retrouve dans les couches précédentes. Ces cellules jointives et bien tassées forment un revêtement imperméable à la peau et jouent un grand rôle de défense.

Le processus de kératinisation assure un renouvellement continu de la peau. Les kératinocytes sont formés et localisés au niveau de la couche basale. Ils ont une grande capacité de prolifération, de renouvellement et de division. Les cellules se divisent et les cellules filles migrent vers l'extérieur. Elles vont petit à petit se différencier et perdre leur potentiel prolifératif, ainsi que leur contenu, jusqu'à perdre leur noyau et se présenter sous forme de cellules mortes plates : des cornéocytes. Ces cornéocytes jouent un rôle de défense. Il faut environ 3-4 semaines pour que les kératinocytes de la couche basale deviennent des

cornéocytes. Ceux-ci vont finalement être libérés par le processus de desquamation qui va éviter une trop grande accumulation de cellules mortes à la surface de la peau. Ce processus dépend d'enzymes de la famille des trypsines et des chymotrypsines qui vont détruire les liens inter-cornéocytaires.

## B/ Les éléments essentiels de la peau

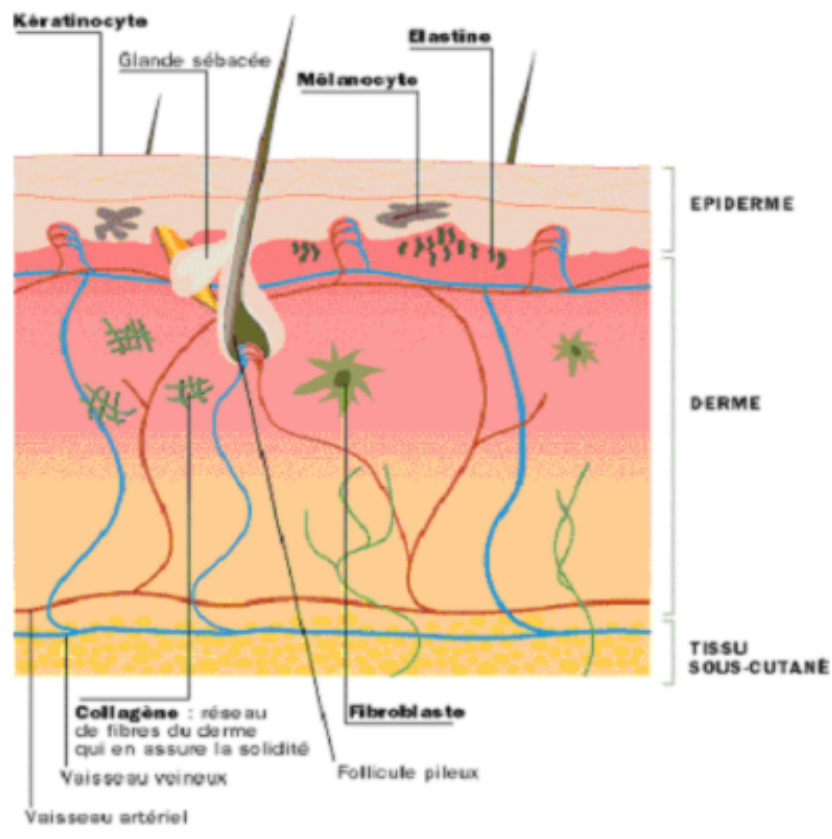
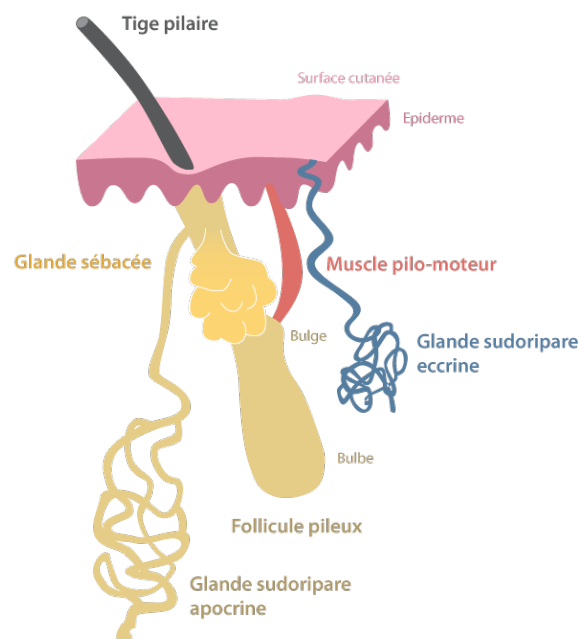


Figure 3 : Coupe schématique des éléments de la peau (cnrs)

Les kératinocytes, cellules majoritaires de la peau, sont présents dans toutes les couches de l'épiderme. Ils synthétisent la kératine, une protéine insoluble responsable de l'imperméabilité de la peau et jouent un rôle de protection et de défense.

Les mélanocytes, 2-4 % de la population épidermique, sont distribués au niveau de l'assise basale de l'épiderme et dans les follicules pileux. Leur fonction est de synthétiser des pigments mélaniques qui confèrent à la peau sa pigmentation et interviennent dans le phénomène de bronzage destiné à la protection contre les ultra-violets.

Les fibroblastes sont localisés dans le derme. Ils modèlent la matrice extracellulaire de par leur fonction de synthèse et de dégradation. Ils interviennent dans la synthèse du collagène dermique qui est une protéine fibreuse inextensible qui résiste à la traction. Cette protéine joue un rôle clef dans le processus de cicatrisation et participe aux propriétés d'hydratation et de souplesse à la peau. Les fibroblastes fabriquent aussi les fibres élastiques qui parcourent la matrice extracellulaire. Elles confèrent à la peau son élasticité et lui permettent de revenir en place après étirement. Elle est synthétisée en grande quantité pendant la croissance et sa production diminue avec l'âge. Il ne faut pas oublier l'acide hyaluronique qui est un glycosaminoglycane, ayant un aspect gélatineux en présence d'eau en raison de sa forte hygroscopicité.. C'est un composant majeur de la matrice extracellulaire qui permet à la peau de conserver sa fermeté.



### Les annexes cutanées

Figure 4 : Coupe schématique des annexes de la peau (*cosmeticofficine*)

Viennent ensuite les annexes de la peau : les poils et les glandes sébacées et sudoripares.

Les **poils** couvrent presque intégralement le corps humain avec des tailles variables. Ils jouent un rôle très important dans la thermorégulation. Ils sont ancrés au niveau du derme dans ce qu'on appelle le **follicule pileux**.

La glande sébacée appendue au poil est une glande intradermique. Elle synthétise le sébum constituant majeur avec la sueur du film hydrolipidique qui protège la peau et évite son dessèchement.

La glande sudoripare sécrète la sueur et, par ce processus, permet à l'organisme de lutter contre la chaleur. En effet lorsque la température du corps s'élève par exemple pendant une séance de sport ou quand on est malade, la sueur émise s'évapore à la surface de la peau : ce mécanisme élimine des calories et contribue avec la vasodilatation à refroidir le corps.

## C/ Barrière physique, immunologique et biochimique

### C.1 Barrière physique

La peau est le premier rempart entre le corps humain et le monde extérieur, elle doit donc avoir les capacités de gérer les agressions de l'extérieur. C'est la couche la plus extérieure, donc la couche cornée qui concentre le rôle de barrière contre la pénétration d'agents extérieurs. La structure des cornéocytes et leur organisation permettent d'éviter le passage d'agents délétères, microbiens ou chimiques à l'intérieur de notre corps.

Cependant, en cas de défaillance de ce premier niveau de protection, un autre mécanisme de protection est mis en jeu faisant intervenir les cellules du système immunitaire.

### C.2 Barrière immunologique

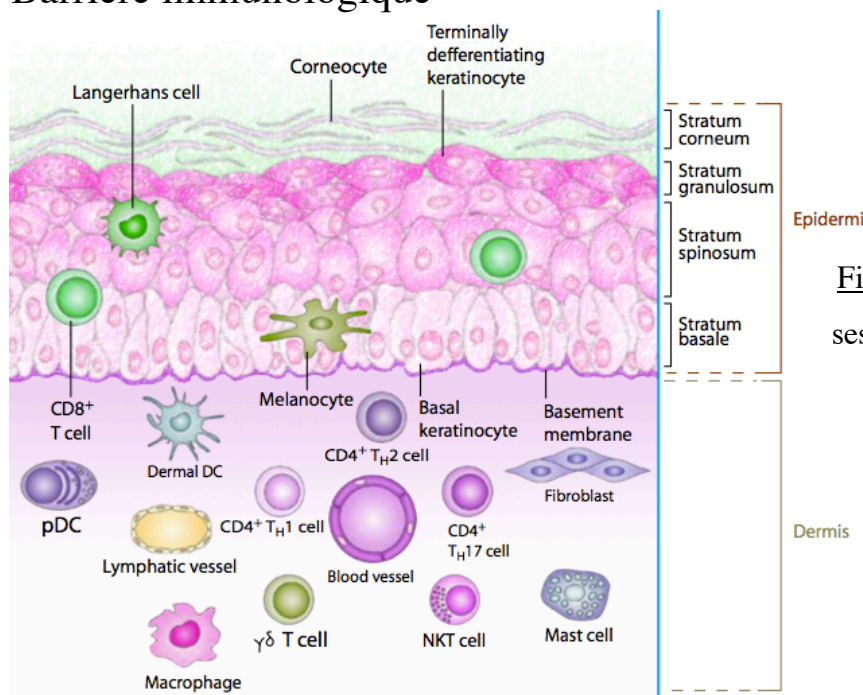


Figure 5 : Schéma de la peau et de ses cellules immunitaires (wikipedia)

Le système immunitaire cutané intervient lorsque la barrière physique n'opère plus. Il a pour but de protéger l'hôte et de restaurer si besoin l'intégrité de la peau. Il se divise en deux types : en premier lieu l'immunité innée, ensuite l'immunité adaptative ou spécifique.

Dans les deux cas, les premiers gardiens sont les kératinocytes car ce sont les plus nombreux (90% des cellules de la peau). Ils jouent le rôle de sentinelles immunitaires et reconnaissent les agents étrangers grâce à des récepteurs PRR (pattern recognition receptor) de la famille des Toll-like, qui, une fois la reconnaissance réalisée, synthétisent des médiateurs chimiques (cytokines et chimiokines). Ils initient la cascade inflammatoire. D'autre part, les kératinocytes sont aussi capables de produire des peptides antimicrobiens qui vont inhiber des micro-organismes comme *S.aureus*, *Candida Albicans* (1).

L'épiderme contient 2 types de cellules immunitaires. Les cellules dendritiques, ou cellules de Langerhans, formées de pseudopodes qui vont leur permettre d'accrocher l'élément pathogène et de le phagocyter. On appelle ces cellules des CPA : cellules présentatrices d'antigènes. Une fois l'élément pathogène ou antigène phagocyté, la cellule dendritique va sécréter des médiateurs chimiques (prostaglandines ou chimiokines) qui vont entraîner une vasodilatation locale et vont donc augmenter l'afflux sanguin et le recrutement local d'autres cellules de l'immunité comme les polynucléaires et les macrophages. Les cellules immunitaires du derme (cellules dendritiques dermiques, macrophages, mastocytes) sont également mobilisées sur le site concerné. L'épiderme héberge aussi des lymphocytes T qui ont été activés au niveau des ganglions lymphatiques grâce aux CPA. Ainsi, après l'activation des CPA, s'en suit une cascade de multiplications, de différenciations qui doit aboutir *in fine* à une destruction des agents pathogènes.

### C.3 Barrière biochimique

Les mélanocytes jouent un rôle de protection contre les radiations ultra-violettes (UV). Lors de l'exposition de la peau aux UV, les kératinocytes sécrètent l'hormone mélanotrope ou  $\alpha$ -MSH ( $\alpha$ -mélanocyte stimulating hormone) par maturation d'une pro-hormone, la POMC (pro-opiomélanocortine). Cette hormone  $\alpha$ -MSH va venir s'attacher à un récepteur membranaire appelé MCR (melanocortin receptor) exprimé par les mélanocytes et enclencher la biosynthèse de mélanine, à l'origine du bronzage de la peau. Le matériel génétique des cellules épidermiques soumises aux radiations UV devient ainsi protégé.

Le point clef de la barrière biologique est la flore cutanée, appelée aussi le microbiome cutané. Celui-ci est composé de nombreux micro-organismes non pathogènes présents à la fois sur la couche superficielle de la peau et dans le conduit du follicule pilosébacé. Ces micro-organismes vont former une barrière contre les agents extérieurs pathogènes et endossent un rôle essentiel dans le système immunitaire. La composition du microbiome cutané varie en fonction de différents facteurs comme l'hygiène, la région corporelle, l'âge... (détaillés dans le paragraphe suivant).

## D/ Les paramètres physico-chimiques

La peau s'étend sur environ 2m<sup>2</sup>, elle recouvre la totalité du corps humain. Ses paramètres physico-chimiques ont des valeurs variables suivant la région anatomique concernée.

### D.1 Le pH

Le pH de la peau est de 5,5 en moyenne. Il est dû au film hydrolipidique qui recouvre toute la surface de la peau. L'acidité relative de ce film permet notamment d'assurer une protection vis-à-vis des germes pathogènes. Le pH cutané s'avère être un paramètre très important à maintenir pour l'homéostasie cutanée. Au cours de nombreuses pathologies, il se trouve d'ailleurs modifié (fig.7).

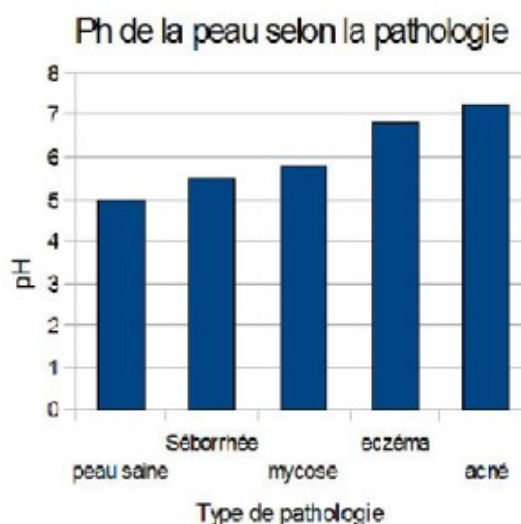


Figure 6 : pH de la peau selon les pathologies (*Savons & Cie*)

## D.2 La température

Le corps humain est homéotherme, c'est-à-dire qu'il reste à une température constante de 37°C et qui ne fluctue que très peu. La température de la peau, quant à elle, est différente selon la zone du corps. Elle va de 30°C au niveau de la plante des pieds à 35°C au niveau des aisselles. La température est tout aussi importante que le pH car elle impacte la composition de la flore cutanée.

## D.3 Le taux d'humidité

Le taux d'humidité de la peau varie selon différentes zones du corps. Cette humidité si elle est trop importante favorise le développement de micro-organismes dont des souches pathogènes.

Le corps humain est segmenté en différentes zones caractérisées par des paramètres physico-chimiques différents. Il est communément admis trois types de zones (2).

- Les zones humides :

Les zones dites humides sont caractérisées par une forte densité de glandes sudoripares. L'humidité est due à la sécrétion de sueur par ces glandes. La sueur est composée principalement d'eau, de sels minéraux, d'acide urique et d'urée (3). Les zones concernées du corps humain sont : le creux axillaire, le périnée, les plis interdigitaux, les paumes des mains et les aisselles au niveau desquelles on relève une forte colonisation par les micro-organismes :  $10^5$ - $10^8$  bactéries/cm<sup>2</sup>.

- Les zones lipidiques :

Les zones dites lipidiques sont liées à une forte présence de glandes sébacées. Ces glandes secrètent le sébum qui s'écoule vers la surface de la peau sous forme de film lipidique. Sa composition est indiquée sur la figure 8. La tête, notamment avec les joues, le front, le nez, le menton, le tronc et le haut du dos, constituent les principales zones lipidiques dont la concentration en micro-organismes est de l'ordre de  $10^6$  à  $10^7$  (2).

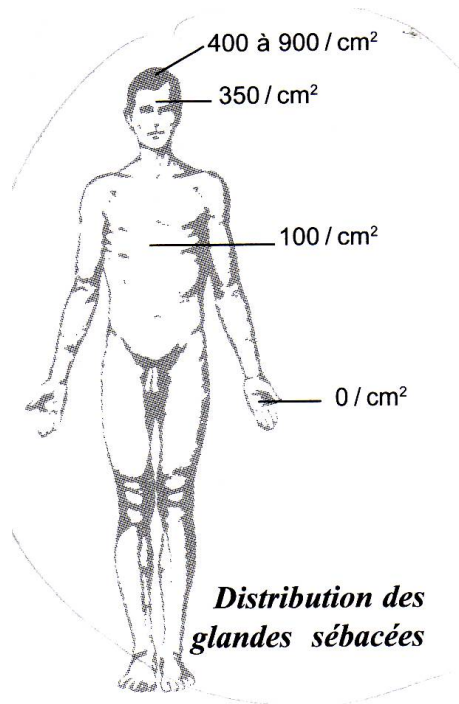


Figure 7 : Distribution des glandes sébacées sur le corps humain (*sante-medecine*)

- Les zones sèches :

Les zones dites sèches sont pauvres en glandes sudoripares et sébacées et contiennent donc moins de sécrétions de sueur et de sébum.

Le dos des mains et la face externe des membres sont les principales zones sèches. Ces dernières ont la concentration en micro-organismes la plus faible :  $10^3$ - $10^4$  bactéries/cm<sup>2</sup> (2).

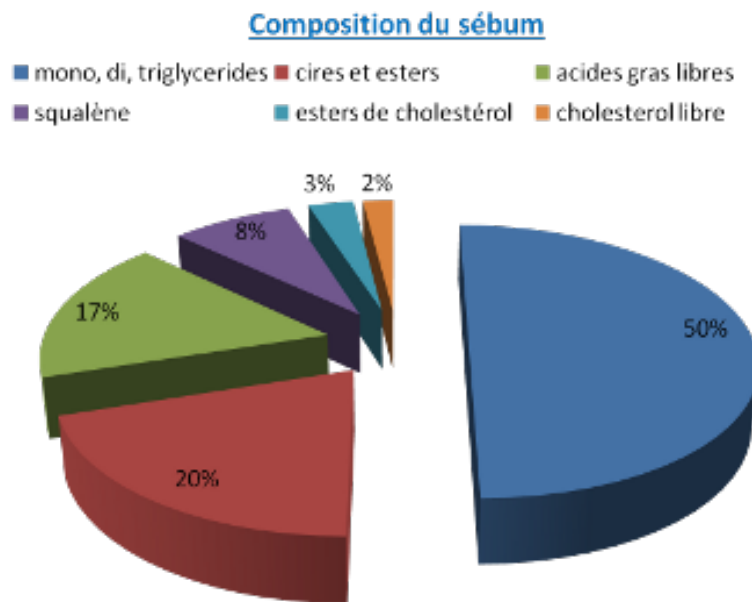


Figure 8 : Composition du sébum (*fea-sas*)

# Chapitre II : Le microbiome

L'Homme n'héberge pas un seul mais plusieurs microbiomes. Les micro-organismes seront différents selon le lieu où ils se développent. D'après de récentes études, comme celle menée au Centre international de recherche en infectiologie par des biologistes du CNRS, de l'INSERM, de l'Université Claude Bernard Lyon 1 et de l'ENS Lyon, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Lille et du NIH (Etats-Unis), des déséquilibres de la flore intestinale seraient en lien avec diverses maladies cutanées.

Un microbiote désigne un ensemble de micro-organismes commensaux, symbiotiques et pathogéniques qui résident sur ou dans de nombreux tissus et fluides, incluant la peau, les glandes mammaires, le placenta, le fluide séminal, l'utérus, les follicules ovariens, les bronches, la salive... Autrefois, chaque ensemble était appelé la « flore microbienne ». Grâce au développement de nouvelles techniques, notamment l'utilisation de méthodes moléculaires consistant à analyser la séquence d'ADN d'un gène particulier (gène de l'ARN ribosomique 16S), présent chez tous les organismes, il est possible d'évaluer l'étendue de la diversité. Ce gène présente, d'une espèce à l'autre, de petites variations qui sont caractéristiques de chaque espèce. Le microbiome se définit comme l'ensemble des gènes que possèdent les microbes d'un environnement donné. Les termes de microbiote et de microbiome sont généralement considérés comme synonymes, et le plus souvent le terme de microbiome recouvre les définitions de microbiote et de microbiome.

## A/ Le microbiome intestinal

Le microbiome intestinal est composé d'un ensemble de micro-organismes qui se trouvent au niveau du tractus digestif. C'est le plus grand réservoir de microbiotes de l'organisme humain, il contient plus de 100 000 milliards de micro-organismes (4) , à tel point qu'il est comparable à un organe.

## A.1 La flore intestinale

Les techniques de biologie moléculaire ont permis de décrire la structure du microbiome intestinal (5). Les bactéries et les cellules intestinales vont échanger et entrer en compétition. C'est le mutualisme c'est-à-dire que les 2 organismes vont chacun tirer avantage de leur association. Le tractus digestif peut être considéré comme un véritable écosystème. Il est composé en majorité par des bactéries anaérobies, 95% du microbiote est représenté par 5 phyla bactériens (6) :

- Les Firmicutes (*Clostridium*, *Lactobacillus*...)
- Les Bacteroidetes (*Bacteroides*, *Prevotella*...)
- Les Actinobacteria (*Collinsella*, *Bifidobacterium*...)
- Les Proteobacteria (*Escherichia*...)
- Les Verrucomicrobia (*Akkermansia*)

Les Archaea et Fungi (*Candida*, *Aspergillus*...) sont également présents mais en quantité plus faible.

Cette composition semble relativement stable chez l'adulte mais il existe une grande variabilité inter-individuelle dans la composition du microbiome intestinal.

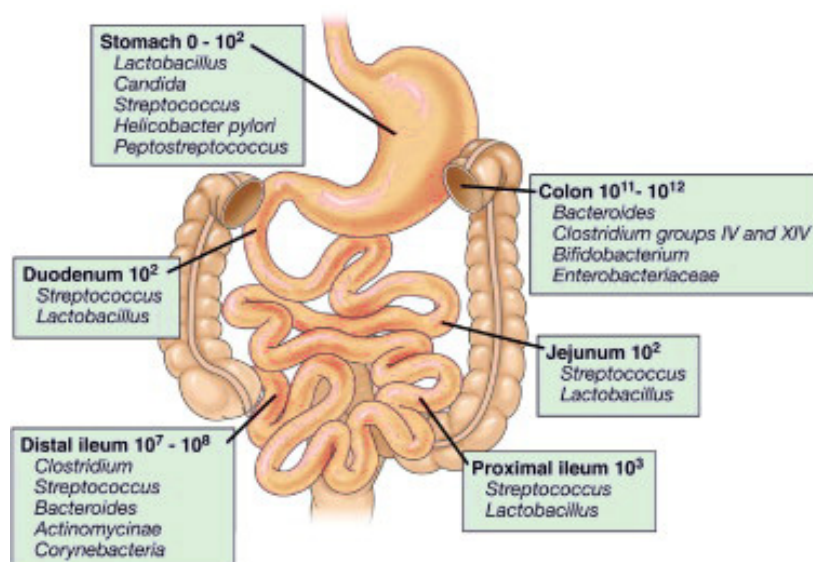


Figure 9: Composition du microbiome intestinal selon la localisation (wikipedia)

## A.2 Le développement et l'évolution du microbiome intestinal

On construit notre microbiome intestinal dès la naissance, où notre corps est à ce moment sans la moindre bactérie. La colonisation débute dès la sortie du ventre de la mère et le contact avec l'environnement. C'est là que la « primo-colonisation » composée de bactéries de la famille des Lactobacilles et des Entérobactéries ainsi que des Bifidobactéries va envahir le tractus digestif du nouveau-né. Ces bactéries vont être majoritaires en début de vie puis diminuent à l'âge de 2-3 ans (4) . Le mode d'accouchement influe sur le développement du microbiome intestinal de la même façon que le microbiome cutané. Par la suite l'alimentation, l'entourage et les contacts avec l'environnement vont façonner le microbiome de l'individu. Cependant, de nos jours une trop grande utilisation d'antibiotiques et un mode de vie trop « aseptisé » pourraient retarder la mise en place du mutualisme entre les micro-organismes et les cellules intestinales de l'hôte et donc perturber l'écosystème intestinal. Le déséquilibre du microbiome intestinal désigné dysbiose pourrait engendrer certaines pathologies.

## A.3 Le rôle du microbiome intestinal

Les différentes fonctions du microbiome intestinal ne sont pas encore toutes identifiées mais on en distingue certaines :

- Fonction Digestive : les aliments sont pour la plupart dégradés par les enzymes types lipases, amylases...etc. Mais certains des matériaux que nous mangeons ne sont pas digestibles, c'est là que vont intervenir les bactéries.
- Fonction immunitaire : nos cellules et les micro-organismes qui nous composent vont s'associer pour nous protéger.
- Fonction physiologique : modification des composants du tractus digestifs (muqueuse, villosités...), développement cérébral.

## B/ Le microbiome cutané

La peau, cet organe primordial de l'être humain, est néanmoins un milieu propice au développement de micro-organismes. Ces microorganismes sont la plupart généralement inoffensifs, et d'une certaine manière indispensables à l'être humain. Cependant, certains peuvent s'avérer pathogènes.

C'est en 2007, aux Etats Unis que le National Institutes of Health (NIH) a mené un projet nommé Human Microbiome Project (Le projet Microbiote Humain) (7). Il fut lancé en 2008, dura 5 ans avec un budget de 115 millions de dollars. Il avait pour objectif de séquencer et donc de connaître les composants du microbiome humain, de découvrir la relation entre les maladies et les changements du microbiote humain. Celui-ci est composé de bactéries, d'acariens, de champignons, d'archaeas et de virus (8) qui forment un écosystème complexe évoluant de la naissance à la mort selon différents facteurs. Mais que font ces micro-organismes sur notre corps ? Que sont-ils ? Comment évoluent-ils ? Et comment tirer profit de leur présence ?

### B.1 La flore cutanée

Les micro-organismes qui forment le microbiome cutané sont principalement présents à la surface de la peau (majoritairement au niveau du *stratum corneum*), sur la partie supérieure des follicules pileux et des conduits des glandes sébacées (9). Cette flore cutanée se divise en flore résidente et flore transitoire.

#### *B.1.1 La flore cutanée résidente*

La flore cutanée résidente est aussi appelée flore commensale, c'est-à-dire vivant aux dépens de leur hôte sans leur causer de dommage (1). Elle est composée de différents types de micro-organismes qui vivent en équilibre entre les conditions locales et leur propre métabolisme (2). Leur nombre et leur composition sont stables dans le temps. Les micro-organismes les plus fréquents sont des bactéries Gram positif de genre : *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionobacterium* (Tableau 1 pour plus de détails de chaque catégorie)

Tableau 1 : Les différentes bactéries composant la flore cutanée résidente

Source : aly-abbare « Ecologie microbienne de la peau » Publications C.CLIN SUD-EST : T.Carrelet, F.Pospisil

Genre Staphylococcus		Genre Corynebacterium		Genre Propionobacterium	
Espèce	Localisation	Espèce	Localisation	Espèce	Localisation
<i>S.epidermidis</i> +++	Partout mais surtout face, narines, creux axillaires	<i>C.lipophiles</i>	Surtout au niveau des narines, espaces interdigitaux, périnée	<i>Cutibacterium acnes</i> (anciennement nommé <i>P.acnes</i> )	Apparaît à la puberté sur les zones riches en AG type face, cuir chevelu. Au niveau des muqueuses
<i>S. hameolyticus</i>	Zones humides				
<i>S.hominis</i>	Creux axillaires, plis inguinaux, périnée	<i>C.jejikeium</i>	Surtout au niveau des mains, beaucoup retrouvé à l'hôpital	<i>P.granulosum</i>	
<i>S.aureus</i>	Surtout au niveau des narines, creux axillaires et plis inguinaux				
<i>S. hameolyticus</i> <i>S.hominis</i> <i>S.simulans</i>	Principalement au niveau des mains	<i>C.urealyticum</i>	Surtout au niveau des mains et espaces interdigitaux	<i>P.avidum</i>	

On y trouve aussi d'autres micro-organismes, tels que :

- Des champignons sous forme mycélienne de genre *Malassezia* (apparaît à la puberté),
- Des bacilles à Gram négatif de genre *Acinetobacter*, sont moins présents que les souches Gram positif car ils sont moins résistants.
- Des acariens *Demodex folliculorum* et *Demodex brevis*.
- Des virus de type papillomavirus.

La flore résidente peut être modifiée par l'environnement, la pollution, mais également selon l'hygiène mais revient à son état normal rapidement.

### *B.1.2 La flore cutanée transitoire*

Cette flore est composée de micro-organismes qui ne sont pas adaptés aux conditions de vie du corps humain, ils vont donc pour la plupart être présents pour un court moment, des heures voire quelques jours. Cette flore est dite saprophyte, c'est-à-dire que les micro-organismes vont se nourrir de matières organiques en décomposition venant de l'environnement (1). La plupart de ces micro-organismes sont inoffensifs, mais certains vont pouvoir engendrer des maladies chez l'homme. Heureusement leur développement est bloqué grâce à la flore résidente qui joue un rôle de défenseur. D'où viennent ces micro-organismes ? Ils peuvent venir de l'environnement, d'un matériel contaminé, du milieu digestif ou encore du milieu ORL.

Le tableau 2 détaille les composants de la flore transitoire.

Tableau 2 : Les différents micro-organismes composant la flore cutanée transitoire

Source : aly-abbare « Ecologie microbienne de la peau » Publications C.CLIN SUD-EST : T.Carrelet, F.Pospisil

Bactéries		Levures
Bacille Gram +	Bacille Gram -	<i>Candida Albicans</i> <i>Candida parapsilopsis</i>
<i>S.aureus</i> <i>Streptocoques</i> <i>Bacillus</i> <i>Neisseria</i>	<i>Pseudomonas</i>	

La flore transitoire peut devenir pathogène pour l'être humain. Par exemple, la flore transitoire peut être concernée par le « staphylocoque doré » (*S.aureus*), qui est la souche la plus fréquemment rencontrée en pathologie humaine (10). En effet elle est responsable de la majorité des infections nosocomiales (à l'hôpital).

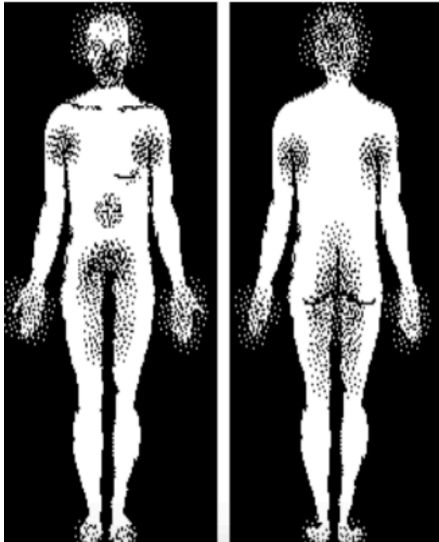
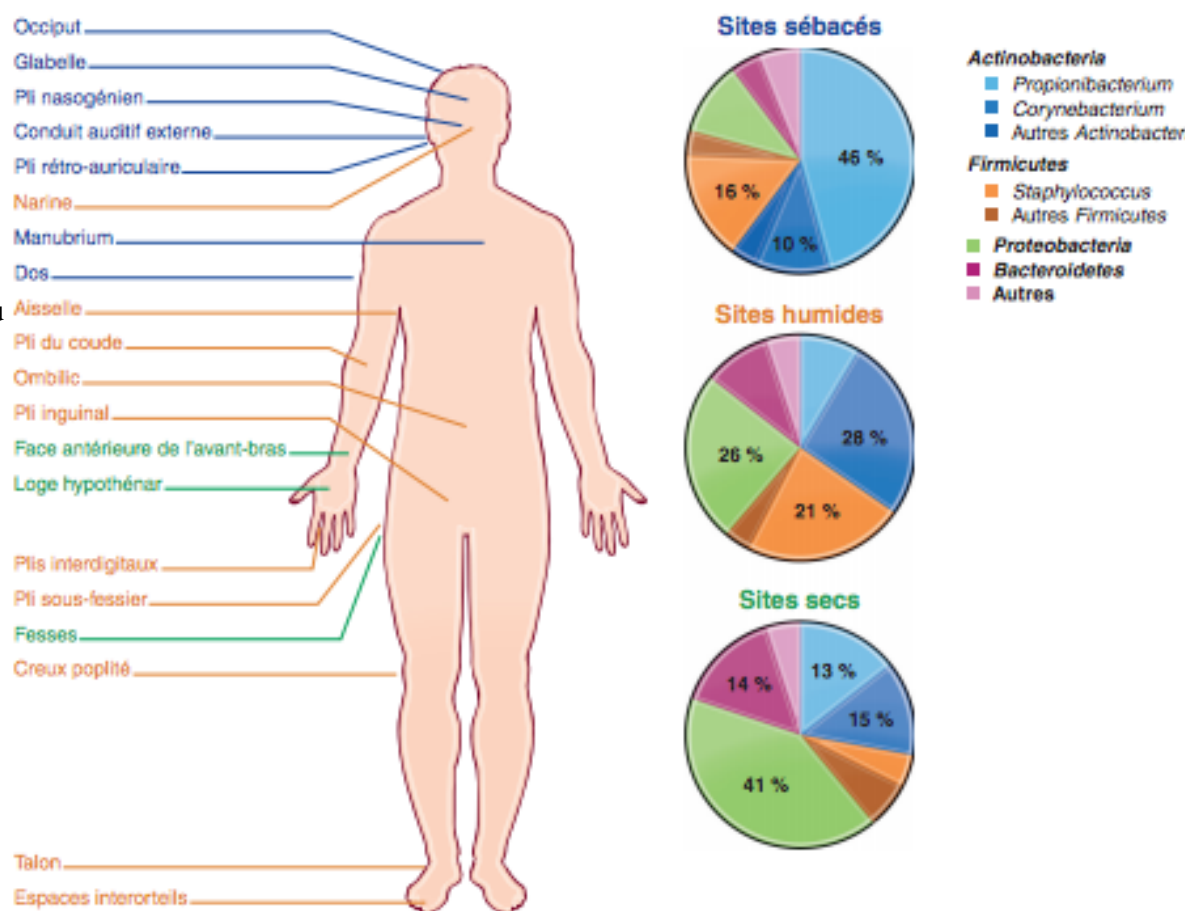


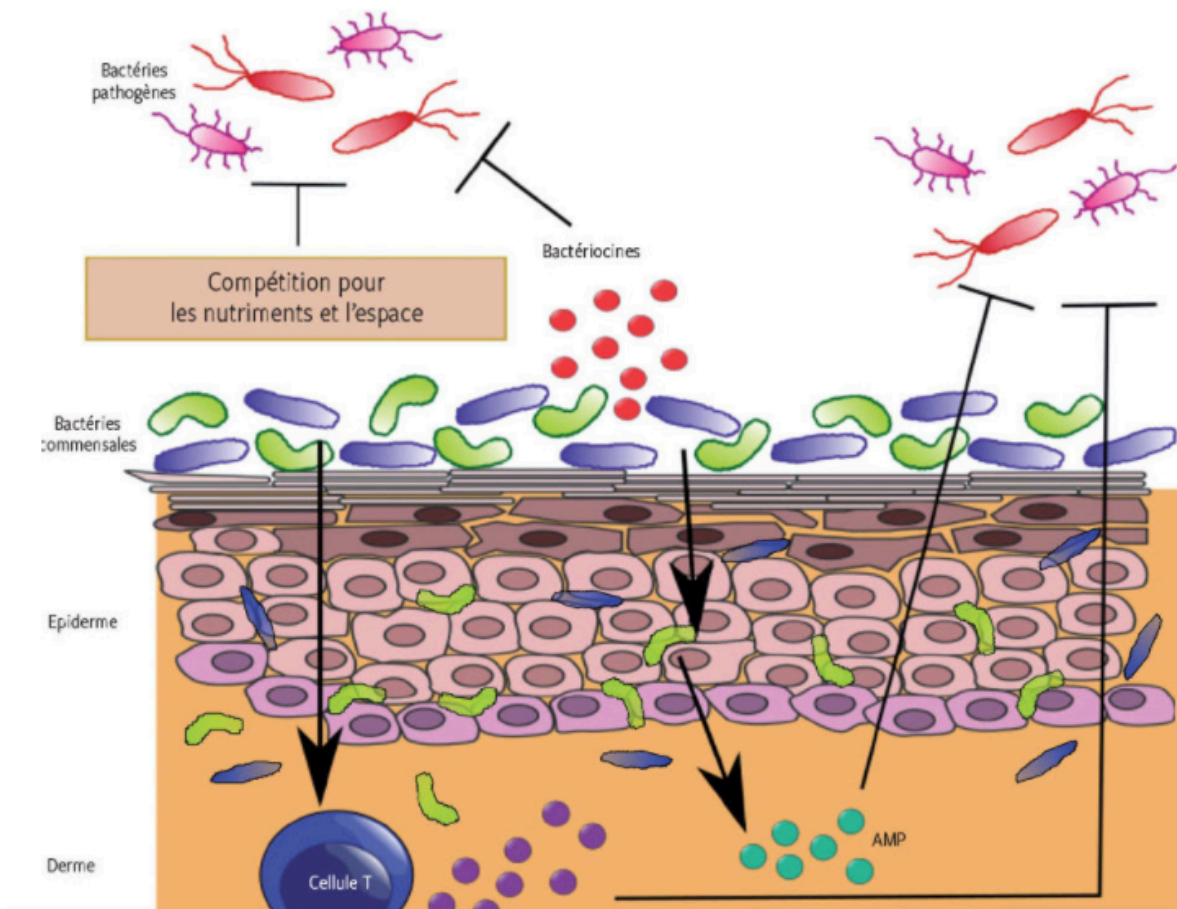
Figure 10 : Zones du corps les plus peuplées en microorganismes



## B.2 Le rôle du microbiome cutané

Les dernières études en microbiologie ont modifié la pensée des scientifiques. Ils se sont rendu compte que l'interaction hôte-micro-organismes était finalement bénéfique pour les deux, c'est le « concept de mutualisme » (11). Ces micro-organismes commensaux ne sont pas pathogènes si les conditions normales sont respectées (pH, système immunitaire fonctionnel, barrière fonctionnelle...). L'hôte va donc profiter du commensalisme pour se protéger, et ce de plusieurs façons (11):

- Ces micro-organismes commensaux vont engendrer un phénomène que l'on dit de saturation (1) c'est-à-dire qu'ils vont rentrer en compétition pour les nutriments et pour l'espace disponible. Et donc les micro-organismes pathogènes ne pourront pas s'installer ni se développer.
- Ils peuvent produire aussi des métabolites toxiques, des bactériocines (11) qui vont permettre d'inhiber l'évolution des micro-organismes pathogènes.
- Le microbiome cutané va permettre un maintien du système immunitaire, indirectement il va améliorer la production d'anticorps, stimuler la phagocytose et augmenter la synthèse d'interférons, de cytokines (1), mais aussi d'interleukines IL-17 par les lymphocytes T et de peptides antimicrobiens (AMP) par les kératinocytes (11) (fig.12)). Ces différents facteurs vont permettre de favoriser et de mettre en place le rôle de défenseur de notre peau.



**Figure 12 :** Schéma représentant le rôle du microbiome cutané en cas d'attaque de bactéries pathogènes (*Rev Med Suisse 2016; volume 12.660-664*)

### B.3 L'évolution du microbiome cutané

Une quantité importante de micro-organismes colonise notre peau et chaque colonie possède son propre développement.

Néanmoins, l'évolution et le développement de ces micro-organismes dépendent de plusieurs facteurs.

#### *B.3.1 L'évolution en fonction du temps*

La naissance est une période très importante dans la constitution du microbiome cutané. L'enfant passe d'un environnement utérin aqueux stérile, avec une peau fœtale stérile, à un environnement gazeux et une forte colonisation microbienne. Cette colonisation va dépendre en premier lieu du mode d'accouchement (8). En effet par voie génitale, l'enfant aura un microbiote semblable à celui du vagin de la mère (*Lactobacillus*, *Prevotella*), alors que par

césarienne l'enfant hébergera un microbiote semblable à celui de la peau de la mère (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionobacterium*) (1). Toutefois, seulement un mois après la naissance, ces différences ne sont plus visibles, le microbiome de l'enfant s'est adapté et va poursuivre son évolution.

La période qui s'en suit est complexe, la peau du nourrisson subit de nombreux changements, le pH diminue, ainsi que la sécrétion des glandes sébacées, tandis que la teneur en eau de la peau augmente. La modification de l'environnement cutané s'accompagne en conséquence de la transformation de la colonisation des micro-organismes. Celle-ci repose principalement sur des micro-organismes du genre *Staphylococcus* et *Streptococcus* (*Firmicutes* représente 40% du microbiome cutané) puis viennent les *Corynebacterium* et *Propionobacterium* (*Actinobacteria*) et pour finir les *Proteobacteria* et *Bacteroidetes*, sans oublier les champignons de genre *Malassezia* qui sont présents dès le premier jour de vie (1). Le développement du microbiome chez le nourrisson jusqu'à un an va dépendre beaucoup de sa localisation, c'est pourquoi on le qualifie de très instable. Il deviendra plus uniforme avec le temps jusqu'à l'âge adulte. La deuxième période clef intervient à l'adolescence, quand apparaît une production excessive de sébum qui va modifier le développement des micro-organismes.

Pour finir nous arrivons à l'âge adulte, où l'environnement et le microbiome sont bien installés. En résumé, la période post natale est très importante dans le développement futur de notre flore cutanée et peut engendrer une instabilité continue dans le temps qui pourrait déjouer le rôle de défenseur contre les agents exogènes de notre peau. (1)

### *B.3.2 L'évolution en fonction de différents paramètres :*

La composition du microbiome cutané est influencée par une série de paramètres au rôle déterminant.

#### *B.3.2.1 Le système immunitaire*

C'est l'un des premiers paramètres intervenant dans la sélection des micro-organismes. En effet, les composants de la peau tels les kératinocytes peuvent sécréter des peptides antimicrobiens qui vont inhiber le développement de certains germes (*S.aureus*, *Candida albicans* et les dermatophytes) (1). La sueur aussi contient des protéines inhibitrices qui hydrolysent les parois des cellules à Gram + et interviennent ainsi sur la composition. La performance du système immunitaire propre à chaque individu permet de sélectionner les germes qui se développent et composeront son microbiome cutané.

#### *B.3.2.2 L'environnement et le mode de vie*

Concernant l'environnement, « l'hypothèse de la biodiversité » (par von Hertzen et al. 2011) suppose que la réduction des contacts de l'Homme avec l'environnement naturel, les forêts, les arbres influence la composition de notre flore cutanée et ses propriétés immuno-modulatrices. Si cette hypothèse est vraie, la localisation géographique aurait elle-même un impact dans la composition du microbiome cutané. Le problème étant que la population vit actuellement de plus en plus en milieu urbain.

Le mode de vie de la personne, c'est-à-dire son travail, ses activités, ses interactions avec d'autres personnes modifieraient aussi la nature du microbiome.

#### *B.3.2.3 L'hygiène et l'utilisation de produits cosmétiques*

Dans notre société, l'hygiène est considérée comme primordiale pour la santé, mais une propreté excessive serait en revanche néfaste puisqu'en effet elle réduirait les défenses immunitaires en changeant notablement la composition de notre microbiome avec pour conséquence une augmentation des risques de développer certaines pathologies (12). A la suite de trop nombreux lavages, il est admis que les éléments naturels de notre peau (protéines, sébum...) sont potentiellement endommagés, et donc le rôle de défense de la peau est

compromis. L'utilisation abusive d'un savon à pH élevé, peut provoquer une induction du développement de *S.epidermidis* (13). Il faut maintenir une certaine acidité pour éviter que la flore cutanée ne soit colonisée par des bactéries pathogènes (*S.aureus* se développe à un pH basique).

Le choix des vêtements peut aussi modifier notre microbiome. Un jean trop serré peut perturber notre barrière cutanée, un pull trop chaud qui nous ferait transpirer aussi.

# Chapitre III : Les produits cosmétiques

## A/ Définition

Un produit cosmétique est une substance ou une préparation destinées à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaires, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou les dents et les muqueuses buccales, en vue d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles (14).

Il existe différentes catégories de produits cosmétiques :

- Les produits d'hygiène : démaquillant, dentifrice, déodorant, gel douche, savon, shampoing
- Les produits de soin du visage : crème hydratante, eau florale, gommage, masque de beauté, baume pour les lèvres...
- Les produits capillaires : après-shampoing, défrisant, gel, huile...
- Les produits de maquillage : autobronzant, fond de teint, mascara, poudre, gloss...
- Les parfums : eau de toilette, eau de parfum...
- Les produits solaires : crème, huile...
- Les produits pour le rasage et les produits dépilatoires : après-rasage, mousse à raser...
- Les préparations pour bains et douches : bain moussant, huile de bain...
- Les produits de soin du corps : huile, lait, gommage, crème pour les mains...

## B/ Catégories

L'ensemble des produits cosmétiques est lui-même catégorisé en différents états physicochimiques :

- Les formes anhydres
- Les formes aqueuses
- Les dispersions

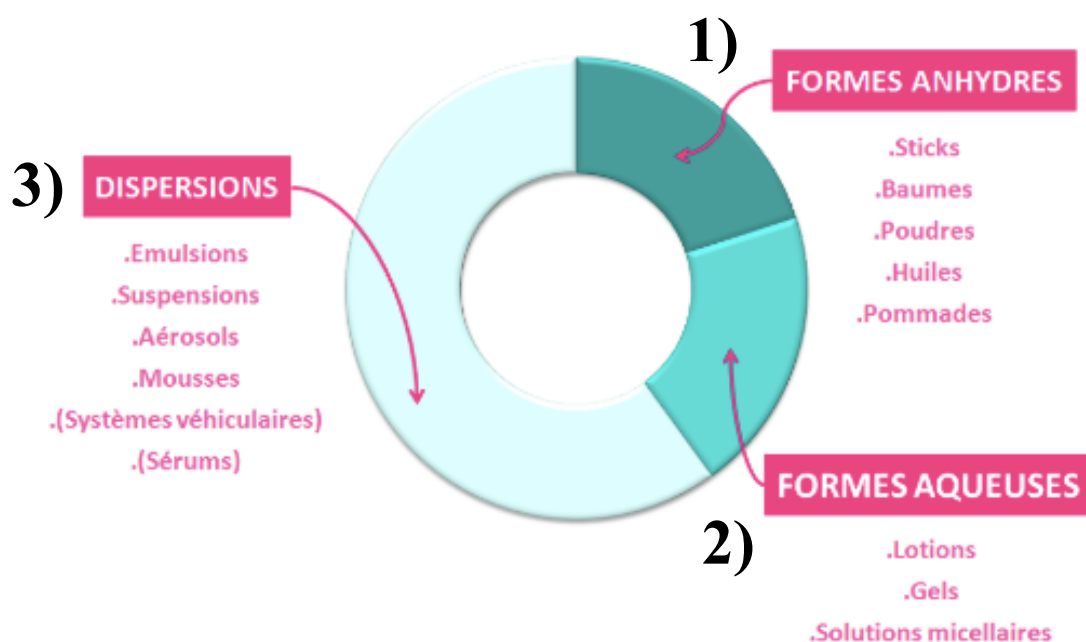


Figure 13: Les différentes formes galéniques utilisées en cosmétologie (*cosmeticofficine*)

### B.1 Les formes anhydres

Comme leur nom l'indique, elles sont dépourvues de phase aqueuse et sont de ce fait des produits très stables et moins propices au développement des micro-organismes. On retrouve dans ce groupe les produits cosmétiques suivants :

- Sticks : composés de cires et d'huiles hydrogénées qui vont leur permettre d'être durs et brillants. On y ajoute des substances grasses liquides pour leur conférer un côté glissant au contact des lèvres.

- Baumes : composés de cires et d'huiles surgraissantes aux fonctions hydratantes mais aussi de beurres (type karité), ils présentent une texture très grasse et consistante. Utilisés sur les lèvres, le contour des yeux ou sur d'autres zones de la peau, ils favorisent la régénération du film hydrolipidique de l'épiderme grâce à l'apport de lipides en profondeur.
- Poudres : elles résultent du fractionnement d'un solide en particules. Il s'agit le plus souvent d'un mélange de plusieurs poudres, qui offrent un aspect homogène. Elles peuvent être libres ou rendues compactes par l'addition de liants.
- Huiles : une ou plusieurs huiles miscibles sont utilisées formant une phase homogène liquide, 100% huileuse/lipidique, sans eau, intéressante pour hydrater, faire briller, parfumer ou encore protéger du soleil.
- Pommades hydrophobes : préparations semi-solides d'application dermatopharmaceutique, définies comme étant composées d'une base monophasique dans laquelle sont dispersées des substances liquides ou solides. Elles vont libérer leurs principes actifs dans le but de soigner ou de protéger la peau.

## B.2 Les formes aqueuses

Elles réunissent les formes contenant plusieurs espèces chimiques, dont l'une ultra majoritaire, l'eau.

- Lotions : solutions aqueuses ou hydro-alcooliques monophasiques. Elles sont composées de constituants liquides aqueux et alcooliques miscibles entre eux. Les conservateurs s'avèrent indispensables s'il s'agit d'une lotion non hydro-alcoolique. Les lotions sont destinées à effectuer le nettoyage de la peau. L'eau, majoritaire dans la formulation, s'évapore rapidement après l'application, ne laissant aucune trace et procurant un effet rafraîchissant.

- Hydrogels : à base d'au moins 2 constituants, ils correspondent à une dispersion de macromolécules ou de cristaux liquides dans un solvant aqueux. Ils incorporent des agents conservateurs. Il est possible d'y disperser des substances grasses pour former un film gras à la surface de la peau et réduire la perte insensible en eau de la peau.
- Solutions micellaires : dispersions de micelles dans un solvant souvent aqueux. Les micelles sont des structures supramoléculaires organisées qui se comportent comme une phase interne huileuse au sein de laquelle vont pouvoir se fixer les résidus qui souillent la surface de la peau. Elles ont donc pour principal effet le nettoyage de la peau.

### B.3 Les dispersions

Les dispersions sont toujours préparées à partir de 2 phases : une phase dispersante, externe, continue et une phase dispersée, interne, discontinue, fragmentée non miscible à la première. Ce système multiphasique est stabilisé par des tensioactifs et/ou des polymères.

- Emulsions : elles résultent de la dispersion homogène de 2 phases liquides non miscibles, une phase hydrophile comprenant l'eau et les substances hydrosolubles ou hydromiscibles, l'autre lipophile contenant un ou plusieurs corps gras et les substances liposolubles.

Des agents émulsionnants sont souvent ajoutés à fin d'abaisser la tension interfaciale d'une amplitude suffisante pour diviser la phase interne en fines gouttelettes et maintenir ensuite une certaine stabilité.

Dans la formulation des émulsions, on incorpore également des agents épaississants ou viscosants pour renforcer la stabilité cinétique.

Les émulsions simples peuvent être de deux types soit L/H c'est à dire phase lipophile dispersée dans la phase hydrophile soit H/L, les phases étant inversées.

Il existe aussi des émulsions multiples de type L/H/L ou H/L/H.

L'émulsion représente la forme galénique la plus utilisée en cosmétologie.

- Suspensions : elles sont obtenues par la dispersion homogène de particules solides très fines (phase dispersée interne), au sein d'un liquide (phase dispersante) dans lequel elles

ne sont pas solubles. L'ajout de tensioactifs contribue également à maintenir la stabilité requise.

- Aérosols : ils sont générés par la dispersion d'un liquide ou d'un solide sous forme de fines particules, au sein d'un gaz. On trouve un gaz comprimé ou liquéfié appelé propulseur, un solvant pouvant être une poudre, une solution, une émulsion ou suspension, dans lequel sont insérés les actifs. Le tout contenu dans un récipient.
- Mousses : constituées d'un gaz propulseur comprimé ou liquéfié, d'une grande quantité d'un liquide sous forme d'émulsion ou de solution contenant un émulsifiant et un stabilisateur de mousse.

## C/ Composition

Les produits cosmétiques, quelles que soient leurs formes, sont généralement structurés de la même façon :

- Les ingrédients technologiques forment la base excipientaire. En majorité dans le produit, ils lui donnent sa consistance et sa fonction, permettent son efficacité et vont servir de support aux autres ingrédients. En outre, la base sert de véhicule chargé de transporter les actifs dans le tissu cutané tout en modulant leur degré de pénétration.
- Les ingrédients actifs sont considérés comme les substances apportant un effet bénéfique particulier à la peau, présents en plus faible quantité dans le produit mais qui lui assurent un gain d'efficacité et de spécificité.
- Les ingrédients sensoriels regroupent les colorants, les agents de texture et les parfums. Ils finalisent la formule et sont indispensables à la qualité cosmétique apte à satisfaire les attentes des consommateurs.
- Les additifs garantissent la stabilité microbienne et physico-chimique requise, avant tout pour la sécurité des consommateurs mais aussi pour la qualité esthétique du produit. En

font partie les conservateurs, agents antimicrobiens et antioxydants, les agents chélateurs, les substances pour ajuster le pH.

## D/ Réglementation européenne

Un produit cosmétique doit répondre à une réglementation spécifique. Il suit des obligations à respecter avant et après la mise sur le marché.

Les produits cosmétiques sont réglementés par (15) :

- Le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30/11/09 (applicable dans tous les pays membres de l'Union Européenne)
- Le code de la santé publique (CSP)

Les produits cosmétiques n'ont pas besoin d'une autorisation préalable de mise sur le marché à proprement parler, telle que celle exigée pour les médicaments. Mais il n'en reste pas moins que de nombreuses obligations jalonnent la vie d'un produit cosmétique depuis sa conception jusqu'à sa distribution auprès des consommateurs, afin de veiller à la sécurité et la protection des personnes et leur bonne information.

### D.1 La Personne Responsable

La réglementation impose la désignation par la société qui commercialise le produit d'une Personne Responsable (PR), physique ou morale. La Personne Responsable peut être le fabricant, l'importateur, le distributeur ou encore une personne établie dans la Communauté mais en tant que tierce personne.

- Le fabricant est toute personne physique ou morale qui fabrique ou fait concevoir ou fabriquer un produit cosmétique et commercialise ce produit sous son nom ou sa marque
- L'importateur est toute personne physique ou morale établie dans la Communauté qui met sur le marché communautaire un produit cosmétique provenant d'un pays tiers
- Le distributeur est toute personne physique ou morale faisant partie de la chaîne d'approvisionnement autre que le fabricant ou l'importateur, qui met un produit cosmétique à disposition sur le marché communautaire

Toute la réglementation du produit cosmétique est adossée à la Personne Responsable qui joue un rôle central lors de la commercialisation et de la démonstration de la sécurité du produit cosmétique. En effet, elle a entre autres pour obligation de garantir la conformité du produit cosmétique en appliquant les mesures législatives concernant ces différents points clés :

- La sécurité du produit
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
- Le dossier d'information du produit (DIP)
- L'échantillonnage et l'analyse des produits cosmétiques
- La notification à la Commission européenne
- Les substances listées dans les annexes du règlement
- Les substances classées comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction
- Les nanomatériaux
- Les substances interdites
- L'expérimentation animale
- Les allégations
- L'accès du public concernant certaines informations
- La communication des effets indésirables
- L'information sur les substances « en cas de doutes sérieux » sur leur sécurité

La Personne Responsable est le premier interlocuteur des autorités compétentes et procède notamment à la bonne remontée des informations dans la mise en place du système de cosmétovigilance. Elle veille à ce que tous les points de la réglementation soient scrupuleusement appliqués en termes de composition, de procédé de fabrication, de données physico-chimiques et toxicologiques sur le produit, d'étiquetage... (voir paragraphes suivants). En cas de non-respect de la réglementation, c'est la Personne Responsable qui en assume les conséquences,

## D.2 La composition du produit cosmétique

Le produit cosmétique ne doit contenir que des ingrédients dont le profil de toxicité est acceptable pour la sécurité des consommateurs sur la bases de données scientifiquement bien établies. Certaines catégories d'ingrédients sont soumises à une réglementation plus spécifique qui est précisée dans les annexes II, III, IV, V et VI du Règlement cosmétique 1223/2009. L'annexe II liste les ingrédients totalement interdits dans les produits cosmétiques. L'annexe III fournit ceux qui sont utilisables mais uniquement dans les conditions indiquées (ingrédients soumis à restrictions) et ensuite les annexes IV, V et VI donnent les seuls ingrédients autorisés respectivement comme colorants, conservateurs et filtres solaires.

Ces annexes sont régulièrement mises à jour, c'est pourquoi la Personne Responsable doit vérifier, plusieurs fois par an (tous les 3 mois en moyenne), que la composition du produit chimique est toujours en accord avec les nouveaux termes de sécurité.

## D.3 Le Dossier d'Information Produit (DIP)

Le DIP est un dossier réglementaire qui représente un élément clef, indispensable en vue de la commercialisation d'un produit cosmétique et de son contrôle par les autorités compétentes. Il rassemble toutes les informations relatives au produit cosmétique. Il doit être conservé pendant 10 ans à partir de la date à laquelle le dernier lot du produit cosmétique a été mis sur le marché et est mis à disposition aux autorités compétentes à l'adresse indiquée sur l'étiquetage. Il est rédigé dans une langue facilement compréhensible par les autorités compétentes de l'Etat membre ou il est archivé, sous format électronique ou autre.

Le DIP contient des informations regroupées en 5 parties :

1) La description du produit

Elle permet d'établir le lien entre le produit et le DIP, en incluant le nom exact du produit, les noms de code, les formules.

2) Le rapport sur la sécurité du produit

Il est établi conformément à l'annexe I du Règlement Cosmétique. Divisé en 2 parties, la première contient les informations sur la sécurité du produit cosmétique et la seconde contient l'évaluation à proprement parler de la sécurité du produit cosmétique avec la conclusion de l'évaluation et le raisonnement scientifique inhérents.

3) Les modes de fabrication selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les méthodes de fabrication du produit sont décrites, auxquelles est jointe une déclaration de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Les Bonnes Pratiques de Fabrication s'inscrivent dans un système d'assurance qualité. Elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme, stockés et expédiés selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées. C'est la norme ISO 22176 qui régit les Bonnes Pratiques de Fabrication. La fabrication des produits cosmétiques doit être conforme à cette norme. Il est prévu des audits pour vérifier cette conformité.

4) Les preuves des effets revendiqués

Toutes les allégations, les effets escomptés doivent être justifiés par des tests, des recherches, la présence d'ingrédients dans le produit. Le tout est résumé dans cette partie du DIP.

5) Les données relatives aux expérimentations animales

Les données relatives aux expérimentations animales réalisées par le fabricant, ses agents ou fournisseurs doivent être signalées dans cette section. Elles sont obtenues lors du développement ou lors de l'évaluation de la sécurité du produit cosmétique ou de ses ingrédients, y compris pour satisfaire aux exigences législatives ou réglementaires de pays tiers.

## D.4 La fabrication

La fabrication d'un produit cosmétique est régie par le règlement cosmétique (CE) 1223/2009 qui impose que les produits cosmétiques soient fabriqués selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Celles-ci sont décrites dans le standard qualité de la norme ISO 22716 (16). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les Bonnes Pratiques de Fabrication, ou Good Manufacturing Practice en anglais pour les médicaments, comment « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

De façon plus synthétique c'est un ensemble de règles à respecter pour la production, le contrôle, le stockage et l'expédition des produits. Tous les acteurs ayant un rôle clé dans ces 4 étapes, fabricants, distributeurs, importateurs, exportateurs vont s'engager à assurer une conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication.



Les BPF répondent à différents objectifs :

- La conformité aux réglementations européennes ;
- Garantir l'accès au marché européen ;
- Limiter les risques de contamination ;
- Renforcer la sécurité.

En définitive, une certification à la norme ISO 22716 est nécessaire et obligatoire pour la mise sur le marché d'un produit cosmétique, or il n'existe pas d'organisme certificateur pour cette norme. Cette certification se fera grâce à un audit interne, ou à l'aide d'un prestataire. L'attestation de cette norme est à rattacher au Dossier d'Information du Produit.

## D.5 L'étiquetage

Les étiquettes des produits cosmétiques sont tenues de mentionner les informations suivantes pour être en conformité au Règlement Européen :

1. Nom et adresse du fabricant ou de la Personne Responsable de la mise sur le marché
2. Pays d'origine (si fabrication hors U.E) : ajouté la mention « made in » si hors Union Européenne
3. Contenu nominal : en masse (g) ou en volume (ml)
4. Date de Durabilité Minimale (DDM) ou Période après ouverture (PAO) : si la DDM est inférieure ou égale à 30 mois, il faut utiliser le symbole  ou la mention « à utiliser avant fin... » ainsi que la date. Si la DDM est supérieure à 30 mois il faudra indiquer la PAO en utilisant le symbole  accompagné du nombre de mois ou d'années.
5. Précautions particulières d'emploi
6. Numéro de lot
7. Liste des ingrédients sous leur désignation INCI (nomenclature internationale des ingrédients cosmétiques): inscription dans l'ordre décroissant de leur quantité massique, hormis ceux dont la concentration est inférieure à 1% (17).

Ces mentions doivent figurer sur le récipient, sur l'emballage ou sur une notice pour chaque produit, de manière lisible et indélébile, dans la langue officielle du pays où il est commercialisé.

## D.6 Notification à la Commission Européenne (CE)

L'une des étapes finales avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique est la notification via le portail CPNP (Cosmetics Products Notification Portal) à la Commission Européenne. Le CPNP est un portail de notification en ligne rendu obligatoire par le règlement cosmétique CE 1223/2009 depuis le 11 juillet 2013 (18).

La notification peut être faite par 2 différentes personnes, soit la Personne Responsable, soit le distributeur. Selon la personne les informations à fournir seront différentes.

La Personne Responsable transmet les informations suivantes :

- Catégorie du produit cosmétique et son/ses nom(s) commerciaux ;
- Nom et adresse de la Personne Responsable où le DIP est mis à disposition ;
- Pays d'origine si importation ;
- L'Etat membre concerné par la 1<sup>ère</sup> mise sur le marché ;
- Coordonnées de la personne physique à contacter en cas de besoin ;
- Présence de nanomatériaux ou pas ;
- Nom et numéro CAS (Chemical Abstracts Service) ou CE des substances classées comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) ;
- Formulation-cadre du produit cosmétique ;
- Etiquetage original et une photographie de l'emballage correspondant (au moment de la mise sur le marché).

Le distributeur notifie les informations suivantes :

- Catégorie du produit cosmétique, son nom dans l'Etat membre d'origine et son nom dans l'Etat membre où il est mis à disposition ;
- L'Etat membre dans lequel le produit est mis à disposition ;
- Ses nom et adresse ;
- Le nom et l'adresse de la Personne Responsable où le DIP est mis à disposition ;

Si une ou des informations changent, c'est la Personne Responsable qui doit fournir une mise à jour.

La notification est donc une étape importante et obligatoire de la mise sur le marché d'un produit cosmétique. Si la Personne Responsable ne respecte pas cette notification elle risque de l'emprisonnement et une amende.

# Chapitre IV : Les opportunités

Les progrès dans le développement des technologies de séquençage génétique et l'avènement de super calculateurs, ont permis des avancées spectaculaires dans la compréhension du microbiome et la cartographie des bactéries qui le composent. Le développement de l'activité scientifique autour du microbiome cutané ouvre des perspectives significatives pour l'industrie cosmétique et de la beauté.

## A/ Activité Scientifique

L'ampleur des recherches a connu une croissance exponentielle, notamment depuis le lancement du projet de recherche « Human Microbiome Project » aux Etats-Unis par l'Institut NIH (National Institutes of Health) doté d'un financement de 157 millions de dollars.

### A.1 Les publications scientifiques

Depuis l'an 2000, l'intérêt pour le microbiome ne cesse de croître, comme l'illustre tout particulièrement le nombre de publications sur cette thématique entre 2006 et 2016.

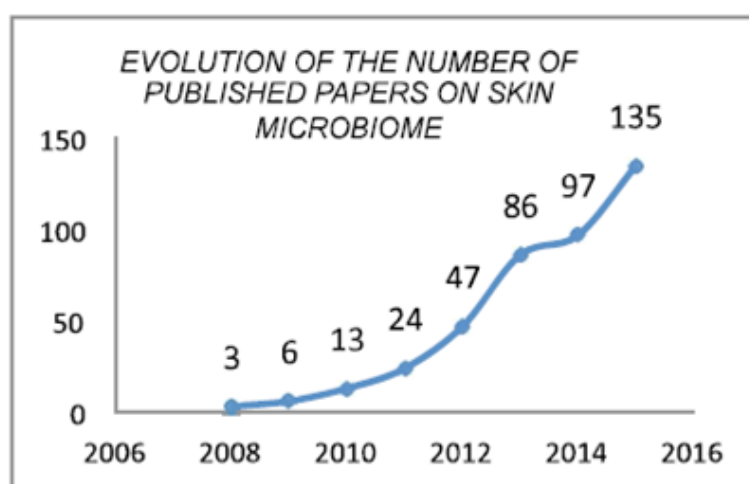


Figure 14 : Courbe représentant le nombre de publications portant sur le microbiome cutané

(Alcimed)

D'une manière plus générale, les publications scientifiques sur le microbiome, pas seulement cutané, ont également progressé de façon tout à fait spectaculaire, notamment entre 2012 et 2015.

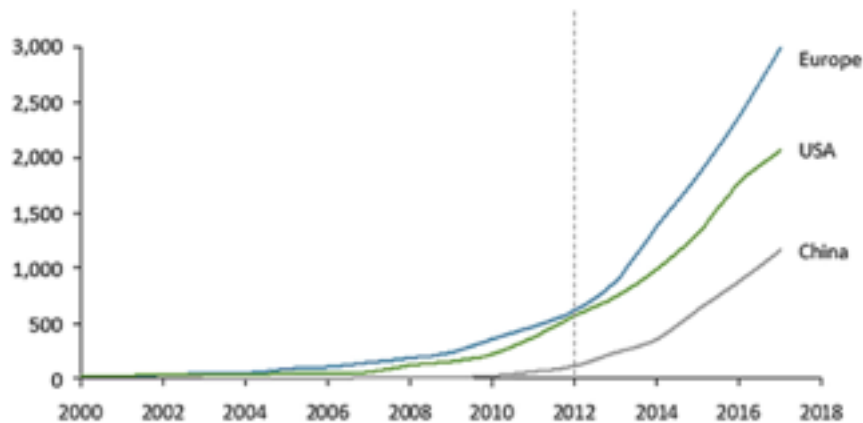


Figure 15 : Courbe représentant le nombre de publications sur le microbiome cutané

*Source : PubMed*

La grande majorité des recherches concerne le microbiome intestinal, environ 75%, puis viennent les microbiomes : oral, cutané et vaginal.

## A.2 Les brevets

Le nombre de brevets publiés caractérise par nature l'activité inventive d'un pays, d'une compagnie dans un domaine scientifique donné. L'objectif d'un brevet vise à favoriser les développements techniques et industriels en accordant des droits aux inventeurs qui divulguent leurs résultats à la communauté.

Pour être brevetable, une invention doit répondre à trois critères :

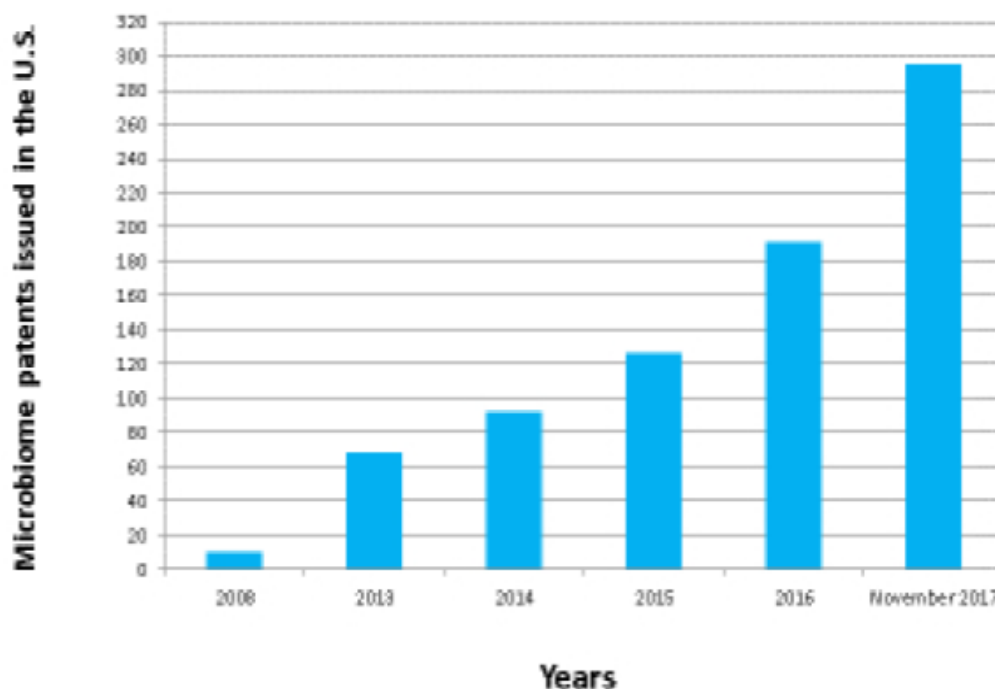
- L'invention doit être nouvelle, c'est-à-dire que rien d'identique n'a jamais été accessible à la connaissance du public, par quelque moyen que ce soit (écrit, oral, utilisation...),

où que ce soit, quand que ce soit. Elle ne doit pas non plus correspondre au contenu d'un brevet qui aurait été déposé mais non encore publié ;

- L'invention doit impliquer une activité inventive, c'est-à-dire qu'elle ne peut pas découler de manière évidente de l'état de la technique, pour un homme du métier ;
- L'invention doit être susceptible d'une application industrielle, c'est-à-dire qu'elle peut être utilisée ou fabriquée dans tout genre d'industrie, y compris l'agriculture (ce qui exclut les œuvres d'art ou d'artisanat, par exemple). Ce critère diffère en fonction des pays.

Une quatrième clause retient que la description complète de l'invention et de la manière de la reproduire doit être incluse dans le brevet, de manière que le contenu technique soit disponible lors de la publication de la demande, et qu'à l'expiration du brevet cette technologie soit effectivement disponible dans le domaine public.

L'activité de brevets reste soutenue, notamment aux Etats-Unis comme le démontre le graphe ci-dessous.



**Figure 16 :** Graphe représentant le nombre de brevets concernant le microbiome

*(Patent Alert, Gut Check : Microbiome Patent Update)*

## A.3 Les essais cliniques

Le nombre d'essais cliniques constitue également un moyen de mesurer l'activité scientifique autour d'une thématique. Le site gouvernemental : <https://clinicaltrials.gov> permet de recenser les études cliniques actives et passées. Environ 2100 études cliniques ont été enregistrées entre 2000 et 2017, 35% des études sont conduites en Europe, et 33% aux Etats-Unis. La Chine arrive en troisième place avec 5%. Cependant, le nombre semble sous-estimé, une consolidation des bases de données permet d'envisager un chiffre de l'ordre de 10%. La première étude a été initiée en Europe en 2000, puis aux Etats-Unis en 2006 et enfin en Chine en 2009.

Initialement, les axes thérapeutiques d'intérêt étaient liés aux pathologies gastrointestinales (syndrome de Bowel, maladie de Crohn) et aux maladies résultant d'un désordre métabolique (obésité, diabète). Celles-ci représentent respectivement 20% et 15% du nombre total des études cliniques conduites en Europe et aux Etats-Unis entre 2000 et 2017

Sur les dernières années, les applications potentielles du microbiome ont été étendues à d'autres axes thérapeutiques, dont les pathologies infectieuses (e.g. bactériophages), l'oncologie et le système nerveux central. Récemment un peu plus de 34 études cliniques ont été recensées en lien avec les pathologies cutanées.

## B/ Evolution du marché

Sur le plan financier, c'est un secteur qui évolue également très rapidement. Les acteurs principaux s'accordent à dire que le marché relatif au microbiome est toujours limité dans sa taille étant à un stade de développement précoce. Cependant, l'explosion et l'attractivité soudaine sur le plan scientifique sont les témoins d'un marché dynamique.

Les perspectives d'évolution du marché relatif au microbiome sont multiples :

- Le marché (tous les produits, toutes les indications) pourrait évoluer de 294 millions \$ en 2019 à 899.1 millions \$ en 2025 avec une croissance soutenue (CAGR de 21.1% entre 2022 et 2025). (19)

- Le marché devrait progresser sur la période 2019 à 2024 (CAGR de 22.6%), les principaux facteurs de croissance étant le vieillissement de la population et les pathologies liées au style de vie. Dans cette étude, le marché nord-américain domine le marché mondial du microbiome et notamment aux Etats-Unis. Cette position est notamment liée au niveau d'information des aspects bénéfiques des produits basés sur le microbiome et à des initiatives locales (e.g. NIH). (20)

D'une manière générale, des questions subsistent afin de préciser la taille du marché et de son évolution :

- Les limites du microbiome ne sont pas encore totalement définies, puisqu'en effet sous cette terminologie, se cachent plusieurs microbiomes, différents types de produits, plusieurs indications et différentes technologies.
- Généralement seuls les produits disposant d'une indication claire sont considérés, cependant la plupart des produits concernent l'industrie agroalimentaire ou l'industrie cosmétique.
- De plus la plupart des sociétés dédiées au microbiome sont récentes, par exemple dans le cadre du microbiome cutané la plus ancienne a été créée en 2010.

Récemment, la plupart des grands noms de l'industrie pharmaceutique, tels que Takeda, Pfizer et Bristol-Myers Squibb se sont engagés en signant des accords de partenariat avec des sociétés travaillant sur le microbiome. Même Microsoft s'est engagé dans le domaine.

## C/ Les acteurs

Les acteurs du marché se répartissent en trois catégories :

- Les acteurs académiques
- Les membres de programmes nationaux et/ou internationaux
- Les acteurs industriels : Pharmacie, Cosmétique, Agroalimentaire, Société spécialisée dans la connaissance et le développement de produits relatifs au microbiome.

### C.1 Les acteurs académiques

Les centres de recherche académique sont principalement focalisés sur le microbiome intestinal, cependant certains disposent de programmes de recherche sur le microbiome cutané :

- Alimentary Pharmabiotic Center (APC), University College Cork: ce centre de recherche irlandais est devenu un leader mondial dans le domaine du microbiome et ce depuis sa création en 2003. APC est classé N°1 pour les recherches conduites sur les microbes thérapeutiques et dans les cinq premières institutions dans le monde pour la recherche sur le microbiome. Les récentes aires de recherche conduites par APC intègrent le développement de nouveaux diagnostics et biomarqueurs signalant un risque de santé (*e.g.* cancer du colon) et, en se basant sur le microbiome, explorent les mécanismes de mobilisation ou de modulation du microbiome (*e.g.* bactériophage) afin de promouvoir la santé, de nouveaux médicaments et des nutriments fonctionnels.
- Université de Gent (Ghent University), et notamment le Département de Technologie Biochimique et Microbiologique.
- Université de Wageningen (Wageningen UR).

Certains acteurs ont une orientation marquée sur le microbiome cutané :

- Université du Colorado (Boulder).
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH).

## C.2 Les acteurs privés et industriels

De nombreuses compagnies sont présentes dans le secteur du microbiome et se distinguent par leur champ d’actions et/ou la nature de leurs activités.

- Les acteurs de l’agroalimentaire et de l’industrie de la boisson : Nestlé, Danone.
- Les compagnies pharmaceutiques : Johnson & Johnson, Merck, Pfizer, Novartis, GSK.
- Les starts-up et biotechs : Microbiome Therapeutics, Metabionics, Enterome, Vedanta.

## C.3 Les programmes

Des programmes existent au niveau national ou supra national afin de développer des connaissances sur des éléments spécifiques : la recherche sur le microbiome du tractus gastro-intestinal, conduite de 2008 à 2012, financée par des fonds européens et rassemblant la Chine, le Danemark, la France, l’Allemagne, l’Italie, les Pays-Bas, l’Espagne et la Grande Bretagne. Une initiative au niveau européen porte sur la gestion des surinfections dans le cadre des grands brûlés : Phago Burn. Cette initiative regroupe la France, la Suisse et la Belgique. Elle a pour objectif d’évaluer une thérapie par des phages dans le traitement des infections à *Escherichia Coli* et *Pseudomonas Aeruginosa*. Les phages ou bacteriophages sont des virus n’infectant que les bactéries. Ils sont présents dans l’ensemble de la biosphère.

## C.4 Les acteurs du microbiome cutané

A ce jour les acteurs sont principalement focalisés sur le développement de services (séquençage, diagnostic) : ProdermIQ™, Clinical-Microbiomics, ou sur le développement et la commercialisation essentiellement de produits cosmétiques, d’auto-médication (Over the Counter, OTC) ou des dispositifs médicaux (principalement de classe I) : AOBIOME, NAKED BIOME, QUORUM Innovations, L’Oreal, La Roche-Posay, Avene. Des acteurs se positionnent également sur le développement de produits de prescription : Pfizer, Pherecydes Pharma, Microcos.

L’évolution récente montre également un engouement du côté des fabricants et fournisseurs de matières premières.

- DSM, particulièrement actif dans le domaine du microbiome intestinal offrant un catalogue de probiotiques, prébiotiques et enzymes, communique sur le développement de solutions technologiques SYNUP™ et PENTAVITIN™.
- SEPPIC et sa marque dédiée aux ingrédients actifs cosmétiques wesource, communique sur un actif co-développé avec Plant Advanced Technologies (PAT) : EQUIBIOME<sup>®</sup>. La revendication principale porte sur une restauration des peaux réactives en agissant sur l'équilibre du microbiote cutané.

Il ne s'agit là que de quelques exemples qui démontrent une tendance globale des acteurs du marché.

## D/ Le développement de produits cosmétiques

D'une manière générale les développeurs et fabricants de produits cosmétiques cherchent à identifier et confirmer des liens entre le microbiome et une peau saine. Plus précisément, il s'agit de capitaliser sur les nombreuses recherches qui tendent à affirmer une relation entre un microbiome « équilibré » et une peau saine.

Une tendance actuelle est également la recherche de produits naturels, et notamment la réduction de produits ayant pour origine une synthèse chimique industrielle. C'est notamment la tendance du 0% : pas de parabens, pas de phenoxyethanol, pas de surfactant. En revanche, il est également intéressant de voir apparaître des produits sur le marché contenant des bactéries « vivantes » : MOTHER DIRT, spray aux probiotiques pour la peau AO+, sans conservateurs. La formulation est relativement restreinte et met en jeu : de l'eau, des bactéries oxydantes d'ammoniac, du phosphate disodique (sel inorganique permettant de contrôler le pH) et du chlorure de magnésium (sel inorganique protégeant les bactéries oxydantes d'ammoniac). La revendication porte sur une peau visiblement plus nette et moins irritée, réduisant ainsi sa dépendance aux produits souvent agressifs comme les déodorants ou les lotions hydratantes. Cette notion de bactéries vivantes dans les produits cosmétiques vient en contradiction avec le règlement européen : n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. En effet, les produits cosmétiques ont généralement des spécifications à libération sur le marché visant à contrôler la teneur en micro-organismes :

bactéries, levures et moisissures, et à éviter la présence de germes pathogènes (e.g *E.Coli* ; *P.Aeruginosa*).

La plupart des produits développés dans l'axe microbiome cutané utilisent des plateformes technologiques connues : crème, gel, spray, lotion, baume, masque, mousse

Le challenge technique réside le plus souvent dans l'évaluation et la maîtrise de la durée de vie des produits.

Les produits cosmétiques ne peuvent pas par définition prétendre à des revendications médicales comme les produits d'automédication, de prescription ou les dispositifs médicaux.

Nous retrouvons généralement des revendications du type :

- AOBiome : « Les produits Mother Dirt restaurent et maintiennent les bonnes bactéries sur votre peau ».
- La Roche Posay Lipikar AP+ : « Re établi et stabilise la balance du microbiome à la surface de la peau ». Ingrédient : *Aqua Posae Filiformis*.
- Avene Xeracalm : « Restaure la barrière cutanée, idéal pour le suivi des traitements corticostéroïdes ». Ingrédient : Extrait de *Aquaphilus Dolomiae*.
- Vichy Slow Age : « Protège la peau de l'exposome ». Ingrédient : *Bifidus Probiotics*.

Ces produits ont le plus souvent pour cible des peaux à tendance acnéique, atopique, eczémateuse.

## D.1 Introduction

Lors du développement d'un produit cosmétique, le cahier des charges indiquant les intentions, les revendications, le positionnement marketing, la ou les zones géographiques de commercialisation mais également les attentes technologiques et industrielles, constitue un élément essentiel de cadrage et d'alignement entre les différentes fonctions impliquées.

S'agissant du microbiome différents axes de développement peuvent être considérés :

- Le maintien et/ou la restauration de la barrière cutanée.
- La modulation du microbiome cutané.

## D.2 Le maintien et/ou la restauration de la barrière cutanée

La barrière cutanée désigne la couche cornée, la couche la plus superficielle de l'épiderme, ainsi que le film hydrolipidique qui la recouvre. Lorsque ce film hydrolipidique est altéré en raison d'un manque d'eau ou de lipide, la peau n'assure plus sa fonction de barrière physique. Ainsi, elle devient plus perméable aux allergènes.

Les principaux axes de développement porteront tout d'abord sur la restauration de la barrière cutanée en utilisant des ingrédients permettant de :

- Enrichir en lipides (e.g. beurre de karité)
- Hydrater la peau et de limiter la perte en eau.

Le maintien de la barrière cutanée sera assuré par l'utilisation d'ingrédients présentant une fonctionnalité anti-oxydante, une capacité à réguler le pH cutané et l'utilisation de tensioactifs présentant un haut niveau de tolérance cutané :

- Dérivés de sucre :
  - Coco Glucoside
  - Decyl Glucoside
  - Lauryl Glucoside
  - Sodium Lauryl Glucose Carboxylate
- Dérivés d'acides aminés :
  - Sodium Cocoyl Glutamate
  - Sodium Lauroyl Glutamate
- Dérivés de peptides :
  - Sodium Cocoyl Hydrolysed Wheat Protein
- Alkyl PEG Sulfosuccinates :
  - Disodium Laureth Sulfosuccinate

## D.3 Le microbiome

Il peut être envisagé plusieurs stratégies afin d'influer sur le microbiome et donc agir sur la relation entre les bactéries, les fonctions et la structure de la peau (21) :

- La protection
- La modulation
- La personnalisation

### *D.3.1 La protection*

Un axe principal est la réduction voire la suppression de conservateurs utilisés dans le cadre de la protection des formules vis-à-vis des bactéries, levures et moisissures, notamment les parabens, le phenoxyethanol et l'alcool benzylique. D'une manière générale ces ingrédients ont une action sur le microbiome exerçant lors de l'application un effet de stress pouvant conduire le plus souvent à une sélection de germes.

Il s'agit donc de développer des techniques et/ou des technologies permettant de garantir la propreté microbiologique des produits, telle que définie dans le règlement européen, tout en assurant la qualité du produit pendant sa période d'utilisation :

- Jusqu'au terme de sa date d'expiration dans les conditions de conservation préconisées (e.g. à conserver à température ambiante).
- Après ouverture jusqu'à la date définie comme la période après ouverture : PAO.

La stérilisation de produits cosmétiques (Brevet EP2032175B1, CL TECH) est une technique élégante dans le but de supprimer tout système conservateur au sein de la formule. Cette technologie dérivée de l'agroalimentaire est appliquée aux produits cosmétiques et a été notamment développée par le Laboratoire CL TECH désormais associé aux Laboratoires Gravier. Ces deux derniers ont développé et commercialisent une gamme de produits cosmétiques sans conservateurs et BIO (certification Ecocert).

Le principe est de soumettre le produit formulé rapidement à une haute température et de procéder à un refroidissement très rapide.

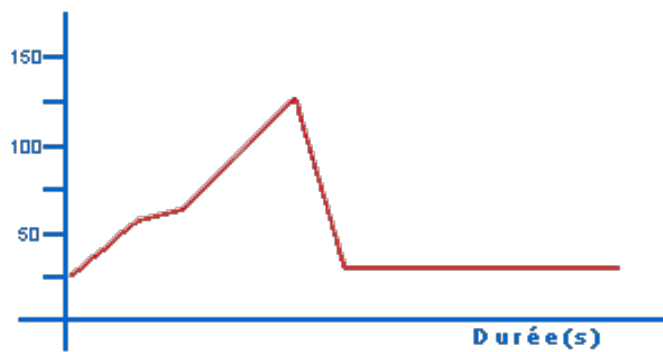


Figure 17 : Graphique expliquant le principe de stérilisation selon la technique brevetée par le laboratoire CL TECH (*Dermetherm*)

Un challenge majeur est de développer le procédé afin de l'adapter aux différentes compositions et structures afin de ne pas impacter les qualités intrinsèques des produits traités (e.g. viscosité).

D'autre part, le produit une fois traité doit faire l'objet d'un conditionnement primaire en condition aseptique afin de limiter le risque de contamination microbienne. Cette opération nécessite un traitement préalable des articles de conditionnement généralement par irradiation gamma puis une opération de conditionnement sous flux laminaire. Enfin, le conditionnement primaire doit assurer la protection pendant la période de stockage et d'utilisation. Dans la majorité des cas un conditionnement unidose ou conditionnement « airless » est sélectionné.

Le conditionnement primaire « airless » permet d'éviter la pénétration d'air potentiellement pollué au contact du produit et ainsi le dénaturer. Dans un flacon pompe classique la délivrance du produit est compensée par l'entrée d'un volume d'air équivalent. Il existe sur le marché trois types de conditionnement primaire : pompe piston, poche et tube rétractable. La technologie « airless » d'une manière générale permet de (22) :

- Réduire la quantité de conservateurs et d'anti-oxydants
- Utiliser des conservateurs moins efficaces mais aussi moins agressifs
- Fonctionner la tête en bas
- Restituer du produit à un niveau très élevé
- Distribuer des hautes viscosités
- Fonctionner sans gaz propulseur

La société HPBIO TECH a développé une autre approche afin de conduire à l'inactivation des agents pathogènes (levures, moisissures, bactéries et virus). L'application d'une haute pression, développe en réalité une faible énergie, et permet ainsi de préserver le milieu traité. La haute pression hydrostatique conduit à l'inactivation de la plupart des micro-organismes pathogènes par une action principale sur la membrane mais aussi sur des protéines clefs ; initialement développée pour l'agroalimentaire cette technologie est désormais déployée dans le domaine de la santé. Le procédé doit être impérativement adapté à chaque composition. (23)

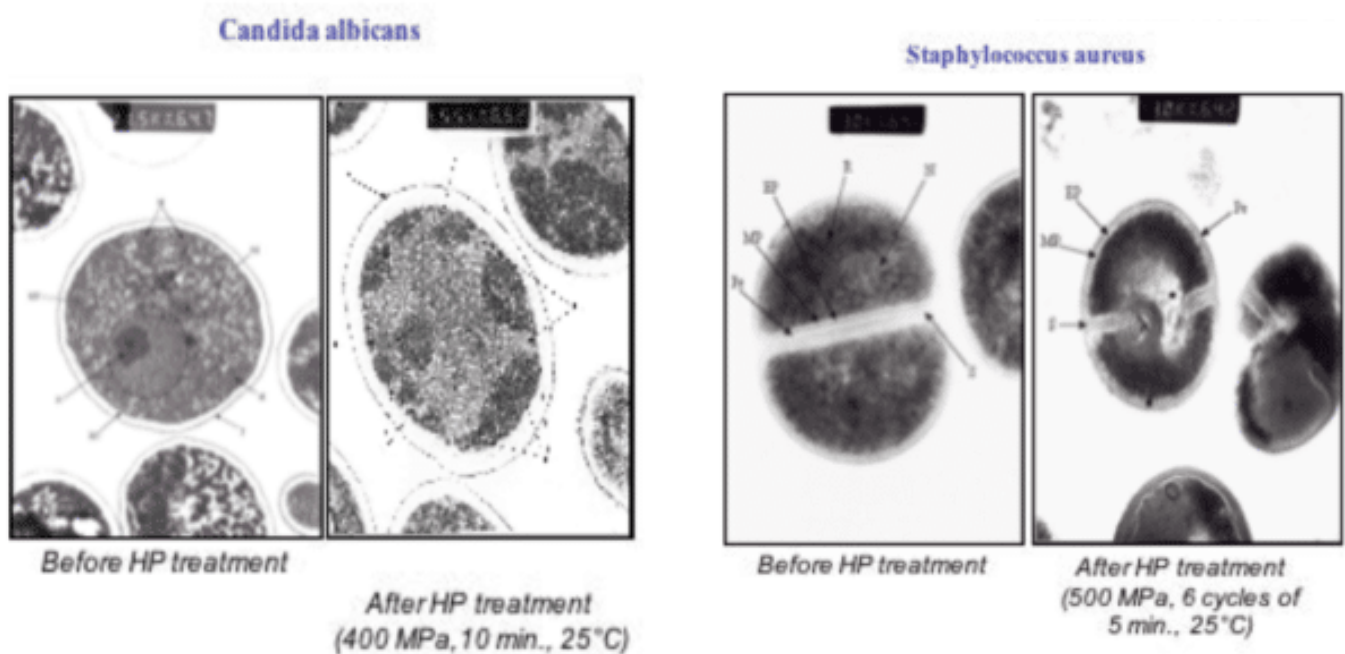


Figure 18 : Formes végétatives de C.Albicans et S.Aureus avant et après traitement par haute pression hydrostatique (HPP) (la Vague n°55 p22 oct 2017)

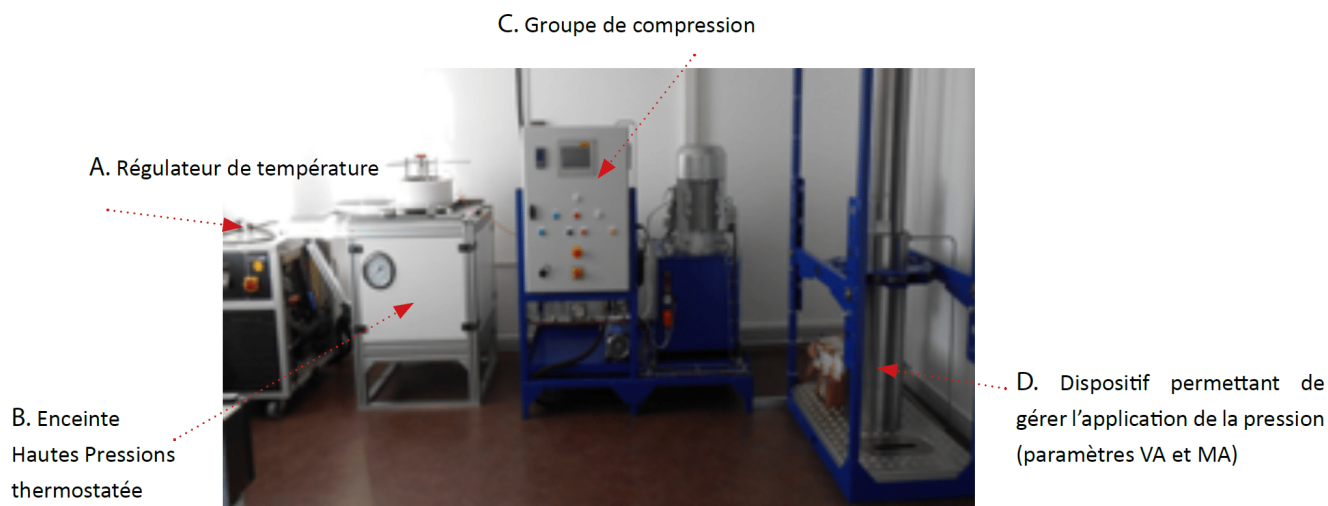


Figure 19 : Installation pilote HHP (*la Vague n°55 p22 oct 2017*)

Comme nous l'avons souligné précédemment le conditionnement primaire peut avoir un rôle prépondérant dans la conservation des produits cosmétiques notamment ceux qui ne disposent pas d'un système conservateur, ou du moins d'un système conservateur minimal. En 2016, la société PYLOTE a été primée au CPhI Pharma Awards dans la catégorie Packaging pour son application Pyclear Protection. La technologie repose sur un brevet relatif à des microsphères qui génèrent localement des espèces chimiques contenant de l'oxygène. (24)



Figure 20 : Pyclear Protection (*manufacturingchemist*)

### D.3.2 La modulation

Généralement, l'objectif recherché est de maintenir l'équilibre entre les différentes espèces présentes sur la peau et éviter ainsi de potentiels dérèglements pouvant conduire à des pathologies dermatologiques. En effet, une corrélation a pu être mise en évidence et démontrée dans les cas suivants (25) :

- La dermatite atopique et *Staphylococcus aureus species*, associée à une diversité microbienne altérée,
- L'acné avec *Cutibacetrrium acnes* et *Staphylococcus*, mais aussi un déséquilibre général du microbiote,
- Les pellicules avec *Malassezia species* et un déséquilibre entre les bactéries et les champignons,
- Le psoriasis avec un accroissement des Firmicutes (principalement *Streptococcus* et *Staphylococcus*) et des Actinobactéries (principalement *Corynebacterium* et *Propionobacterium*).

De nombreux acteurs ont ainsi développé des approches relatives au maintien ou à la restauration de l'équilibre du microbiome

- QUORUM Innovation : a ainsi développé une gamme de produits cosmétiques BioEsse™ Probiotics Skin Care. La communication s'articule autour d'un extrait, ayant fait l'objet d'un dépôt de brevet, QI Probiomocs. Ce probiotique permettrait de maintenir l'équilibre du microbiome en favorisant la « croissance de cellules saines de la peau et les bonnes bactéries ».



Figure 21 : La gamme de Quorum Innovation (*quoruminnovation*)

- AURELIA : l'approche repose sur le développement d'une solution mettant en œuvre un probiotique non vivant de type *Bifidobacterium*, sous la forme d'une glycoprotéine. Cette glycoprotéine une fois combinée avec des peptides permettrait de restaurer la barrière cutanée.
- TULA : cette Société communique sur la formulation de probiotiques qui permettraient de promouvoir le bon aspect de la peau, tout en favorisant l'hydratation de la peau.

Au-delà des Sociétés de type Biotech, des acteurs de plus grande taille sont présents également sur le marché des produits cosmétiques et ont développé des actifs cosmétiques et des produits cosmétiques ayant un effet sur le microbiome cutané.

- AVENE Eau Thermale (Groupe Pierre Fabre) : en 2001 une microflore contenue dans l'eau thermale a été identifiée et notamment *Aqua Dolomiae*. Cette microflore produit des substances actives permettant d'expliquer les propriétés apaisantes et est à l'origine de l'actif biotechnologique breveté : I-MODULIA, XERACALM A.D., est une gamme d'émollients qui favorise l'équilibre du microbiome cutané atténuant les rougeurs et les irritations.



Figure 22 : Xeracalm A.D de  
chez Avène (*eau-thermale-avene*)

- La Roche Posay : l'eau thermale de la Roche Posay est une eau thermale, disposant d'un pH neutre de 7. Cette eau thermale présente une forte teneur en sélénium. Le sélénium est un oligo-élément important qui entre dans la composition et le fonctionnement de plusieurs enzymes et protéines. Le sélénium joue par ailleurs un rôle essentiel dans la protection cellulaire vis-à-vis des stress oxydatifs et des radicaux libres. (26)

Par ailleurs, l'*Aqua Posae Filiformis* contenue dans l'eau thermale permettrait de rétablir et de stabiliser le microbiome cutané. Ainsi la gamme LIPIKAR baume AP+ a été développée avec les revendications suivantes : efficacité anti-grattage, baume relipidant, notamment dans le cadre des sécheresses extrêmes et des peaux à tendance à l'eczéma atopique. (27)



Figure 23 : Lipikar baume AP+ de la Roche Posay (*laroche-posay*)

Procter and Gamble (P&G) a déposé un brevet sur la composition d'un prébiotique dont la revendication principale est « d'améliorer la santé du microbiome cutané ». Johnson & Johnson (J&J) collabore avec Biomedic pour développer un traitement avec des applications thérapeutiques et cosmétiques. (28)

C'est dans cette direction également que de nombreux acteurs, fabricant et distributeur, d'ingrédients cosmétiques se sont dirigés :

- Active Beauty (Givaudan) : a notamment développé des techniques de métagénomiques visant à caractériser le microbiome cutané : 16S séquençage et « Whole Genome Sequencing » et ce de manière à évaluer l'impact des ingrédients développés sur le microbiote cutané. Un premier ingrédient a été développé dans le but de limiter la perturbation du microbiome cutané par la formulation elle-même : Revivyl™. Le deuxième ingrédient repose sur un concept visant à transformer un précurseur inactif au contact des enzymes contenues au sein du microbiome cutané, en un composé actif : Brightenyl™.
- Mibelle : l'ingrédient BlackBeooOme™ (INCI : Honey (and) *Zymomonas* Fremet Extract (and) Maltodextrin (and) Water (*aqua*)) a été développé sur la base d'un élixir de miel produit par une espèce particulière d'abeilles. Le procédé de fabrication permet d'éliminer les sucres simples et seuls les sucres à longue chaîne perdurent. Ces derniers permettent une stabilisation et un développement de la microflore cutanée. L'ingrédient disposerait ainsi d'un effet prébiotique, ceci ayant été démontré dans des études cliniques. (24)
- BASF : a développé un mélange de phytostérols de colza et d'alcool cétéarylique : Phytosoothe® dont la revendication est une barrière cutanée physique et microbiotique saine. Phytosoothe® protège la barrière cutanée physique et microbiotique et la restaure après altération.

La modulation peut également intervenir via une transplantation d'une souche bactérienne afin de moduler localement le microbiome cutané. Les auteurs d'une étude menée en 2019 ont ainsi pu confirmer l'intérêt de poursuivre l'évaluation clinique de l'application d'une souche de *Roseomonas mucosa* chez les patients atteints de dermatite atopique (29).

### *D.3.3 La personnalisation*

Dans le cadre du microbiome cutané il s'agit certainement d'une projection ; en revanche dans le cadre du microbiome intestinal une Société : Openbiome, a développé un programme PersonalBiome en 2015. Ce programme, clos à ce jour, permet de conserver une copie du microbiome intestinal dans l'objectif de le réimplanter dans le cas d'une infection à *Clostridium difficile*, d'une intervention chirurgicale.

# Conclusion

Le développement des recherches dans le domaine du microbiome cutané et notamment la métagénomique ont permis de mieux comprendre la composition et les facteurs influençant le microbiome cutané (30). Cette évolution se traduit dans le nombre de publications scientifiques, le nombre de brevets publiés, le nombre d'essais cliniques mais également d'activité économique associée et l'évolution massive du marché.

Indiscutablement l'industrie cosmétique et de la beauté bénéficie de cet engouement qui s'accompagne d'un intérêt accru pour le concept de naturalité et la diminution de l'usage de substances chimiques pouvant avoir un effet délétère sur la peau.

Il reste cependant de nombreux éléments à appréhender pour mieux comprendre comment interagir avec le microbiome cutané, notamment pour le protéger et le moduler et ainsi agir sur les pathologies cutanées associées à une dérégulation de ce dernier.

Par ailleurs, une approche personnalisée pourrait revêtir un intérêt tout particulier dans la mesure où le microbiome cutané constitue une signature unique.

# Bibliographie

1. **A.Pons-Guiraud.** 2016.

"Microbiote cutané et la santé de la peau". *dermocosmétologie.fr*. Disponible sur : <https://www.dermocosmetologie.fr/la-lettre-du-college-de-dermocometologie-16-%E2%80%93-microbiote-cutane-et-sante-de-la-peau/>. Consulté en Octobre 2017

2. **P-E.Fournier.** 2013-2014.

"La flore cutanée" (Université de Aix-Marseille). *docplayer.fr*. Disponible sur : <https://docplayer.fr/24639166-La-flore-cutanee-pierre-edouard-fournier-annee-universitaire.html>. Consulté en Octobre 2017

3. **A.Brisard.** 2015.

THESE : "L'hyperidrose : traitements et solutions" (Université de Nantes). Consulté en mai 2019

4. **A-M.Cassard.** 2019.

"Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé". *encyclopédie-environnement.fr*. Disponible sur : <https://www.encyclopedia-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>. Consulté en mars 2019

5. **A.Suau.** 1999.

"Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut". *Appl Environ Microbiol* 1999 Nov;65(11):4799-807. Consulté en décembre 2017

6. **V.Backhed, F.Tremalori.** 2012.

"Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism". *Nature* 2012 Sep 13;489(7415):242-9. doi: 10.1038/nature11552. Consulté en décembre 2017

7. **B.Kuska.** 2008.

"Scientists launch first comprehensive database of human oral microbiome". Disponible sur : <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/scientists-launch-first-comprehensive-database-human-oral-microbiome>. Consulté en février 2018

**8. A.Mathieu. 2014**

THESE : "Etude fonctionnelle de la communauté microbienne de la peau par une approche métagénomique"(Univ Lyon). Consulté en octobre 2017

**9. E.Amartin. 2016.**

THESE : "La flore cutanée normale" (Université de Lille II). Consulté en octobre 2017

**10. T.Msadek. 2016**

"Staphylococcus aureus transcriptome architecture : from laboratory to infection-mimicking conditions" (Institut Pasteur). Pasteur.fr. Disponible sur : <https://research.pasteur.fr/fr/publication/staphylococcus-aureus-transcriptome-architecture-from-laboratory-to-infection-mimicking-conditions-2/>. Consulté en mai 2018

**11. J.DiDomizio, A.Pagnoni, M.Huber. 2016.**

"Le microbiote cutané : le poids lourd sort de l'ombre". Rev Med Suisse 2016; volume 12.660-664. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-512/Le-microbiote-cutane-le-poids-lourd-sort-de-l-ombre>. Consulté en mai 2018

**12. S.Gayet (CHU Strasbourg). 2015**

"Pourquoi trop se laver est mauvais pour la santé".atlantico.fr. Disponible sur : <https://www.atlantico.fr/decryptage/2464290/pourquoi-trop-se-laver-est-mauvais-pour-la-sante>. Consulté en septembre 2018

**13. DJ, Bibel. 2016**

"Microbiote cutané et santé de la peau".dermocosmétologie.fr. Consulté en Octobre 2017

**14. Règlement (CE) n °1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques**

**15. ANSM : Réglementation des produits cosmétiques. ansm.santé.fr.**

**16. S. De Backer. 2009**

"Conformité des bonnes pratiques de fabrication des produits cosmétiques". ecomundo.fr. Disponible sur : <https://www.ecomundo.eu/fr/blog/conformite-bonnes-pratiques-fabrication-produits-cosmetiques>. Consulté en mai 2018

**17. S.Lasserre. 2016**

"Cosmétiques : conformité de l'étiquetage en Europe". ecomundo.fr. Disponible sur : <https://www.ecomundo.eu/fr/blog/conformite-etiquetage-cosmetique>. Consulté en mai 2018

**18. S.Lasserre. 2018**

"Realiser la notification CPNP de mon produit cosmétique". ecomundo.fr. Disponible sur : <https://www.ecomundo.eu/fr/blog/notification-cnpn-produit-cosmetique>. Consulté en Juin 2018

**19. Markets and Market. 2017**

"Human Microbiome Market by Indication, Application, Product Research, Technology Research and Global Forecast to 2025". Marketsandmarkets.com. Disponible sur <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/human-microbiome-market-37621904.html>. Consulté en mai 2019

**20. Mordor Intelligence. 2019**

« Human Microbiome Market – Growth, Trends and Forecasts (2019-2024) ». Mordorintelligence.com. Disponible sur <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/human-microbiome-market>. . Consulté en mai 2019

**21. B.Schleeauf. 2019**

« Microbiome Care and Protection ». Cosmeticandtoiletries.com. Disponible sur <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/formulating/category/skincare/Supplier-Forum-Microbiome-Care-and-Protection-510017991.html>. . Consulté en mai 2019

**22. Lablabo**  
lablabom.com

**23. J-F.Biron, D.Demazeau, A.Plumecocq. 2017**

« Les avancées des Procédés de Hautes Pressions Hydrostatiques (HHP) dans l'obtention d'une assurance de stérilité de 10<sup>-6</sup> : Principes et Applications pratiques ». a3p.org. Magazine de la Pharma et des Biotechs : La Vague n°55 p22 Octobre 2017. Consulté en mai 2019

24. Pharmaceutical technology editors. 2016  
« Pylote's Pyclear Protection Recognized for Best Packaging at the CPhI Pharma Awards ». pharmtech.com. Disponible sur <http://www.pharmtech.com/pylote-s-pyclear-protection-recognized-best-packaging-cphi-pharma-awards>. . Consulté en mai 2019
25. Société Givaudan. 2018  
« Leadership in Microbiomics for cosmetics ». givaudan.com. Disponible sur [https://www.cosmeticsdesignsummit.com/wp-content/uploads/2018/10/20180205\\_White-paper-Microbiomics-and-cosmetics\\_v5.pdf](https://www.cosmeticsdesignsummit.com/wp-content/uploads/2018/10/20180205_White-paper-Microbiomics-and-cosmetics_v5.pdf). . Consulté en mai 2019
26. **J.Starace**. 2017  
THESE : « Prise en charge dermocosmetique de le dermatite atopique : apport des formulations à base d'eau thermale » (Université de Toulouse). Consulté en mai 2019
27. La Roche Posay  
[laroche-posay.fr](http://laroche-posay.fr)
28. **N.Geria**. 2019  
« The Microbiome's Impact on Skin Care Formulations ». happi.com.  
Disponible sur [https://www.happi.com/issues/2019-01-01/view\\_anti-aging--cosmeceutical\\_corner/the-microbiomes-impact-on-skin-care-formulations/54700](https://www.happi.com/issues/2019-01-01/view_anti-aging--cosmeceutical_corner/the-microbiomes-impact-on-skin-care-formulations/54700). . Consulté en mai 2019
29. **Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW, Saleem A, Fontecilla NM**. 1988  
« First-in-human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for Atopic Dermatitis ». Rev Rhum Mal Osteroartic 1988 Jun;55(8):601-6.  
Consulté en mai 2019
30. **Y.Erin Chen, H.Tsao**. 2013  
« The Skin Microbiome : current perspectives and future challenges ». J Am Acad Dermatol 2013 Jul ;69(1) : 143-155. Consulté en mai 2019