Le MiDiFABs

Mars 2006 • Volume 5

La galénique, l'art de la formulation
Cosmétique : marketing, jargon & recherche
Moisturizers (crèmes hydratantes)
Lingettes imprégnées & soins corporels
Dentrifrices & innovation

Le Journal de la Formulation
& des Milieux Dispersés
midifab.free.fr

Le MiDiFABs

Editeur : Tanja Pott
Editeurs associés : Philippe Méléard, Marina Jolivet, Hélène Bouvrais

Pour toute information concernant *Le MiDiFABs*, adressez-vous à :
`midifab@free.fr` sujet : Le MiDiFABs

Le MiDiFABs est un journal de vulgarisation scientifique pour chimistes et physico-chimistes qui publie des articles en liaison avec les milieux dispersés, les colloïdes, la matière molle et la formulation. Le but clairement affiché de ce journal est de faire plus largement connaître les aspects fascinants de ces milieux complexes, en allant de la physico-chimie pure et dure aux applications industrielles et aux produits de grande consommation. Chimistes et physico-chimistes, étudiants et chercheurs, peuvent ainsi trouver une foultitude d'informations relativement basiques ou bien un peu insolites et surtout en libre accès. Dans cette optique, *Le MiDiFABs* publie des revues et *a priori* pas de travaux originaux de recherche. L'éditeur détermine si un manuscrit soumis pour publication entre dans le cadre du journal. Un comité de lecture décide ensuite de la publication des manuscrits (pour plus de détails, voir http://midifab.free.fr/journal.htm). *Le MiDiFABs* est un "open access journal " publié "on-line". *Le MiDiFABs* est publié deux fois par an, des exemplaires papier sont tirés en très petit nombre, essentiellement pour que les auteurs en disposent.

Copyright
Chaque individu peut faire une unique copie de l'un des articles de *Le MiDiFABs* pour ses besoins personnels et privés. Les enseignants du public peuvent faire usage des copies d'articles dans le cadre de leurs enseignements, en mentionnant explicitement la source du document. La reproduction pour d'autres usages nécessite la permission des détenteurs du copyright (auteurs et *Le MiDiFABs*, plus éventuellement une institution d'enseignement supérieure).

Editorial

Voici un numéro bien centré sur le bien-être, que ce soit par rapport à la santé ou la beauté. En effet, les dentifrices (M.-L. Brandy & P. Robert) gardent les dents en bonne santé, mais de jolies dents bien blanches sont aussi une marque de beauté. Argumentaire similaire pour les lingettes dans le contexte des soins corporels (E. Courbon & A. Doron). La cosmétique, qui joue fortement sur les aspects beauté, bien-être et soins, est vue sous deux angles différents, par le marketing et le jargon des campagnes publicitaires (E. Guerrini & A. Heurtematte) et par les soins dermatologiques et la science sur laquelle elle s'appuie (moi-même). Les innovations dans la formulation des anti-douleurs (J. Pommay & H. Bouvrais) se situent très clairement dans le secteur de la santé. Par contre, les propriétés colligatives (P. Méléard) ne font penser, *a priori*, ni à santé, ni à beauté, mais on y trouve néanmoins quelques mentions en rapport avec la santé. A propos de santé, l'équipe éditoriale remercie très chaleureusement le médecin qui nous a secourus pour soigner les quelques problèmes qu'auteurs, rapporteur et éditeurs ont eu avec les termes médicaux dans le contexte des anti-douleurs.

Bien-être, beauté et physico-chimie alors, des choses surprenantes et intéressantes et en plus, une touche d'humour avec les illustrations de Marina, qui adouciront peut-être le lecteur allergique aux équations (pathologie rare mais persistante) de l'article de Philippe ☺ … Tous les curieux des milieux dispersés devraient donc trouver de quoi les amuser. Bonne lecture alors !

Tanja Pott

Table des Matières

En bref… **3**

La galénique, l'art de la formulation 3

Ce qui ne dépend pas de la structure chimique des molécules… 3

Pourquoi la recherche fondamentale ? 4

Industrie cosmétique : Du marketing à la recherche 5-6

Soins corporels : Essuyez, brossez et consommez ! 6

Contributions libres **7**

P. Méléard, *Quand les petites tailles font les grands nombres…* 7-20

T. Pott, *"Moisturizers" (Hydratants) & Cosmétique - Entre mythe, réalité et controverse* 21-43

T. Pott, *La recherche des compagnies cosmétiques sur le* ***stratum corneum*** 44-48

Projets Binômés **49**

E. Guerrini & A. Heurtematte, *Jargon cosmétique* 49-58

J. Pommay & H. Bouvrais, *Formulation, administration et libération des anti-douleurs* 59-74

E. Courbon & A. Doron, *Les lingettes imprégnées* 75-85

M.-L. Brandy & P. Robert, *Les dentifrices* 87-96

La galénique, l'art de la formulation

Claudius Galenus de Pergamon (Galen, ≈ 131-201). C'est son nom qui a été retenue pour l'art de la formulation pharmaceutique, la galénique (voir aussi Wikipedia).

En effet, la définition du terme *galénique* la plus souvent donnée, c'est ça : la galénique est l'art de la formulation (pharmaceutique, bien entendu). La forme galénique correspond à la forme selon laquelle on prend un médicament (gélule, comprimé, sirop, pommade, patch, aérosol, etc…). C'est le médecin Claudius Galenus de Pergamon (aujourd'hui Bergama en Turquie), mieux connu comme Galen ou encore Galien pour les francophones (131-201), qui a été à l'origine de la galénique. Après son installation à Rome (autour de l'an 162), il devient le médecin de la cour de l'empereur Marcus Aurelius. Galen écrira quelques 500 œuvres concernant la médicine, la philosophie et l'éthique et pratiqua de nombreuses expériences anatomiques (vivisection sur animaux). Son autorité médicale domina la médecine jusqu'au 16e siècle. Aujourd'hui, le Prix Galien, prestigieux prix de renommée internationale, discerne les produits innovants offrant des avantages thérapeutiques par rapport aux traitements existants. Ce prix a été créé en 1969 en France par le pharmacien R. Mehl et a été depuis adopté par de nombreux pays.

Passons donc de l'origine du mot galénique à l'art de la formulation. J. Pommay et H. Bouvrais (page 59-74) nous la présente dans le contexte des médicaments anti-douleurs et plus particulièrement avec des exemples de quelques innovations dans la formulation des morphines.

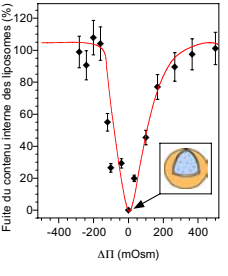
Qu'il s'agisse de Avinza®, gélule à prise par voie orale, ou de DepoDur™, injectable par voie péridurale, ou encore des patchs de fentanyl pour administrations transdermiques, on ne peut qu'admirer la mise en œuvre de la physico-chimie pour élaborer des formulations plus confortables pour les malades. Comme elles le disent si bien dans leur article, *"la formulation se révèle donc de plus en plus importante dans le domaine pharmacologique"*. On peut peut-être rajouter que c'est la formulation basée sur une physico-chimie bien avancée dans la description des systèmes complexes qui a permis de développer ces technologies innovantes (SODAS pour Avinza, DepoFoam pour DepoDur, D-Trans pour les patchs de fentanyl).

TP

Ce qui ne dépend pas de la structure chimique des molécules...

P. Méléard (page 7-20) nous parle de ces propriétés colligatives et de l'osmose qui ne dépendent que du nombre. Après un petit rappel (ou une mise à jour) sur la thermodynamique, l'auteur nous présente divers exemples en liaison avec la pression osmotique, très importante également dans le contexte de l'encapsulation, la vectorisation et la délivrance des médicaments (voir aussi la partie SODAS dans l'article de J. Pommay et H. Bouvrais, page 59-74).

TP



Données obtenues en 2003 par F. Piegay, & L. Siaudeau.

Fuite du contenu interne de liposomes et des molécules encapsulées en fonction du gradient osmotique (hypo-, iso- et hyper-osmotique). On se rend aisément compte de l'importance des conditions isoosmotiques pour les vecteurs à barrière semi-perméable.

En bref...

Pourquoi la recherche fondamentale ?

On peut tout d'abord se poser la question de ce qu'est la recherche fondamentale. En fait, elle regroupe les travaux de recherche n'ayant pas de finalité économique au moment des travaux. Il s'agit donc d'une recherche "gratuite", qui a pour objectif d'augmenter les connaissances sur l'univers, le monde des vivants, l'environnement ou bien encore la société. En général, on oppose la recherche fondamentale à la recherche appliquée, qui permet quant à elle d'aboutir à des innovations techniques. Le grand public se demande parfois à quoi sert la recherche fondamentale. Ainsi, une des interrogations qui revient souvent est de savoir quel est l'intérêt de dépenser autant d'argent dans ce secteur. Se pose alors la question suivante : pourquoi la recherche fondamentale a t-elle une si mauvaise image auprès du grand public, mais aussi auprès de certains étudiants, souvent plus attirés par la recherche appliquée ? En effet, des étudiants ayant fait leur stage dans un laboratoire universitaire disent ne pas vouloir travailler plus tard dans ce domaine car il leur manque le côté concret : ils ont besoin de savoir vers quoi aboutiront les expériences ou les mesures réalisées. Ainsi, ils se sentent beaucoup plus attirés par ce qu'on appelle les secteurs de "recherche et développement" dans le milieu industriel. Il faut savoir que de mauvaises notions sont souvent associées à la recherche fondamentale. En effet, on associe volontiers les mots ou expressions "rentabilité, utilité, source de brevets, applications industrielles" à la recherche appliquée, alors que la recherche fondamentale est dite "inutile ou non rentable". Pourtant, cette dernière est indispensable à la création de l'innovation. Il faut toujours chercher à élargir le panel de connaissances pour mieux comprendre les choses qui nous entourent, leur fonctionnement, et par la suite mettre en application ces nouvelles donnes dans des innovations. Un enrichissement de nos connaissances apporté par la recherche fondamentale est donc nécessaire à la recherche appliquée. Il ne faut surtout pas oublier cela et d'ailleurs de nombreux exemples par le passé nous l'ont prouvé. Toutes les technologies basées sur les lasers, tels que les lasers chirurgicaux, n'existeraient pas si un minimum de connaissances sur la physique de la lumière n'avait pas été déterminé. De même, la découverte de la structure de l'ADN en 1953 par Francis Crick et James Watson a eu notamment pour conséquence l'élaboration des puces à ADN, qui permettent la mesure simultanée du niveau d'expression de plusieurs milliers de gènes voire d'un génome entier. Le milieu industriel s'est aussi rendu compte de l'importance que revêtait la recherche fondamentale et a alors mis les moyens pour élargir les connaissances générales dans les domaines qui l'intéressaient. Ainsi, dans l'article "La recherche des compagnies cosmétiques sur le *stratum corneum*" de ce numéro du *MiDiFABs*, T. Pott (page 44-48) nous montre à quel point les groupes de la cosmétique ont contribué au développement des connaissances sur le *stratum corneum*. En effet, l'obtention d'une base de données importante sur la structure du *stratum corneum* est indispensable aux compagnies cosmétiques pour pouvoir élaborer des "moisturizers" (crèmes hydratantes), qui permettent d'apporter un bénéfice certain pour la peau.

HB

On n'a pas découvert l'électricité en cherchant à faire des meilleures bougies

Le collectif Sauvons la recherche (SLR)

Industrie cosmétique : Du marketing à la recherche

Deux articles attireront l'attention d'un grand nombre de lecteurs dans ce numéro 5 de *Le MiDiFABs*. Il s'agit de *Jargon cosmétique* par E. Guerrini et A. Heurtematte (page 49-58) et *"Moisturizers" (hydratants) & cosmétique, entre mythe, réalité et controverse* par T. Pott (page 21-43). De mon point de vue, ces articles sont complémentaires car ils représentent très concrètement deux aspects très différents, presque opposés et pourtant complémentaires de ce secteur industriel en très bonne santé financière.

Dans *Jargon cosmétique* (E. Guerrini et A. Heurtematte, page 49-58), les auteurs décrivent avec humour et respect les fondements du marketing de la cosmétique. Le premier message à être décrypté est celui qui place la nature et le naturel au centre du discours publicitaire. J'en ai conclu qu'un peu de verdure ne peut faire du mal même si le bien apporté n'est pas toujours évident. Bien sûr, il faut faire attention aux orties mais il y a aussi certaines plantes comme les aloès qui sont connues de façon ancestrale comme particulièrement bénéfiques pour la peau. Dans un deuxième temps, elles nous présentent l'utilisation des mentions "scientifiquement prouvé" où le consommateur, s'il ne rêve plus en observant une réduction du pourcentage de rides après un traitement mensuel, se sent rassuré par l'intervention du sérieux dermatologue et des poncifs associés. Très curieusement, l'esthétique (et son marketing) n'est citée qu'en troisième position. Son association avec la jeunesse et son pouvoir d'achat (ou de persuasion) est bien décrite et les vieillissants ne sont pas directement ciblés. Mais je ne peux retenir un fou rire lorsque les auteurs traduisent, avec beaucoup de délicatesse et d'à propos, les anglicismes qui sont "tendance" mais qui perdent leur pep avec leur traduction. Vous rendez-vous compte l'effet que produirait une interdiction, par l'Académie Française, de tout anglicisme et une obligation à substituer à tout iPod un littéral "moi gousse". On arrive enfin à ce que j'ai manqué dans mon éducation, à ce que mes parents n'ont pas su me transmettre. Je ne serai jamais dans "la nouvelle tendance", mon utilisation de produits cosmétiques masculins étant réduite à sa plus simple expression. Rassurez-vous ! J'utilise de vrais savons, des shampoings et quelques autres produits incontournables. Mais il est amusant et rassurant de constater que la cosmétique pour hommes devient un vrai marché, où le message stéréotypé disparaîtra très prochainement, je l'espère. C'est une évolution presque normale somme toute.

La seconde publication (T. Pott page 21-43) est une revue qui a trouvé son inspiration et sa motivation lors de discussions avec les auteurs de l'article précédent. J'aborde ce texte avec un sentiment mitigé. Beaucoup de naïveté et plein d'*a priori* tout d'abord, largement associés à mon incompétence dans le domaine. Puis je me rends compte qu'il s'agit d'un sujet "scientifiquement prouvé" avec une assise qui se mesure notamment au nombre de publications (119 citations !). Qu'est-ce donc qu'un moisturizer ? C'est un produit cosmétique qui s'étale sur la peau. Qu'est-ce donc que la peau ? Notre plus grand organe limité par le *stratum corneum*. Qu'est-ce donc que le *stratum corneum* ? Je pourrais continuer comme cela mais je me limite à la question de fond, pourquoi utiliser un moisturizer ? Pour un problème d'hydratation, bien entendu. Là encore, mettons que je sois resté par éducation assez peu sensible à la cosmétique mais je découvre un monde scientifique où se croisent des notions que je connais dans d'autres contextes. Tout commence avec la structure de la peau et plus précisément celle du *stratum corneum* avec son rôle de barrière qui limite l'entrée ou la sortie de nombreuses molécules dont l'eau, bien entendu. Son organisation lamellaire et la pression osmotique en fonction de la profondeur dans le

stratum corneum sont ainsi reprises dans ma contribution à ce numéro (P. Méléard, page 7-20). Cet article fournit le vocabulaire et permet de comprendre l'intérêt véritable des moisturizers et de leurs ingrédients, dont le glycérol de façon très surprenante pour ma part.

Dans le domaine de la cosmétique enfin, il n'est pas rare de rencontrer de fausses évidences et des lieux communs basés sur de véritables contresens ou contrevérités. Cette revue sépare donc le vrai du faux. Elle redresse aussi une grande injustice qui consiste, dans le langage parlé notamment, à associer le mot cosmétique à inefficacité (ne parle-t-on pas dans ce sens d'effets cosmétiques). Et c'est l'un des grands mérites de cette revue que de placer la recherche de l'industrie cosmétique là où elle se trouve (voir *La recherche des compagnies cosmétiques sur le stratum corneum* par T. Pott en informations complémentaires) : à la pointe de la connaissance sur la peau, de ses défauts et ses maladies, entre physico-chimie et pharmacie. C'est un secteur industriel qui innove et investit dans la recherche fondamentale pour une meilleure recherche appliquée qui visera demain nos bien-être et confort, avec des 2-en-1 dermatologiques et esthétiques.

PM

Soins corporels : Essuyez, brossez et consommez !

Les mots soins corporels (*angl.*: personal care) forment une expression présentant une certaine ambiguïté vis-à-vis du terme cosmétique. Comme ces mots l'indiquent, ce sont des produits pour le corps. Les soins apportés peuvent être assez basiques, comme par exemple le nettoyage de la peau, des cheveux ou des dents. Une simple barre de savon fait donc partie de ces soins corporels. N'empêche, le consommateur exigeant d'aujourd'hui cherche souvent plus que le simple nettoyage pour lequel on pourra peut-être inventer le terme "détergence corporelle". Les soins corporels "up-to-date" doivent réellement soigner quelque chose. Mais qu'est-ce qu'ils soignent au juste ? Tout d'abord l'aspect, l'esthétique, la beauté corporelle ! Et les soins plus sérieux, plus "médicaux".... ? Là, c'est moins clair. Parlons un peu des dentifrices que M.-L. Brandy et P. Robert (page 87-96) nous font découvrir. Biens sûr, les dents bien blanches, c'est beau et esthétique, mais le blanchiment à l'aide de dentifrices abrasifs est généralement peu apprécié par les dentistes, en raison d'effets négatifs sur l'émail dentaire et les gencives. Soins alors ou pure cosmétique ?

L'article de E. Courbon et A. Doron (page 75-85) traite des lingettes imprégnées (*angl.* wipes) notamment celles des soins corporels. Peu importe si elles sont pour les fesses de bébé ou pour le démaquillage, le consommateur adore le côté pratique de ces nouveaux "gadgets" très tendance. Et voilà les contradictions dans les préférences du consommateur qui deviennent apparentes. D'un côté, nous avons la quantité de déchets générés par ces lingettes dont la vaste majorité n'est pas recyclable et de l'autre côté, on trouve la nature, le naturel et l'environnement actuellement très exploité par le marketing (voir aussi E. Guerrini et A. Heurtematte, page 49-58).

Revenons donc aux soins. Là aussi, il y a de l'ambiguïté. Les lingettes pour les fesses des bouts de chou sont bien riches en ingrédients irritants et allergisants (parfums, tensioactifs, conservateurs, etc…) pour une tâche (nettoyage des fesses) qui ne nécessite que de l'eau et du coton. Pour les adultes, c'est un peu différent. Certains dermatologues ont une nette préférence pour les lingettes. Pourquoi ? Parce que l'utilisation de peu de produit (une lingette) à la place de plusieurs ml (formule liquide) limite l'endommagement de la peau et de son *stratum corneum*. Alors, essuyez, brossez et consommez ! … avec modération … ?

TP

Le MiDiFABs 5 (2006) 7-20

Quand les petites tailles font les grands nombres : Propriétés colligatives, osmose et colloïdes

Philippe Méléard

UMR CNRS 6510, Av. Général Leclerc, 35700 Rennes

Soumis le 25.1.2006, accepté le 1.2.2006

Résumé : Les propriétés colligatives sont, par définition, les grandeurs thermodynamiques de solutions ou de suspensions qui ne dépendent que du nombre de molécules (solutions moléculaires) ou de particules (dispersions colloïdales) mais pas de leur nature chimique. Leur mesure permet donc de déduire directement la concentration des espèces chimiques en solution, ce qui conduit à la détermination de la masse molaire du soluté. Elles ne sont valables qu'à grande dilution mais l'écart par rapport à cette idéalité donne des renseignements sur la compatibilité entre solvant et soluté. Parmi ces propriétés colligatives, on trouve la diminution de pression de vapeur du solvant, l'augmentation de la température d'ébullition et la diminution de la température de solidification du solvant. On a encore le phénomène d'osmose, c'est-à-dire le flux de solvant lors du contact entre une solution et le solvant par l'intermédiaire d'une membrane imperméable au soluté. Ces propriétés colligatives sont à opposer aux propriétés non-colligatives qui dépendent fortement de la nature des particules en solution ou suspension, y compris à faible concentration.

Potentiel chimique du solvant dans des solutions binaires — rappels

L'enseignement classique de la thermodynamique des solutions part généralement des lois de Raoult et Henry, qui concernent respectivement les variations des pressions partielles du solvant et du soluté dans la phase vapeur en équilibre avec une solution binaire [1]. Avec la loi de Raoult et si le solvant est repéré par l'indice *S*, on arrive ainsi à une pression dans la phase vapeur de la solution p_S qui s'écrit $p_S = p_S^+ x_S$ où p_S^+ est la pression de vapeur saturante du solvant pur et x_S la fraction molaire de solvant. Ces résultats expérimentaux, valables lorsque les solutions sont très diluées, permettent d'écrire le potentiel chimique du solvant lorsque la solution se comporte de manière idéale (activité et fraction molaire sont donc confondues, ce qui est toujours vrai à grande dilution) comme :

$$\mu_S\left(T,P,x_S = 1 - x_p\right) = \mu_S^+(T,P) + RT\ \ln\left(x_S\right) = \mu_S^+(T,P) + RT\ \ln\left(1 - x_p\right), \qquad (1)$$

$$\approx \mu_S^+(T,P) - RTx_p$$

où on note x_p la fraction molaire en particules (solutés moléculaires ou particulaires), l'approximation finale n'étant valable qu'à faible concentration en soluté. Notez bien que la partie $RT\ \ln\left(1 - x_p\right)$, imposant une diminution du potentiel chimique du solvant pur $\mu_S^+(T,P)$, est un terme dont l'origine

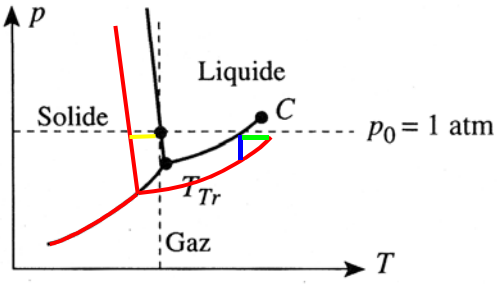


Figure 1 : Diagramme de phases de l'eau et d'une solution aqueuse. Les courbes noires représentent les lignes de transitions entre les phases solide et liquide, liquide et gaz et solide et gaz. En surimpression rouge, le diagramme de phases d'une solution diluée et le glissement des lignes de transitions de phases (en jaune, la diminution de la température de fusion ; en vert, l'augmentation de la température d'ébullition ; en bleu, la diminution de la pression de vapeur du solvant).

purement entropique ne dépend d'aucun détail moléculaire. C'est la première et la plus fondamentale des propriétés colligatives qui indique explicitement que le potentiel chimique du solvant varie linéairement avec la fraction molaire en soluté sans prise en compte de sa nature chimique, à condition de se limiter aux solutions très diluées. Elle n'est en général pas directement utilisée en raison des difficultés inhérentes à la mesure du potentiel chimique. Par contre, la loi de Raoult est utilisable directement et sans grandes difficultés puisqu'il suffit de se procurer un manomètre précis pour évaluer, à température donnée, la diminution de la pression de vapeur au-dessus d'une solution contenant un soluté non-volatil par rapport à celle du solvant pur.

La pression de la vapeur au-dessus de la solution étant plus faible que celle du solvant pur, il est évident que la température d'ébullition (atteinte lorsque la pression partielle de la vapeur est égale à la pression atmosphérique) de la solution sera plus grande que celle du solvant pur, Figure 1. En exprimant les concentrations des solutés à l'aide de leur molalité m_i (en moles de soluté par kilogramme de solvant, c'est-à-dire une concentration indépendante de la température), on arrive à grande dilution à :

$$\Delta T = T_{eb}(x_S) - T_{eb}(x_S = 1) = K_b \sum_i m_i \qquad (2)$$

Dans cette expression, K_b est la constante d'ébullioscopie qui dépend du solvant uniquement, tandis que la somme s'effectue sur la totalité des solutés en solution ou en dispersion (Tableau 1). Dans le cas d'une solution à 100 mmol/kg de glucose, l'augmentation de la tem-

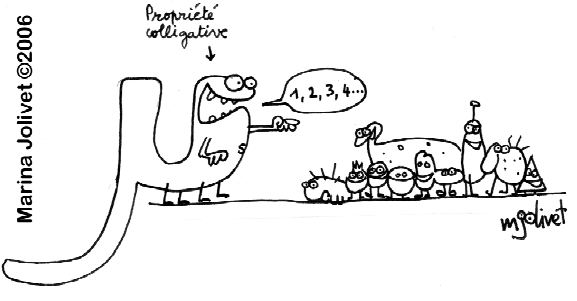


Tableau 1 : Températures de fusion (T_f) et d'ébullition (T_b) de différents composés chimiques. Les 2 dernières colonnes contiennent les coefficients de dépendance des températures de fusion (K_f) et d'ébullition (K_b) exprimés en Kelvin par molalité (nombre de moles par kilogramme de solvant).

Solvant	Formule chimique	T_f (°C)	T_b (°C)	K_f (K/m)	K_b (K/m)
Eau	H_20	0	100	-1,858	0,521
Acide acétique	CH_3C0_2H	16,6	118,5	-3,59	3,08
Benzène	C_6H_6	5,455	80,2	-5,065	2,61
Camphre	$C_{10}H_{16}O$	179,5	—	-40	—
Disulfure de carbone	CS_2	—	46,3	—	2,40
Cyclohexane	C_6H_{12}	6,55	80,74	-20,0	2,79
Ethanol	CH_3CH_2OH	—	78,3	—	1,07

Données de Landolt-Bornstein, 6th Ed., Zahlenverte und Functionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik, und Technik, Vol II, part IIa, Springer-Verlag, 1960. Pp 844-849 and 918-919 [2].

pérature d'ébullition sera la même qu'avec une solution de NaCl à 50 mmol/kg. Dans la même façon, on observe une diminution de la température de solidification de la solution si le soluté n'est pas (ou peu) soluble dans le solide selon l'équation :

$$\Delta T = T_{sol}(x_S) - T_{sol}(x_S = 1) = K_f \sum_i m_i \qquad (3)$$

où il ne faut pas oublier qu'il s'agit bien d'une diminution de la température de solidification. La constante de cryoscopie, K_f, est donc négative (Tableau 1 [2]).

La non idéalité peut simplement résulter d'interactions attractives ou répulsives entre molécules ou particules comme avec le modèle des solutions régulières qui ne peuvent plus être ignorées dès que la concentration en soluté augmente [1]. Il faut donc ajouter des termes dans l'équation (1) susceptibles de décrire une probabilité de trouver à proximité l'une de l'autre 2 molécules ou particules de solutés. Il s'agit forcément dans ce cas d'un terme en x_p^2, conduisant dans ces conditions à une expression du type développement limité du potentiel chimique à l'ordre 2 selon les fractions molaires :

$$\mu_1(T, P, x_S = 1 - x_p) \approx \mu_S^+(T, P) - RTx_p - b(x_p)^2, \qquad (4)$$

Rien n'empêche le lecteur de poursuivre plus avant le développement limité afin d'inclure des termes d'ordre supérieur. Les préfacteurs devant les termes d'ordre 2, 3,… sont importants pour recueillir des informations sur le comportement réel de la solution et des indications sur l'attrait des solutés pour le solvant.

Marina Jolivet ©2006

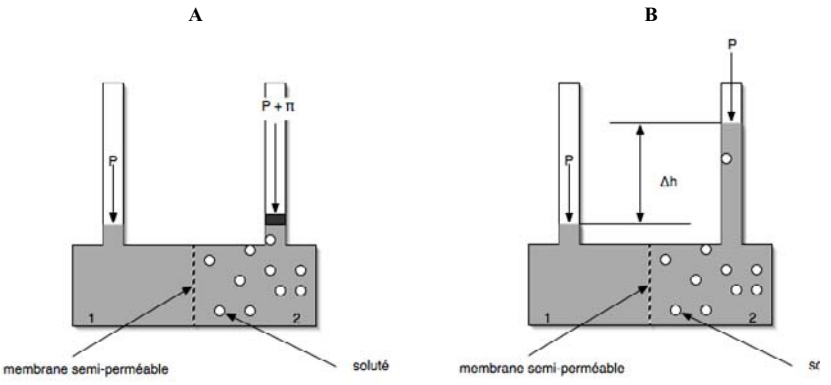


Figure 2 : Schémas de 2 expériences d'équilibre osmotique ente un solvant pur et une solution, à travers une membrane semiperméable, en présence d'une pression extérieure (atmosphérique) *P*. (A) Le volume du compartiment 2 reste à volume constant à condition d'imposer une surpression mécanique π par rapport à *P*. (B) En l'absence de surpression mécanique exercée au dessus du compartiment de droite, celui-ci se remplit jusqu'à ce que la colonne de solution ait atteint une hauteur correspondant à la pression osmotique π.

Equilibre osmotique de solutions non-ioniques

Intéressons-nous maintenant à deux récipients. Le premier (indice 1) contient de l'eau pure, tandis que l'autre, repéré par l'indice 2, est rempli d'une solution aqueuse d'un polymère hydrosoluble par exemple. L'eau étant le seul composé présent dans les 2 compartiments, on peut s'intéresser au déséquilibre chimique de ce composé entre les deux sous-systèmes et donc aux valeurs associées du potentiel chimique de l'eau. Dans le premier, on a $\mu_S(T,P,x_S=1)=\mu_S^+(T,P)$ (l'exposant + indique le composé pur) tandis que dans le second, on a $\mu_S(T,P,x_{S2})=\mu_S^+(T,P)+RT\ln(a_{S2})$. Par définition de l'activité, $a_{S2}<1$, et on déduit immédiatement l'inégalité :

$$\mu_S(T,P,x_{S1}=1)\geq\mu_S(T,P,x_{S2}), \qquad (5)$$

où l'indice *S* représente le solvant (ici, l'eau) tandis que le numéro identifie le compartiment (1 pour le solvant pur, 2 pour la solution). Cette expression est générale puisque nous faisons intervenir le coefficient d'activité mais on peut, en fonction du type de solution, utiliser les expressions déjà mentionnées ci-dessus dans les équations (1) et (4).

On impose ensuite le contact entre les solutions contenues dans ces deux récipients, en mettant en place une séparation semi-perméable (perméable à l'eau mais pas au polymère) entre les compartiments, Figure 2A ou B. Afin de maintenir les interfaces des deux solutions à la même hauteur et empêcher un mouvement net d'eau à travers la membrane, on constate expérimentalement que nous devons appliquer sur le deuxième compartiment une surpression mécanique, π, qui est par définition la pression osmotique, Figure 2A.

Si on laisse maintenant le système atteindre un équilibre à la pression extérieure, on constate alors que le ménisque marquant l'interface eau/air du compartiment 2 est plus haut que celui du

compartiment 1, Figure 2B. La surpression correspondante à la hauteur de la colonne de solution du compartiment 2 est aussi égale à la pression osmotique, $\pi = (\rho_2 - \rho_{air})gh \approx \rho_S gh$ (ici, on néglige la densité de l'air par rapport à celle de la solution polymérique, elle-même proche de celle du solvant pur). Pour simplifier à l'extrême, et cela pourrait ressembler à une incompréhension, on peut remarquer que les molécules de polymères auront plus de place si une partie du solvant contenu dans le premier compartiment franchit la membrane. C'est un comportement analogue à celui de la détente d'un gaz dans une enceinte fermée pourvue d'un piston coulissant mais comme on le verra néanmoins, c'est bien l'énergie (potentiel chimique) des molécules de solvant qui est impliquée dans cette évolution des niveaux d'eau.

Comment peut-on relier cette pression osmotique aux caractéristiques physico-chimiques des solutions de ces deux compartiments ? Pour atteindre un équilibre après contact, l'état initial donné par l'inégalité de l'équation (5) doit évoluer. En raison du signe négatif de $\ln(a_{S2})$, le potentiel chimique de l'eau dans le compartiment 2 doit augmenter. Il suffit d'accroître la pression dans ce récipient puisque $\partial\mu_i / \partial P = \overline{V}_i \geq 0$ ($\overline{V}_i$ étant le volume molaire partiel, voir cours de thermodynamique). Dans les conditions de l'équilibre, nous aurons donc :

$$\mu_S(T, P, x_{S1} = 1) = \mu_S(T, P + \pi, x_{S2}) \Leftrightarrow \mu_S^+(T, P) = \mu_S^+(T, P + \pi) + RT \ln a_{S2,T}$$

Nous savons par ailleurs que :

$$\mu_S^+(T, P + \pi) = \mu_S^+(T, P) + \int_P^{P+\pi} \left.\frac{\partial \mu_S^+}{\partial P}\right|_T dP = \mu_S^+(T, P) + \int_P^{P+\pi} \overline{V}_S^+(T, P) dP \approx \mu_S^+(T, P) + \pi \cdot \overline{V}_S^+(T)$$

la dernière approximation étant valable pour les phases condensées (le volume partiel des phases condensées ne varie que très faiblement avec la pression). L'égalité des potentiels chimiques s'écrit finalement :

$$\mu_S^+(T, P) \approx \mu_S^+(T, P) + \pi \cdot \overline{V}_S^+(T) + RT \ln(a_{S2}) \Leftrightarrow -RT \ln(a_{S2}) = \pi \cdot \overline{V}_S^+(T) \qquad (6)$$

A partir de ce point, les développements ultérieurs utilisent des hypothèses plus ou moins contraignantes pour le comportement des solutions. La première hypothèse considère que le mélange est idéal (voir section précédente). Dans ces conditions, $a_{S2} = \gamma_{S2} \cdot x_{S2} \approx x_{S2} = 1 - x_{p2}$. Après insertion dans le logarithme et développement selon x_{p2}, on arrive à :

$$\pi \cdot \overline{V}_S^+(T) \approx RT \cdot x_{p2} = RT \frac{n_{p2}}{n_{p2} + n_{S2}} \approx RT \frac{n_{p2}}{n_{S2}}$$

que l'on peut encore écrire :

$$RT \cdot n_{p2} \approx \pi \cdot \left(n_{S2} \cdot \overline{V}_S^+(T)\right) \approx \pi \cdot V_{S2} \Leftrightarrow \pi \approx RT \cdot [p] \qquad (7)$$

si V_{S2} est le volume occupé par le solvant (eau) dans le 2e compartiment, lui-même proche du volume total et si $[p]$ est la concentration en polymère. Cette équation, dite équation de VAN'T HOFF, a donc la même forme que celle des gaz parfaits. Son application à la description de la dépendance de la pression osmotique avec le nombre de molécules ou de particules effectivement dispersées est donc limitée à des solutions suffisamment diluées pour que le critère d'idéalité soit valide.

Lorsque l'on essaie de mieux décrire le comportement de solutions réelles, on est rapidement conduit à considérer une dépendance non-linéaire de la pression osmotique avec la fraction molaire de solutés. Si on reprend en effet l'expression de l'activité, on peut écrire :

$$a_{S2} = \gamma_{S2} \cdot x_{S2} = 1 - x_{p2} + \alpha(T) x_{p2}^2 + \beta(T) x_{p2}^3 + \cdots$$

les termes d'ordre 0 et 1 en x_{p2} étant justifiés par la loi de Raoult. Après le développement limité du logarithme népérien par rapport à x_{p2} ($\ln(1-x) \approx -x - x^2/2 + \cdots$), on arrive à la forme suivante, équ. (6) :

$$\frac{\pi \cdot \overline{V}_S^+(T)}{RT} \approx x_{p2} + Bx_{p2}^2 + \cdots$$

Dans cette équation, $\overline{V}_S^+(T)$ est le volume molaire du solvant (pur) à la température d'étude. Si on définit c_p comme la fraction massique de particules (soluté moléculaire ou particulaire) par unité de volume (en kg/m^3≡g/l) :

$$c_p = \frac{n_p M_p}{n_S \overline{V}_{S2}(T) + n_p \overline{V}_{p2}(T)} \approx \frac{n_p M_p}{n_S \overline{V}_S^+(T)} = \frac{n_p M_p}{n_S \overline{V}_S^+(T)} \approx x_p \frac{M_p}{\overline{V}_S^+(T)},$$

on arrive à l'expression suivante, permettant d'estimer la masse molaire du soluté :

$$\frac{\pi \cdot \overline{V}_S^+(T)}{RT} \approx \frac{\overline{V}_S^+(T)}{M_p} c_p + B\left(\frac{\overline{V}_S^+(T)}{M_p}\right)^2 c_p{}^2 + \cdots \Leftrightarrow \frac{\pi}{RTc_p} \approx \frac{1}{M_p} + B'c_p + \cdots \tag{8}$$

Cette dernière équation peut être utilisée afin de déterminer la masse molaire d'un polymère, en particulier sous sa forme extrapolée à très faible concentration en soluté. Il faut bien noter que ces relations ne sont que des approximations, en particulier pour ce qui concerne pour la relation entre les coefficients B' et B qui dépend effectivement des concentrations molaires et massiques. Il est de plus très important de bien contrôler l'homogénéité des unités choisies (c_p est une concentration massique en kg/m^3, π s'exprime en Pa, M_p s'exprime en kg/mol, RT en Joules. B', le second coefficient du viriel, doit donc être en m^3.mol/kg^2). D'autres concentrations peuvent être introduites comme la molalité précédemment indiquée. Nous avons alors :

$$x_P = m_P M_S\left(1 - m_P M_S + (m_P M_S)^2 - (m_P M_S)^3 + \cdots\right), x_P^2 = (m_P M_S)^2\left(1 - 2m_P M_S + (m_P M_S)^2 - 2(m_P M_S)^3 + \cdots\right) \text{ et } x_P^3 = \cdots$$

où M_S est la masse molaire du solvant. Nous pouvons déduire, sans donner le lien explicite entre les coefficients B et B'' :

$$\frac{\pi \cdot \overline{V}_S^+(T)}{RTM_S} = \frac{\pi}{RT \cdot \rho_S} \approx m_{p2} + B''m_{p2}^2 + \cdots \tag{9}$$

en introduisant la masse volumique du solvant ρ_S en kg par m^3. Cette dernière relation exprimée en fonction de la molalité est généralement celle qui est utilisée par les appareillages. Plus précisément, les mesures indiquent la valeur de $\pi/(RT \cdot \rho_S)$ en osmolarité par kg de solvant (unité homogène à la molalité). A charge de l'utilisateur d'en déduire les informations adéquates, en particulier lorsque le comportement de la solution s'écarte significativement de la loi de Van't Hoff.

Le cas des solutions ioniques est plus long à décrire et ne sera donc pas abordé ici. Nous nous contenterons d'admettre qu'avec les ions de petite taille, les résultats obtenus ci-dessus sont généralisables à condition de prendre en considération l'ensemble des particules chimiquement actives. Si les solutions contiennent des particules chargées imperméantes dispersées dans des solutions salines (dont les sels sont perméants), nous sommes contraints d'introduire l'équation de Donnan et un potentiel de membrane pour comprendre l'ensemble des phénomènes qui se produisent en parallèle avec l'équilibre osmotique.

Osmoses et quelques phénomènes naturels

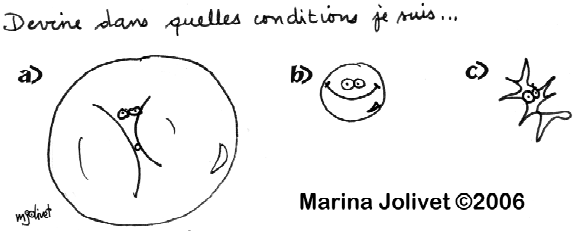
Da façon générale, les cellules vivantes sont entourées d'une membrane cytoplasmique semi-perméable et éventuellement d'une paroi supplémentaire dont l'une des principales fonctions est d'améliorer le comportement mécanique de la cellule ou de l'organisme dans son ensemble. Ces séparations protègent le cytoplasme de l'environnement mais elles permettent également une communication. L'eau passe ces barrières très facilement si l'on considère l'organisation membranaire et, en particulier, la structure en bicouche des lipides membranaires. Cette perméabilité accrue est liée à la présence de protéines membranaires spécialisées dans le transport de l'eau, les aquaporines [3,4], qui sont impliquées dans le fonctionnement de nombreuses cellules spécialisées du règne animal et végétal.

Cellules animales et organes

Les cellules animales ne sont pourvues que d'une membrane cytoplasmique qui résiste très modestement à un environnement mal contrôlé. Outre les nutriments indispensables, le milieu de culture doit ainsi posséder une osmolarité particulière (solution isotonique, obtenue par exemple avec une solution de NaCl à 9‰ massique) vis-à-vis de laquelle la cellule garde un volume constant. Dans des conditions hypotoniques (le milieu extracellulaire a une osmolarité plus faible que le cytoplasme), les cellules pourvues d'une simple membrane cytoplasmique ont un volume interne qui augmente jusqu'à atteindre un équilibre osmotique éventuel ou bien "explosent" après avoir dépassé leur limite d'expansion (lyse cellulaire). Dans des conditions hypertoniques au contraire, les cellules se rétractent jusqu'à adopter des formes particulières comme dans le cas du phénomène de "crénation" du globule rouge [5].

Pour ce qui nous concerne, ce sont les reins qui assurent l'isotonicité des fluides extracellulaires mais ces deux phénomènes (hypo ou hypertonicité des fluides extracellulaires) peuvent être provoqués par une hydratation mal contrôlée, un défaut dans la sécrétion de l'hormone antidiurétique (vasopressine) ou un dysfonctionnement rénal : (i) on ne peut pas boire de l'eau de mer sans souffrir à terme de déshydratation cellulaire et (ii) on ne peut pas boire trop d'eau hypotonique sans risquer une "intoxication à l'eau" (hyponatrémie) qui semble être l'un des risques de sports intensifs comme le marathon [6,7]. Dans ce dernier cas, l'organe qui souffre en tout premier lieu est le cerveau dont l'expansion (provoquée par “dilution”) est limitée par la boîte crânienne.

L'œil est l'autre organe pour lequel les phénomènes osmotiques jouent un rôle fondamental. C'est en particulier vrai pour la cornée et le cristallin (voir par exemple [8,9]



pour un rappel concernant l'anatomie de l'œil), qui ont naturellement tendance à "gonfler" sans pompage permanent des fluides intra-oculaires. C'est l'organisation régulière, contrôlée et dense des réseaux fibreux poly-ioniques de ces deux régions qui maintient leur transparence (absence de turbidité) vis-à-vis de la lumière, en assurant un indice de réfraction parfaitement homogène dans l'ensemble du volume. La cornée par exemple est constituée de microfibrilles de collagène (diamètre ≈ 30 nm, c'est-à-dire de l'ordre du vingtième de la longueur d'onde de la composante jaune du spectre visible) sur lesquelles se fixent des chaînes latérales faiblement chargées, la capacité de "gonflement" du gel en fonction de la quantité de solution physiologique disponible étant essentiellement assurée par la fixation d'ions chlorure [10]. Les microfibrilles sont arrangées en couche parallèle, les axes de ces fibres étant généralement orientés dans l'œil humain de façons horizontale et verticale. Cette organisation n'est pas caractérisée par un ordre à grande distance (ce n'est pas un cristal) mais seulement pas une organisation liquide avec une distance de répétition entre microfibrilles de 67 nm dans les conditions normales. En cas de "gonflement" de la cornée, l'augmentation de la distance se produit essentiellement selon l'axe optique, les couches de microfibrilles s'écartant les unes des autres. La régulation du "gonflement" implique un état stationnaire où sont contrebalancés la tendance naturelle du gel à augmenter son volume et sa déshydratation par "pompage" métabolique. La compréhension du comportement osmotique de ce gel chargé dépasse le but fixé à ce document et pourra éventuellement devenir le sujet d'un prochain article. Il suffit de retenir que les raisons physico-chimiques à l'origine de la perte partielle de transparence de la cornée ne sont pas encore clairement identifiées, l'apparition de régions dépourvues de microfibrilles de collagène et donc riches en fluide physiologique pouvant en être l'une des causes.

Cellules végétales

L'une des principales différences entre cellules animales et cellules végétales qui nous intéressera est l'existence d'une paroi extracellulaire pour les deuxièmes, qui modifie de façon importante leur comportement vis-à-vis des déséquilibres osmotiques [11]. Cette paroi extracellulaire, très résistance à l'expansion, permet à la cellule végétale d'acquérir une "pression de turgescence" dont les effets directs sont de s'opposer aux conséquences du contact avec des fluides du système vasculaire végétal typiquement hypotoniques [12]. En partant d'une condition isotonique et en plaçant ensuite la cellule végétale dans un milieu hypotonique (dans l'autre sens, on parle de plasmolyse [13]), la membrane interne a un volume qui augmente dans un premier temps jusqu'au remplissage de l'espace délimité par la paroi externe. A partir de cet état, toute augmentation infinitésimale du volume cytoplasmique impose un accroissement de la surface de la paroi externe, ce qui ne peut se faire de manière significative en raison des propriétés mécaniques de cette dernière. La pression mécanique que la paroi génère pour s'opposer à son expansion finit par arrêter le flux d'eau à travers la membrane cytoplasmique, de manière parfaitement analogue à l'expérience présentée dans la Figure 2A.

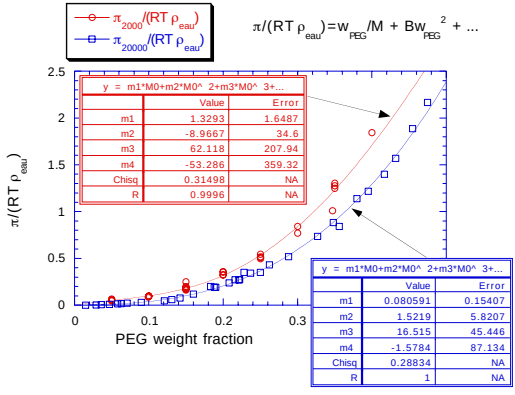


Figure 3 : Evolution de la pression osmotique de deux solutions de polyéthylène glycol de masses molaires différentes (données du Dr P. Rand accessibles à http://www.brocku.ca/researchers/peter_rand/osmotic/osfile.html).

La pression de turgescence est très importante pour la croissance des plantes ou leur tenue mécanique. Un défaut d'humidité dans le sol conduit ainsi à un ramollissement de la structure (cas des cactus, expérience de l'auteur) et/ou au flétrissement (cas des lauriers en pot qui perdent facilement leur feuillage en réponse à un assèchement du sol, expérience de l'auteur).

Mesures du comportement osmotique de colloïdes

La pression osmotique, la pression de vapeur du solvant, la température d'ébullition ou de fusion sont des propriétés des solutions qui ne dépendent, en première approximation, que du nombre de molécules de solutés présents, sans que les détails moléculaires de ces solutés ne soient importants (la condition de forte dilution est toujours requise). Il s'agit donc bien de propriétés colligatives. Inversement, la mesure de ces propriétés colligatives nous renseigne sur l'évolution du potentiel chimique du solvant et sur la concentration apparente de solutés dissous. Cette concentration est apparente car on a pour habitude de mesurer ces différentes températures (ébullition, fusion) et pressions (de vapeur et osmotique) et d'attribuer aux solutions correspondantes des valeurs de concentration effective. Attention néanmoins. Il ne s'agit pas de la concentration réelle des solutés en solution mais seulement d'une concentration équivalente qui donnerait, dans le cadre des solutions diluées, les mêmes températures et pressions. Dans le cas de la pression osmotique, on obtient ainsi des osmolarités par litre de solution (c'est-à-dire par définition la pression π divisée par RT en mol/l) ou par kilogramme de solvant.

Comportement non idéal de solution de PEG de différentes masses molaires

Sur la Figure 3, on peut observer la variation de la pression osmotique en fonction de la fraction massique de polyéthylène glycol (PEG) en solution, dans le cas de deux polymères de masses molaires

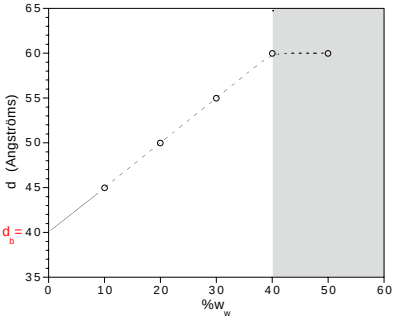


Figure 5 : Représentation schématique de la dépendance de la distance de répétition *d* de la phase lamellaire avec la fraction massique d'eau dans l'échantillon %w_w. La distance extrapolée à l'origine est l'épaisseur de la bicouche. Au delà de %w_w = 40 (région grisée), il apparaît un diphasique eau/phase lamellaire et la distance de répétition devient constante. La limite d'hydratation correspond donc à une distance de répétition égale à 60 Å et à une épaisseur d'eau égale à 20 Å.

Figure 5 : Interactions entre 2 surfaces macroscopiques.

très différentes. Le polymère considéré ne portant pas de charge effective, on peut considérer que ce comportement est celui de solutions qui suivent la loi de VAN'T HOFF aux faibles concentrations, puis qui s'en écartent au-delà. On peut donc écrire :

$$\frac{\pi \cdot V^{+}_{eau,T}}{RT} = x_{PEG} + Bx^2_{PEG} + \cdots = w_{PEG} \cdot \frac{M_{eau}}{M_{PEG}} + B\left(\frac{M_{eau}}{M_{PEG}}\right)^2 w^2_{PEG} + \cdots$$

où l'on a substitué après la dernière égalité la variable fraction massique w_{PEG} à la variable fraction molaire x_{PEG}. Après réarrangement, on obtient :

$$\frac{\pi}{RT\rho_{eau}} = \frac{w_{PEG}}{M_{PEG}} + B' \cdot w^2_{PEG} + \cdots$$

On a donc bien fait de représenter les variations de $\pi / RT\rho_{eau}$ en fonction de la fraction massique w_{PEG}, Figure 3.

La comparaison des deux comportements à dilution infinie devrait indiquer des masses molaires différentes d'un facteur 10. Ce n'est manifestement pas le cas puisque le rapport des coefficients $m_1 = 1/M_{PEG}$, qui valent respectivement 1,33 et 0,08, est proche de 16. Pour comprendre l'origine de ce phénomène, on peut en particulier remarquer que ces polymères ne sont probablement pas purs en

solution, les masses molaires moyennes de 2000 et 20000 indiquées sur la figure n'étant que des indications. Il faut alors considérer la pression osmotique effective comme une somme des pressions osmotiques π_j correspondant à chaque fraction j de polymère ayant des masses molaires différentes $M_{PEG,j}$:

$$\frac{\pi}{RT\rho_{eau}} = \frac{\sum \pi_j}{RT\rho_{eau}} = \sum \frac{w_{PEG,j}}{M_{PEG,j}} + \cdots = \frac{1}{\overline{M}} \sum w_{PEG,j} + \cdots$$

où on a posé par définition :

$$\overline{M} = \frac{\sum w_{PEG,j}}{\sum w_{PEG,j} / M_{PEG,j}}$$

La fraction massique totale $\sum w_{PEG}$ est connue ainsi que la pression osmotique. On déduit donc une masse molaire moyenne, où les fractions massiques caractérisées par un faible poids molaire peuvent prendre beaucoup d'importance sur le résultat de l'expérience.

D'autres représentations plus adaptées à l'exploitation des données d'osmolarité, en particulier pour déduire la masse molaire moyenne ou le second coefficient du viriel sont abordées dans différents ouvrages [14].

Mesures des interactions entre objets colloïdaux

Dans cette partie, nous présenterons une application des mesures osmotiques à l'évaluation des interactions entre bicouches lipidiques organisées en phase lamellaire. Nous nous contenterons d'une version simplifiée et idéalisée des travaux de Rand et Parsegian concernant les mesures de forces d'hydratation entre bicouches [15].

Considérons une phase lipidique lamellaire se comportant de façon extrêmement simple lorsque l'on change le degré d'hydratation. Plus précisément, supposons que la variation de la fraction massique d'eau dans l'échantillon préserve les caractéristiques géométriques de la bicouche (i.e., conservations de la surface moléculaire a_l des lipides et de l'épaisseur de la bicouche d_b avec le changement d'hydratation). Dans ces conditions, et c'est une propriété très simple des organisations lamellaires, la distance de répétition de la phase lamellaire variera linéairement avec la quantité d'eau, en suivant schématiquement la dépendance idéale représentée sur la Figure 4. C'est un comportement simplifié mais typique du mélange d'un phospholipide tel que la stéaroyl phosphatidyl choline (SOPC) avec de l'eau pour lequel la limite d'hydratation est atteinte à environ 40% massique d'eau. On peut noter également que, dans le cadre simplifié considéré, c'est la fraction volumique d'eau qui doit effectivement varier linéairement avec la distance de répétition de l'échantillon et pas la fraction massique. On arrive néanmoins à la même dépendance linéaire car les masses volumiques de l'eau et du lipide sont très voisines [15].

La phase lamellaire du paragraphe précédent est maintenant placée dans un sac à dialyse et mise en contact avec un réservoir de solution polymère dont on connaît la pression osmotique. On constate, par diffraction des rayons X aux petits angles (SAXS), que la distance de répétition diminue régulièrement avec l'accroissement de la pression osmotique de la solution polymère, Figure 5. Compte tenu de la Figure 4, nous pouvons alors également trouver la dépendance de la pression osmotique avec l'épaisseur d'eau (second axe des abscisses sur la Figure 5 et paramétrage fourni sur le tracé). Ces données, même si elles ne résultent pas de mesures expérimentales mais d'une idéalisation,

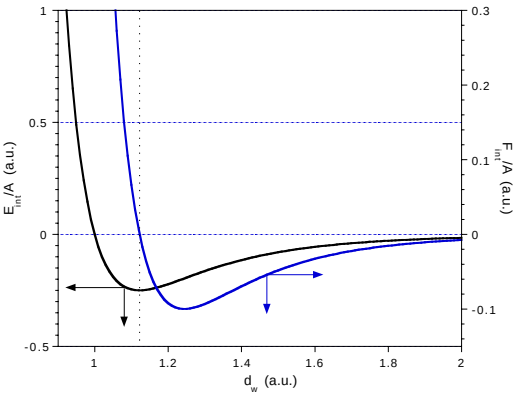


Figure 6 : Dépendance schématique de l'énergie et de la force d'interaction par unité de surface, entre bicouches dans une phase lamellaire, en fonction de l'épaisseur d'eau séparant les bicouches. On peut noter que la représentation est en unités arbitraires.

ont un comportement cohérent avec celui des bicouches lipidiques telles qu'étudiées par Rand et Parsegian [15].

Avant d'essayer d'interpréter ces informations, considérons la Figure 6. Deux surfaces macroscopiques planes se déplacent l'une par rapport à l'autre. L'espace interstitiel est rempli d'eau par exemple et ces deux surfaces sont en contact avec un réservoir d'eau. Si les deux surfaces se repoussent spontanément, les interactions sont par définition répulsives (Figure 6A) et il y a une pression non nulle entre les plans. Pour maintenir une distance de séparation constante et donc empêcher les surfaces de s'éloigner, cette pression doit être compensée par une pression du milieu extérieur de même module, cette force par unité de surface pouvant être d'origine osmotique. Dans le cas opposé (Figure 6B), les surfaces s'attirent et les interactions sont par définition attractives. La zone interstitielle exerce une traction (pression négative).

Le travail que doit fournir le milieu extérieur dans le cas des interactions attractives s'écrit, pour une modification *dx* de la position de la surface mobile :

$$\delta W = -P_{ext} \cdot dV_{ext} = P_{ext} \cdot dV_{int} = P_{ext} A \cdot dx = F_{ext} \cdot dx = -F_{int} \cdot dx$$

Dans cette équation, la quantité de travail des forces internes au système correspond à la variation d'énergie liée à une modification de la position des interfaces l'une par rapport à l'autre et donc à leurs interactions. On déduit dans ces conditions l'expression à retenir :

$$dE_{inter} = -F_{inter} \cdot dx \Leftrightarrow \frac{\partial E_{inter}}{\partial x} = -F_{inter}$$

Dans le cas de surfaces en interaction de très grande dimension, la force d'interaction F_{inter} augmente en module pour devenir infinie si la surface est infiniment grande. Dans ce cas, la force par unité de surface $F_{inter} / A = P_{inter}$ reste finie. C'est la grandeur physique pertinente permettant de comparer deux

situations où les surfaces sont de dimensions différentes, cette remarque étant également valable pour l'énergie d'interaction.

La situation que nous venons de décrire est applicable au cas d'une phase lamellaire hydratée. Dans le cas présenté dans l'article, un taux d'hydratation inférieur à $\%w_w = 40$ génère des répulsions entre bicouches, l'épaisseur d'eau d_w < 20 Å ne pouvant être maintenue qu'à l'aide d'un stress osmotique qui est en module égal à la pression entre les bicouches. A $\%w_w = 40$ et au delà, la phase lamellaire est en équilibre avec un réservoir d'eau pure et la distance de séparation reste constante. L'énergie entre bicouches est alors minimale et les forces d'interaction s'annulent, conduisant à une profil énergie d'interaction en fonction de la distance (force d'interaction en fonction de la distance) analogue à celui de la Figure 7.

Si nous essayons d'ajouter avec le lipide une quantité d'eau supérieure à ces 40%, on constate alors que la phase lamellaire coexiste avec une seconde phase ne contenant que de l'eau, Figure 4. Le potentiel chimique de l'eau interstitielle dans le diphasique en excès d'eau est donc le même que le potentiel chimique de l'eau pure : la pression osmotique (qui est directement reliée à la différence entre le potentiel chimique du solvant et celui d'une solution, équation (6)) du diphasique eau/phase lamellaire est donc nulle.

Si nous déshydratons la phase lamellaire initialement en limite de démixtion de façon à obtenir une fraction massique d'eau inférieure à 40%, nous devons la placer en contact avec un réservoir de solution polymère possédant une pression osmotique donnée. L'extraction d'eau se fait ici car son potentiel chimique dans la solution polymère est inférieur à celui de l'eau présente entre les bicouches en limite d'hydratation. Il n'est par contre pas possible d'augmenter la quantité d'eau au delà de 40% car il faudrait alors s'arranger pour augmenter le potentiel chimique du solvant pur pour accroître la séparation entre les bicouches à pression extérieure et température fixées.

On pourrait maintenant tracer de façon schématique l'évolution de l'énergie d'interaction (par unité de surface) entre les bicouches de la phase lamellaire. Si la quantité d'eau massique de l'échantillon est supérieure à 40%, les bicouches ont des interactions attractives les unes avec les autres qui les maintiennent à la distance indiquée de 20 Å. Cette distance correspond effectivement à un minimum d'énergie puisqu'il n'est pas possible d'augmenter la distance entre bicouches et que la déshydratation, c'est-à-dire la diminution de la distance entre bicouches, nécessite un stress osmotique. Nous avons donc une courbe qui a l'allure schématique de la Figure 7, où le minimum d'énergie est repéré par la ligne pointillée verticale, qui correspondrait pour notre cas à une distance de 20 Å.

A l'équilibre avec le réservoir de solution polymère, la phase lamellaire est partiellement déshydratée sous une pression constante égale à la pression osmotique du réservoir π, Figure 2, et la distance entre bicouches a diminuée (côté gauche par rapport à la ligne pointillée de la Figure 7). Dans le cas de surfaces répulsives, il faut donc fournir à la phase lamellaire un travail de déshydratation pour extraire la quantité d'eau ΔV qui s'écrit $\pi.\Delta V = \pi \cdot A(d_w - d_{w0}) < 0$ et qui correspond au changement de l'énergie d'interaction entre l'épaisseur du film d'eau à l'équilibre (d_{w0} = 20 Å) et la nouvelle épaisseur après déshydratation $d_w < d_{w0}$. On écrit aussi la force d'interaction par unité de surface $\pi = F_{inter} / A = P_0 \cdot \exp(-d_w / \lambda_{hyd})$, avec $P_0 = 4{,}9 \times 10^9$ Pa (~ 50000 atm !) et 1,45 Å. Si l'on souhaite maintenant obtenir le profil des forces d'interaction entre bicouches dans le cas de cette phase lamellaire pour des distances inférieures à d_{w0}, il suffit d'intégrer la dépendance de cette force d'interaction par unité de surface et on obtient :

$$\frac{\Delta E_{inter}}{A} = \int_{dw0}^{dw} -\frac{F_{inter}}{A}\,dx = \lambda_{hyd} \cdot P_0 \left[\exp\left(-\frac{d_w}{\lambda_{hyd}}\right) - \exp\left(-\frac{d_{w0}}{\lambda_{hyd}}\right) \right] \approx \lambda_{hyd} \cdot P_0 \exp\left(-\frac{d_w}{\lambda_{hyd}}\right)$$

On déduirait, par simple extrapolation de ces résultats, une énergie de contact (complète déshydratation) valant environ 0,735 J/m^2, c'est-à-dire une énergie de déshydratation de plus de 100 kJ/mol. C'est considérable ! On peut ainsi noter qu'il est extrêmement difficile, voire impossible, d'arracher les dernières molécules d'eau fixées aux têtes polaires des phospholipides.

Conclusion

En conclusion de cet article, on arrive à l'idée qu'une particule colloïdale, du simple fait de sa taille, peut voir sa libre circulation limitée au sein d'un système possédant une membrane poreuse. C'est un fait anodin quand on se réfère à l'origine de la limitation (taille des pores plus petits que taille du colloïde). On note néanmoins que l'interprétation physico-chimique du phénomène ne distingue pas fondamentalement les colloïdes des solutés moléculaires de petite taille. Un colloïde dans une solution a notamment un potentiel chimique comportant un terme entropique et un terme d'interaction (enthalpique) : *Les colloïdes sont donc suffisamment petits pour pouvoir être décrit avec des notions communes du monde microscopique*.

Références

[1] Atkins, P.W. (1998) Physical Chemistry, Oxford University Press, Oxford.
[2] hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/tables/bpelev.html#c1, consulté le 2 janvier 2006.
[3] en.wikipedia.org/wiki/Aquaporin, consulté le 2 janvier 2006.
[4] www.centre-evian.com/fondDoc/dos-science/10955.html, consulté le 3 janvier 2006.
[5] www.diaglab.vet.cornell.edu/clinpath/modules/heme1/crenated.htm, consulté le 27 décembre 2005.
[6] www.paris-nord-sftg.com/rev.pres.hyponatremie.0103.htm, consulté le 28 décembre 2005.
[7] www.merck.com/mrkshared/mmanual/section2/chapter12/12b.jsp, consulté le 28 décembre 2005.
[8] www.merckfrosst.ca/f/health/glaucoma/the_eye/anatomy/home.html, consulté le 29 décembre 2005.
[9] en.wikipedia.org/wiki/Eye, consulté le 29 décembre 2005.
[10] Helliot, G.F. and Hodson, S.A. (1998) Rep. Prog. Phys. 61, 1325-1365.
[11] Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Watson, J.D. (1989) Molecular Biology of the Cell, Garland Publishing, Inc., New York & London.
[12] www.snv.jussieu.fr/bmedia/sommaires/pv.htm, consulté le 29 décembre 2005.
[13] en.wikipedia.org/wiki/Plasmolysis, consulté le 4 janvier 2006.
[14] Munk, P. and Aminabhavi, T.M. (2002) Introduction to macromolecular science, John Wiley & Sons, New York.
[15] Rand, R.P. and Parsegian, V.A. (1989) Biochim. Biophys. Acta 988, 351-376.

Le MiDiFABs 5 (2006) 21-43

"Moisturizers" (Hydratants) & Cosmétique Entre mythe, réalité et controverse

Tanja Pott

UMR CNRS 6510, Av. Général Leclerc, 35700 Rennes

Soumis le 19.1.2006; accepté le 25.1.2006

Résumé : Les produits cosmétiques hydratants (crèmes, laits, gels, etc …), moisturizers en anglais, constituent un marché en forte croissance. Ces produits de beauté, qui trouvent aujourd'hui des consommateurs de plus en plus diversifiés (les jeunes, les pré-ados, les hommes …) attirent par des campagnes publicitaires persuasives. Cette revue tente d'éclaircir les actions des moisturizers et de détailler ce qui constitue aujourd'hui un consensus scientifique et ce qui est encore controversé. La peau et son hydratation sont abordées tout d'abord en se focalisant sur le *stratum corneum*, la partie extérieure de la peau. Pour ce qui concerne l'hydratation du *stratum corneum*, la pathologie de la peau sèche (xérose) et le modèle cyclique de la peau sèche sont brièvement présentés. A partir de ces fondamentaux, les différents types de moisturizers ainsi que l'efficacité de leurs ingrédients sont discutés, sans oublier les effets négatifs prouvés ou potentiels de certains d'entre eux ou encore certains mythes, comme il en existe toujours autour des produits de grande consommation. Les tendances et futures directions des recherches autour des moisturizers sont ponctuellement présentées, surtout dans l'objectif de faire apparaître ce grand challenge d'élargissement des connaissances sur le fonctionnement de la peau, l'identification des cibles thérapeutiques et des ingrédients actifs.

"Moisturizer", hydratant en français, est un mot largement utilisé en cosmétique et tout particulièrement surchargé d'attente de la part du consommateur. Pour ajouter à la confusion générale, on peut préciser qu'il y a en plus des hydratants thérapeutiques et des hydratants cosmétiques. Les dits "thérapeutiques" sont généralement recommandés par un médecin, notamment des dermatologues pour soigner certaines affections cutanées. Les dits "cosmétiques" sont "recommandés" par la publicité pour embellir le consommateur et pour accentuer son bien-être. L'action primaire d'un hydratant est bien évidemment d'hydrater la peau. Le consommateur d'un hydratant cosmétique est souvent tenté de croire que la crème hydratante apporte activement de l'eau, mais ceci est trop simpliste et le plus souvent erroné. Il s'agit tout d'abord d'un terme de marketing qui en tant que tel a peu voire aucun sens scientifique [1]. Les mots anglais ou anglicistes (moisturizers, émollients, occlusifs, humectants, etc…) seront ainsi retenus comme jargon adéquat, *i.e.*, cosmétique, dans cet article (voir aussi [2] dans ce numéro), qui tente de décortiquer mythe et réalité, en se basant sur des résultats scientifiques souvent partiels, parfois controversés et généralement issus de la recherche en dermatologie et non en cosmétique. La différence ? Elle est essentielle. La dermatologie ne traite pas la peau saine ou peau normale, qui est pourtant la cible de produits hydratants cosmétiques.

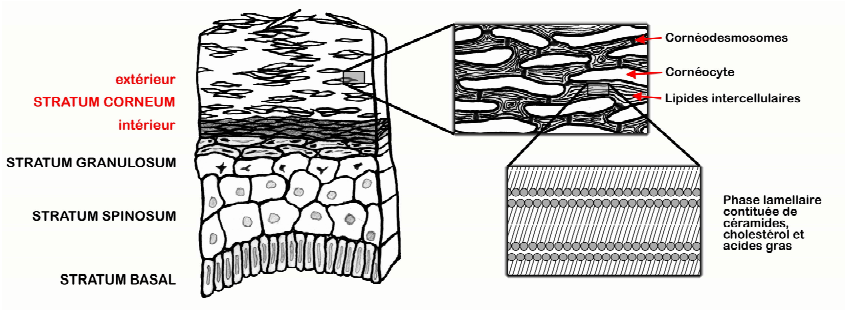


Figure 1 : Représentation schématique de l'épiderme (à gauche), inspirée de [5] et du *stratum corneum* (à droite).

Peau et hydratation

L'utilisation de crèmes cosmétiques hydratantes par le consommateur est diversifiée et le but n'est pas seulement de traiter une peau sèche et déshydratée, mais surtout de protéger la peau saine contre l'environnement, le temps, le vent, la pollution, le vieillissement, etc…, comme le marketing nous l'apprend. Typiquement, la publicité cosmétique communique qu'il est primordial de maintenir un niveau adéquat d'hydratation de la peau pour qu'elle reste lisse et souple face aux agressions citées au-dessus et peu importe le type de peau (normale, sèche, grasse, jeune, âgée, etc…).

D'un point de vue dermatologique, un traitement hydratant a plusieurs objectifs, *(i)* réparer les fines fissures de la peau, *(ii)* augmenter sa teneur en eau, *(iii)* réduire la perte d'eau à travers l'épiderme (*angl.* transepidermal water loss, TEWL) et *(iv)* restituer la fonction "barrière" de la peau [1,3]. On peut facilement retrouver ces points sur l'emballage de ces cosmétiques où ils sont traduits par *(i)* lisser la peau, *(ii)* et *(iii)* rendre la peau plus souple et atténuer les fines rides par gonflement et *(iv)* rendre la peau résistante vis-à-vis des agressions de l'environnement et, sous-entendu, vis-à-vis du vieillissement. Il se pose néanmoins la question de savoir comment ces différentes étapes d'un traitement hydratant dermatologique ou cosmétique sont liées entre elles. On peut même se demander s'il n'est pas suffisant de restituer la fonction "barrière" de la peau pour que les problèmes soulignés en *(i)*, *(ii)* et *(iii)* ne soient pas résolus. D'où vient-elle alors, cette fonction de barrière et quel est son lien avec l'hydratation ? Ce sont des questions fondamentales auxquelles il faut répondre avant de parler des moisturizers. Il est d'ailleurs intéressant et un peu inattendu de constater que, pour cette raison même, l'industrie cosmétique contribue fortement à la recherche fondamentale (voir aussi le supplément *La recherche des compagnies cosmétiques sur le stratum corneum*, pages 44-48 dans ce numéro).

La peau, notre plus grand organe (elle peut peser jusqu'à 4 kg et couvrir une surface d'environ 1.8 m^2), se compose de 3 couches, l'épiderme (0.1 à 1 mm) à l'extérieur, suivi du derme (0.3 à 3 mm) et de l'hypoderme constitué des tissus graisseux (épaisseur très variable). C'est l'épiderme qui assure la fonction barrière en nous protégeant de l'entrée de divers microorganismes et de certaines substances toxiques (peu perméable vis-à-vis des hydrophiles et imperméable pour des molécules > 500 Daltons [4]) et en maintenant la teneur en eau de notre corps. La déshydratation massive est en effet un des

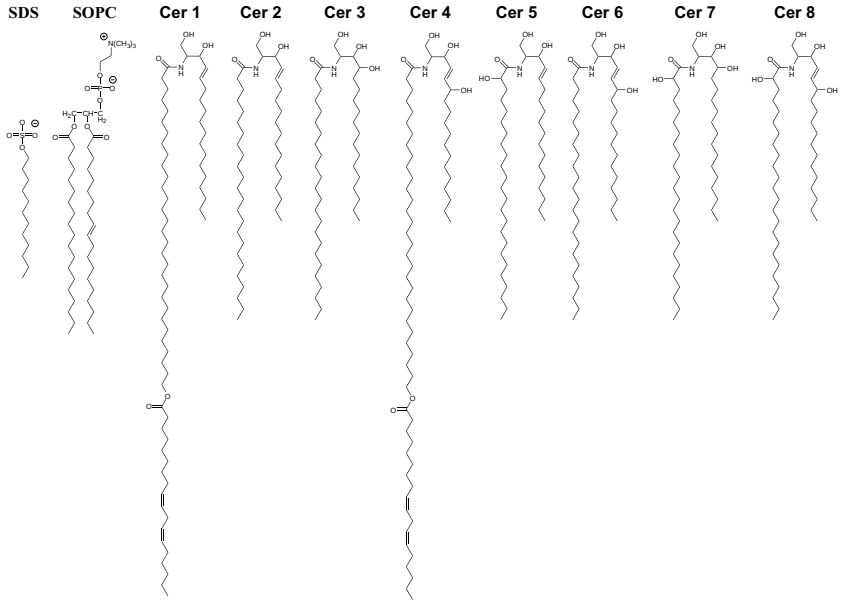


Figure 2 : Structures chimiques de différents amphiphiles. Le SDS ou sodium dodécyl sulfate, aussi connu sous le nom de SLS, est un tensioactif anionique. Le SOPC ou stéaroyloléoylphosphatidylcholine est un représentant typique des phospholipides naturels. Les céramides (Cer 1 à 8) sont des lipides atypiques mais majoritaires au niveau du stratum corneum.

problèmes majeurs dans des cas où il y a des surfaces importantes dépourvues d'épiderme, comme après de graves brûlures par exemple. L'épiderme lui-même est constitué de quatre différentes couches (Figure 1 [5]), dont le *stratum corneum* , cible principale des cosmétiques et souvent décrit, de façon un peu péjorative, comme une partie composée de cellules mortes. Il s'agit en réalité d'une région très complexe d'un point de vue structural et biochimique. C'est le *stratum corneum* qui est responsable de la fonction barrière de notre peau et qui est visé par tous les traitements hydratants, dermatologiques ou cosmétiques.

Le stratum corneum

Le *stratum corneum* est constitué d'une couche épaisse de 1 à 20 µm, faite de briques et de mortier (*angl.* brick and mortar model). Les briques correspondent aux cellules mortes, les cornéocytes, connectées entre elles par des cornéodesmosomes, entourés d'une matrice de lipides intercellulaires, le mortier. La composition lipidique est caractéristique, avec une prépondérance d'espèces saturées, contrairement aux lipides des membranes cellulaires chez les mammifères. Les céramides, avec leurs particularités structurales (Figure 2), constituent environ 47% des lipides du *stratum corneum*, suivis du cholestérol avec 24%, des acides gras présents à 11% et des esters du cholestérol pour 18%

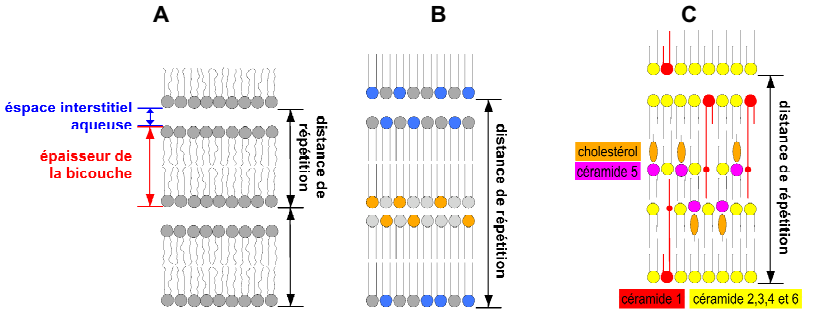


Figure 3 : Représentation schématique de différents arrangements lipidiques lamellaires et la distance de répétition correspondante. A) Phase lamellaire de phospholipides : Les bicouches sont centrosymétriques et la distance de répétition, d'environ 60 Å, inclut l'épaisseur d'une bicouche et d'une couche d'eau interstitielle. B) Représentation schématique d'un motif de répétition incluant deux bicouches lipidiques, chacune étant asymétrique dans la composition de ses monocouches. C) Modèle de "sandwich" de la phase lipidique extracellulaire du *stratum corneum* avec sa distance de répétition caractéristique de 130 Å (adaptée de [Bouwstra, 1998 #16]).

(pourcentages massiques). Ces molécules amphiphiles sont en phase lamellaire, c'est-à-dire auto-associées en membranes avec un empilement successif orienté principalement de façon parallèle à la surface de la peau [6]. Cette phase lamellaire établit la région continue du *stratum corneum*. Ainsi toute molécule devant passer cette barrière que constitue la peau, devra traverser cette phase d'amphiphiles [7,8]. C'est cette organisation particulière d'amphiphiles qui confère au *stratum corneum* cette propriété de barrière idéale vis-à-vis de la pénétration de molécules fortement polaires ou apolaires. Par contre, les molécules à polarité intermédiaire, voire amphiphiles, traversent plus facilement cette structure hautement organisée, un fait qui est d'ailleurs largement exploité dans l'administration transdermique des médicaments.

Organisation des lipides extracellulaires du stratum corneum

En dépit d'une organisation lamellaire du *stratum corneum* reconnue depuis le milieu des années 70, sa structure exacte reste toujours spéculative. Pourquoi cela ? On ne peut pas le comprendre sans s'intéresser un peu plus aux détails de cette phase lamellaire et notamment à sa distance de répétition. Cette distance de répétition correspond à la longueur du motif qui se répète dans une phase à organisation uni-dimensionnelle, c'est-à-dire un empilement de couches successives se propageant dans une seule et unique direction. Quand ces couches sont des bicouches d'amphiphiles (lipides ou tensioactifs) hydratées, la distance de répétition inclut une bicouche ainsi que la couche d'eau qui se situe dans l'espace interstitiel, c'est-à-dire entre deux bicouches (voir aussi Figure 3A). Concernant la phase lamellaire du *stratum corneum*, cette distance de répétition s'élève à d'étonnants 130 Å, fait tout d'abord démontré par microscopie électronique [9,10] puis confirmé par diffraction de rayons-X aux petits angles [9,11-14]. Sachant qu'une phase lamellaire de phospholipides ne fait que ≈ 60 Å, dont ≈ 40 Å pour la bicouche et ≈ 20 Å pour l'eau interstitielle (Figure 3A), et que la teneur en eau de la phase lamellaire du *stratum corneum* est relativement faible, cette observation pose immédiatement

des problèmes conceptuels. Ce motif de 130 Å doit contenir plus qu'une bicouche ! Divers modèles sont ensuite proposés pour éventuellement être rejetés plus tard. On parle d'ailleurs de *lamellae* pour désigner les couches successives de 130 Å de cette phase lipidique extracellulaire. Aujourd'hui, deux modèles paraissent particulièrement intéressants. Dans le premier modèle, le motif de 130 Å contient deux bicouches asymétriques, c'est-à-dire constituées de monocouches non-identiques (voir aussi Figure 3B). De récentes avancées indiquent que cette asymétrie est lipidique, et au moins en partie due à une distribution asymétrique du cholestérol [15]. L'autre modèle, dit le modèle sandwich, est plus complexe et se décrit mieux par un schéma que par des mots (voir Figure 3C) [16,17]. Il se base en outre sur l'observation expérimentale indiquant que la présence de céramide 1 semble indispensable pour former les *lamellae* de 130 Å [18,19]. Le céramide 1 représente environ 10% de tous les céramides du *stratum corneum* [20]. Avec sa structure assez singulière (voir Figure 2), il pourrait insérer ses deux chaînes grasses dans des monocouches différentes, adoptant ainsi une configuration où ses deux chaînes aliphatiques pointent dans des directions opposées [16]. Ce deuxième modèle en sandwich prend d'ailleurs explicitement en compte une autre observation expérimentale curieuse. La phase lipidique extracellulaire n'est pas uniforme, mais consiste en une phase cristalline (phase gel, arrangement latéral orthorhombique) où les chaînes grasses sont figées en configuration trans (*angl*. all-trans) et une phase fluide (arrangement latéral hexagonal) où les chaînes sont fondues et sujettes à une isomérisation gauche-trans [12,14,21]. La phase cristalline est prépondérante dans le *stratum corneum* humain, mais dans les parties extérieures du *stratum corneum*, la proportion des lipides en phase fluide avec un arrangement hexagonal des chaînes augmente fortement [22].

En dépit des incertitudes scientifiques concernant la structure exacte des *lamellae* extracellulaires du stratum corneum, il est néanmoins évident que les particularités de cette phase lipidique sont à l'origine de la fonction barrière de notre peau. La diffusion de l'eau et d'autres molécules à travers des *lamellae* de 130 Å est extrêmement limitée, voire quasiment impossible. La diffusion des molécules ne peut donc se faire principalement que parallèlement aux *lamellae* et à travers des défauts. Ceci augmente sensiblement la longueur des chemins à parcourir par diffusion passive, d'autant plus que les cornéocytes contribuent également à augmenter la complexité de ce "labyrinthe".

Hydratation du stratum corneum

In vivo la teneur globale en eau du *stratum corneum* se situe dans la fourchette de 15 à 20% [23]. Ces valeurs font encore référence. Néanmoins, des études plus récentes montrent une teneur en eau nettement plus importante, de 30 à 50% [24]. D'ailleurs, la teneur en eau varie de façon importante à travers le *stratum corneum*. Son hydratation est maximale à proximité du *stratum granulosum*, et minimale dans la partie la plus externe, celle des dernières 2 à 3 couches cellulaires [24,25]. L'essentiel de l'eau est contenu dans les cornéocytes et non dans l'espace extracellulaire. En effet, la phase lipidique extracellulaire de 130 Å ne montre aucune augmentation de sa distance de répétition avec une augmentation de teneur totale en eau du *stratum corneum* [11]. De la même façon, des *lamellae* reconstituées (contenant seulement des lipides) n'incorporent pas plus d'eau quand l'humidité relative de l'air augmente [18]. Il s'agit d'une autre bizarrerie de cette phase d'amphiphiles. Les phases lamellaires d'amphiphiles plus simples (tensioactifs ou phospholipides) montrent en effet des variations de leur distance de répétition en fonction de la teneur en eau du système, ce qui correspond

aux variations de l'épaisseur d'eau dans l'espace interstitiel. L'absence de gonflement de la phase lipidique extracellulaire du *stratum corneum* démontre qu'elle ne contient pas d'eau libre, mais uniquement de l'eau liée [26]. Ce n'est que dans des cas rares d'hydratation extrême que des micro-flaques d'eau se forment dans l'espace extracellulaire [27,28] en causant fragilité et macération du *stratum corneum*. L'eau devient ainsi irritante.

Les cornéocytes constituent donc le réservoir d'eau du *stratum corneum*, maintenu par ce qu'on appelle les "natural moisturizing factors", NMF (facteurs d'hydratation naturels). C'est en raison de la présence des NMF que les couches extérieures du *stratum corneum* peuvent retenir l'eau contre l'assèchement provoqué par l'environnement. Environ la moitié des NMF sont des acides aminés libres issus de la dégradation de la protéine filaggrin qui a lieu dans les profondeurs du *stratum corneum*, le reste étant essentiellement constitué de lactates, d'urée et d'électrolytes [1,5] mais aussi de glycérol et d'acide hyaluronique [29]. Les NMF sont donc riches en molécules hygroscopiques. Les concentrations des différents NMF ne sont pas constantes à travers le *stratum corneum* mais montrent des variations importantes qui dépendent de plus du composé considéré, comme il a été démontré par microscopie confocale de Raman [24]. Les seuls NMF clairement en relation avec l'hydratation du *stratum corneum*, mais aussi son pH et sa rigidité, sont le lactate et le potassium [30].

Les briques du *stratum corneum*, les cornéocytes, ont un diamètre de 30 - 40 µm, mais sont de faible épaisseur, de l'ordre de 0.2 – 0.3µm. Ils sont issus des kératinocytes, les cellules majoritaires de l'épiderme. Après leur formation dans le stratum basal, les kératinocytes prennent environ 2 semaines pour arriver dans le *stratum corneum* intérieur où ils s'aplatissent, perdent leur noyau et meurent en se transformant ainsi en cornéocytes. Les cornéocytes arrivent 14 jours plus tard à la surface de la peau où ils sont exfoliés [31]. L'enveloppe des cornéocytes, qui est modifiée par des transglutaminases pendant ce voyage à travers le *stratum corneum*, fait environ 10 nm d'épaisseur et est particulièrement stable [32]. L'enveloppe des cornéocytes est immature dans les couches profondes du *stratum corneum* et devient mature à proximité de la surface de la peau saine [33]. En raison de leurs caractéristiques mécaniques, on parle aussi des cornéocytes fragiles (immatures) et rigides (matures). Ces derniers représentent plus de 80% des couches extérieures du *stratum corneum* et sont associés à la fonction barrière de la peau saine [34]. L'exfoliation des cornéocytes à la surface de la peau (desquamation) implique des enzymes qui rompent spécifiquement la liaison entre les cornéocytes et les cornéodesmosomes.

Déshydratés, les cornéocytes sont durs et friables. Hydratés, ils sont responsables de l'apparence et des propriétés tactiles de la peau. Leur capacité à retenir l'eau est liée à leur forte teneur en NMF, générant une force osmotique importante. L'eau entre à travers l'enveloppe semiperméable des cornéocytes en raison du gradient osmotique ($\Pi_{interieur} >> \Pi_{exterieur}$). L'extensibilité limitée de leurs enveloppes limite ce gonflement. Dans l'eau déminéralisée, des conéocytes isolés sont capables de gonfler d'environ 50%, mais uniquement en hauteur et avec un changement de leurs propriétés viscoélastiques [35]. La majorité des cornéocytes gonfle uniformément, à l'exception des 2 à 4 couches les plus extrêmes [28]. Les plus externes n'absorbent quasiment pas d'eau. Une explication à ce phénomène est la perte des NMF internes [24], c'est-à-dire des osmolytes, et donc à une perte du gradient osmotique. Les cornéocytes les plus internes du *stratum corneum* montrent aussi une hydratation particulière. Ils gonflent nettement moins que les cornéocytes de la partie centrale du *stratum corneum*. Ils contiennent encore de la filaggrin et donc moins de NMF, c'est-à-dire moins

d'osmolytes, ce qui limite les forces osmotiques pouvant s'instaurer. Il a été proposé que ce gonflement particulier pouvait être central pour la fonction barrière de la peau humaine [28].

On réalise alors que le *stratum corneum* est loin d'être une couche uniforme mais montre des variations importantes en composition et comportement en fonction de sa profondeur. Réduire cette fascinante barrière à un simple assemblage de cellules mortes dans une matrice lipidique revient à négliger complètement sa biochimie, très active et trop complexe pour être décrite ici (pour une revue exhaustive, voir [36]), qui est à l'origine de cette variété. Cette biochimie est intimement associée à l'hydratation du *stratum corneum*. En effet, un certain nombre de pathologies de la peau est directement lié à des défauts dans cette biochimie [26], mais la déshydratation génère aussi des conséquences néfastes. La teneur en eau du *stratum corneum* joue directement sur l'activité enzymatique et influence donc la maturation des enveloppes des cornéocytes et la desquamation [37-39] ainsi que la composition des NMF [40]. La composition de la matrice lipidique, qui dépend de la biochimie lipidique, est également affectée par la déshydratation [41-44] ce qui peut fortement perturber l'organisation de cette matrice [45]. Une bonne hydratation du *stratum corneum* est donc très importante mais, en ce qui concerne la peau saine ou peau normale bien entendu, la fonction barrière est par définition en parfait état, tout comme l'hydratation du *stratum corneum*. Dans le contexte de l'hydratation du *stratum corneum*, une étude relativement récente est très intéressante. Elle compare le *stratum corneum* des adultes (âge moyen 34.6 ans) avec celui des très jeunes enfants (âge moyen 3.5 ans) [46]. Avec un nombre non-négligeable de sujets, cette étude met clairement en évidence que la TEWL (perte d'eau à travers l'épiderme), l'hydratation du *stratum corneum* ainsi que son pH sont sensiblement les mêmes pour les jeunes enfants et les adultes. Ceci mérite une attention particulière quand on pense au slogan *"Avec Mixa, ma peau retrouve toute la douceur d'une peau de bébé"*. Si on sait de plus que la peau du bébé est immature et particulièrement perméable, ce qui le prédispose aux intoxications à travers la peau, et que le jeune enfant a une peau très douce (voire plus douce que le tout petit bout de chou, expérience personnelle de l'auteur), on peut raisonnablement supposer que ceci est automatiquement le cas pour une peau d'adulte saine, peu importe le produit cosmétique employé voire l'absence complète d'un tel produit.

Pathologie de la peau sèche et le modèle cyclique de la peau sèche

Une sécheresse pathologique de la peau ou xérose (*angl.*: xerosis), peut être acquise sans qu'il y ait un problème biochimique génétique (Ex.: ichthytoses) ou un autre problème sous-jacent de santé (Ex.: diabètes, hypothyroidism, atopic dermatitis). Cette pathologie est un désordre hyperproliférative qui, en absence de traitement par des crèmes hydratantes, progresse inévitablement dans une spirale de détérioration (*angl.*: Dry skin cycle, voir aussi [5]). Les facteurs d'induction de la peau sèche sont typiquement *(i)* des faibles température et humidité de l'air, *(ii)* des changements abrupts des conditions environnementales (Ex.: hiver ou bâtiments climatisés) et *(iii)* la dissolution des lipides du *stratum corneum* et des NMF par des tensioactifs. Dès que la teneur en eau du *stratum corneum* décroît en dessous d'un certain seuil (10% étant initialement proposé par Blank [47]), le *stratum corneum* perd en partie sa fonction barrière et le cycle est initié. La TEWL (perte d'eau à travers l'épiderme) est ainsi augmentée conduisant à une déshydratation accrue. On constate également une déperdition des NMF (facteurs d'hydratation naturels) des cornéocytes se situant dans les couches extérieures du *stratum corneum*, ce qui diminue les forces osmotiques capables de retenir l'eau et

Encart 1 : Petrolatum

Il s'agit d'un mélange d'hydrocarbures translucide à jaune pâle obtenu par distillation fractionnée du pétrole. La forme gélatineuse (petrolatum jelly) correspond à ce qui reste après l'évaporation intégrale de l'huile. Le petrolatum est aussi connu sous le nom de Vaseline, qui est en fait un nom de marque (à l'origine découvert et produit par Chesebrough). Ce semi-solide amorphe a une température de fusion autour de 100°C, est dépourvu d'odeur ou goût, ne s'oxyde pas à l'air et à une faible réactivité, ce qui fait de lui un excipient idéal pour les préparations médicales à application cutanée. La partie liquide obtenue par distillation du pétrole et hautement raffinée, appelée huile minérale ou paraffine liquide, est un ingrédient de base des produits cosmétiques.

accentue également la déshydratation. En conséquence, le *stratum corneum* perd ses propriétés plastiques et visqueuses, la peau perd sa souplesse et douceur. Une fois la barrière du *stratum corneum* ainsi rompue, même superficiellement, une cascade d'événements se produit et l'état hyperprolifératif est induit. Suite aux agressions répétitives de la peau causées par sa fragilité, les kératinocytes, qui sont initialement localisés dans le stratum basal et qui deviennent les cornéocytes dans le *stratum corneum*, commencent à proliférer de façon excessive dans une tentative d'auto-réparation. Cette hyperprolifération de l'épiderme est directement liée au degré de la perturbation de la fonction barrière [48]. Cette production hâtive conduit aux altérations suivantes du *stratum corneum*, *(i)* la fraction des cornéocytes fragiles et immatures est largement augmentée aux dépens des cornéocytes rigides et matures [32,34], *(ii)* la compostion lipidique [42,43,49] ainsi que l'arrangement supramoléculaire de la matrice lipidique sont modifiés [49,50] et *(iii)* l'activité enzymatique du *stratum corneum* est dramatiquement modifiée. Ce dernier point conduit en outre à une diminution des NMF, ce qui diminue encore plus la capacité du *stratum corneum* à retenir l'eau, et à une augmentation des cornéodesmosomes en surface du *stratum corneum* [49], ce qui interfère avec la desquamation. La peau devient alors épaisse, dure et tendue. Ceci la rend susceptible aux fissures par stress mécanique, rompant encore plus la barrière, accentuant la déshydratation et l'hyperprolifération. Sans intervention, ce cycle se perpétue sans cesse et est sans issue. C'est alors que les moisturizers (crèmes hydratantes) deviennent indispensables, à condition toutefois qu'ils ne traitent pas seulement les manifestations symptomatiques mais qu'ils restaurent la fonction barrière du *stratum corneum*.

Les différents types de moisturizers

Le terme "moisturizer" ou hydratant en français se réfère à une substance appliquée sur la peau qui ajoute et/ou retient l'eau au niveau du *stratum corneum*, d'où aussi l'appellation "ingrédient actif" (pour une revue sur le sujet qui contient en plus une liste des produits dit hydratants ainsi que leurs ingrédients actifs principaux, voir [1]). On les classe typiquement selon trois sous-groupes (voir aussi Table 1), *(i)* les occlusifs, *(ii)* les émollients et *(iii)* les humectants.

Les hydratants occlusifs, *(i)*, obtiennent leur effet par la création d'une barrière hydrophobe à la surface de la peau réduisant ainsi la perte d'eau à travers l'épiderme, TEWL. En n'amenant pas d'eau, leur effet est donc optimum s'ils sont appliqués sur la peau légèrement moite. Gras par définition, leurs inconvénients majeurs sont l'apparence grasse de la peau ainsi traitée, l'odeur et pour certains leur potentiel allergène [1]. Ils peuvent être comédogènes, c'est-à-dire produire ou aggraver l'acné. Les meilleurs d'entre eux bloquent physiquement l'évaporation de l'eau à partir du *stratum corneum*, ce qui est le cas du petrolatum, mieux connu par le consommateur sous le nom de marque Vaseline, qui réduit la TEWL de plus de 98% [51]. D'efficacité décroissante, on retrouve la lanoline, également

émolliente, l'huile minérale et les silicones (Ex.: la diméthicone) qui ne réduisent la TEWL que de 20 - 30%. Les autres occlusifs sont les cires, les esters de cires, les acides et les alcools gras, les phospholipides et les lipides analogues de la peau.

Les émollients, *(ii)*, contribuent à la douceur de la peau en lissant et lubrifiant sa surface par le remplissage des fissures entre des "clusters" de cornéocytes en train d'être exfoliés. Non gras d'apparence, ils sont largement préférés par le consommateur mais ne sont pas toujours efficaces pour restaurer l'hydratation du *stratum corneum* [3], notamment quand ils ne sont pas au moins partiellement occlusifs. On trouve parmi eux les huiles de plantes et des lipides de façon générale [1,3].

Les "humectants", *(iii)*, sont hygroscopiques par nature et un certain nombre d'entre eux a également des propriétés émollientes. Ils sont censés conduire à l'absorption de l'eau environnante (dans l'air) par le *stratum corneum*. Dans cette catégorie, on trouve le glycérol, l'urée et d'autres composés des NMF, les AHA (alpha hydroxy acids), le sorbitol, la gélatine, etc… Leur majeur inconvénient est directement lié à leur caractère hygroscopique. Certains sont en effet capables d'attirer l'eau des couches profondes de la peau vers sa surface, ce qui conduit à une augmentation de la TEWL. Pour cette raison, il vaut mieux les combiner avec des occlusifs [1].

Ces trois classes ne sont certainement pas rigoureuses et il y a une certaine confusion entre les dits occlusifs et les occlusifs partiels, comme les huiles végétales et les lipides qui, selon les auteurs de revues, sont classés soit comme occlusifs [1], soit comme émollients [52]. D'autres encore utilisent le mot émollient de la même façon que moisturizer [53,54]. Ceci est lié à la nature de ces classements pas très chimistes, et le terme émollient est particulièrement flou puisqu'il ne se réfère qu'à une sensation tactile, pas très objective.

Sachant que c'est l'eau qui est le responsable de la plasticité de la peau [47], on pourrait être tenté de croire que l'eau contenue dans la majorité des formulations (hydrogels, phases lamellaires, émulsions directes, inverses, multiphases, etc…) est un hydratant par excellence. Cependant, l'eau en tant que telle ne conduit qu'à une hydratation temporaire de la peau [52]. En effet, si la fonction de barrière du *stratum corneum* n'est pas restaurée, l'eau apportée par l'extérieur est rapidement perdue en raison de la TEWL accrue.

Efficacité des ingrédients "moisturizer"

Le petrolatum, avec ses propriétés occlusives exceptionnelles et son pouvoir de diffuser dans la matrice lipidique du *stratum corneum*, est d'une efficacité prouvée dans le traitement de la peau sèche (xérose) [51,55-57]. En conséquence, le petrolatum est souvent utilisé comme un standard vis-à-vis duquel d'autres ingrédients actifs sont comparés. Ceci est joliment illustré par la comparaison entre un moisturizer à base de petrolatum, dit "thérapeutique", et un autre à base d'huile minérale, dit "cosmétique", qui montre clairement une efficacité très supérieure du petrolatum dans le traitement de la peau sèche (xérose) [58]. En fait, l'avantage principal du petrolatum, sa forte capacité d'occlusion, est aussi son principal désavantage. Aperçu par le consommateur comme trop gras, il est quasiment inutilisable en cosmétique et même après le conseil spécifique d'un dermatologue (usage thérapeutique) consulté pour un problème de peau, le consommateur montre des réticences à l'utiliser, notamment au niveau du visage. De plus, il est souvent mis, sans justification scientifique, dans la case des comédogènes, c'est-à-dire des "boucheurs" de pores conduisant à la formation des points noirs et,

Table 1 : Les hydratants (moisturizers) les plus courants [Rawlings, 2004 #43; Kraft, 2005 #1]

Classification	Substance
Occlusifs	Petrolatum
	Huile minérale
	Diméthicone*
	Caprylique / triglycéride caprique
	Lanoline*
	Glycérophospholipides (lécithine) et lipides de la peau (céramides)
Emollients	Glycol stéarate
	Glyceryl stéarate
	Lanoline*
	Stérol de soja
	Mono-, di- et triglycérides de l'huile de tournesol
	Diméthicone*
	Propylène glycol#
	Collagène, élastine, kératine
Humectants	Glycérol
	Urée
	Acide lactique (AHA)
	Acide carboxylique du sodium pyrrolidone
	Lactate d'ammonium et de potassium
	Sorbitol
	Propylène glycol#
	Gélatine

* Ces ingrédients sont classés différemment en fonction des auteurs.

Cet ingrédient est mis dans deux classes différentes par les mêmes auteurs.

de façon ultime, aux boutons, ce qui ne le rend guère plus attractif pour le consommateur. On touche donc à un des points essentiels des produits de grande consommation. Il ne suffit pas d'avoir un produit efficace. Au contraire, il vaut mieux avoir un produit inefficace qui plaît, qu'un produit qui est efficace mais déplaisant. Bien sûr, il est mieux d'en avoir un qui est efficace et très agréable à utiliser, voire plus efficace que la formule du concurrent.

Côté plaisant et dit efficace, on tombe donc sur les occlusifs partiels et émollients à la fois, qui ne laissent pas de film gras sur la peau. Dans ce contexte, les lipides naturels, phospholipides, céramides, etc…, sont très en vogue. Faciles à intégrer dans le marketing, ces "composés de la peau" promettent intrinsèquement l'efficacité et ceci pas seulement du point de vue du marketing car ces molécules et leur mode d'auto-organisation en phase lamellaire dans le *stratum corneum* font partie intégrante de la fonction barrière. Rappelons aussi que la peau sèche a une biochimie lipidique perturbée, qui mérite d'être corrigée par un apport exogène, c'est-à-dire de l'extérieur, dans un traitement thérapeutique [36]. Laissant de côté les formulations à très faibles taux de ces molécules amphiphiles dans lesquelles l'effet premier est purement publicitaire, on peut tout d'abord s'intéresser aux molécules elles-mêmes. Dans les produits cosmétiques, on trouve aussi bien des glycérophospholipides, composés essentiels de nos membranes cellulaires mais grands absents dans le

stratum corneum, les céramides naturels, qui n'existent que depuis peu sur le marché et qui peuvent être de synthèse, des extraits animaliers ou obtenus par des méthodes biotechnologiques, des "analogues" largement simplifiés des céramides ("skin-like lipids" ou pseudocéramides), obtenus par voie chimique et des molécules qualifiées de lipides, comme par exemple l'éthylhexyl stéarate (Estol 1545 de Uniqema) qu'aucun biophysicien ou biochimiste appellerait lipide. De plus, certains auteurs désignent le petrolatum sous le nom de lipide. Tout ceci complique bien sûr la comparaison à partir des études publiées. La nature des études est un autre facteur qui rend le jugement vis-à-vis de l'efficacité délicat, voire impossible. Que veulent dire les résultats d'une étude sur souris nues traitées à l'acétone [59] ou ceux d'une étude sur enfants atteints de dermatite atopique [60], concernant l'efficacité du produit chez le consommateur adulte de cosmétique ? Dans la suite, il y a donc juste un petit résumé de certaines études et non une réponse absolue de l'efficacité des céramides naturels ou non.

Dans des études très citées concernant la guérison de la fonction barrière de l'épiderme, l'efficacité supérieure des lipides physiologiques par rapport au petrolatum a été démontrée, à condition toutefois que des mélanges complexes de cholestérol, d'acides gras et de céramides soient utilisés [59,61]. Ces études ont été faites sur souris nues dont la fonction barrière du *stratum corneum* avait été rompue par un traitement à l'acétone, bien connu pour extraire des lipides du même *stratum corneum*. Une autre étude par le même laboratoire teste l'efficacité de cette formulation à base de lipides physiologiques (cholestérol, céramide, palmitate et linoléate, 4.3:2.3:1:1.08) à accélérer la guérison de la fonction barrière en fonction du mode de destruction préalable de la barrière [62]. Le résultat clé de cette étude sur souris nues est que ces lipides sont plus efficaces que le petrolatum après un traitement modéré ou intensif aux solvants organiques (acétone et éther du pétrole) ou par destruction mécanique (arrachement par ruban adhésif, *angl.*: tape stripping) du *stratum corneum*, mais pas quand la barrière est perturbée par l'action des détergents courants comme le sodium dodécyl sulphate (SDS ou SLS) ou l'ammonium lauryl sulphosuccinate. De façon un peu provocatrice et en tant que chimiste, je conclus alors que cette formulation vaut le coût et le surcoût pour les chimistes ne respectant pas les consignes de sécurité (Ex.: port de gants de protection) mais pas du tout pour les gens qui ont des problèmes de peau en raison de l'utilisation intensive de gels douches par exemple, typiquement riches en sodium dodécyl sulphate et ammonium lauryl sulphosuccinate.

L'efficacité de Locobase®, un produit commercial à base de "lipides" (produit par Yamanouchi Pharma et commercialisé par Doetsch Grether AG. Composition : cetylstearylalcool, cethet-20, huile minérale, petrolatum, acide citrique anhydrique, citrate de sodium, H_2O et le conservateur E218,) a également été étudiée sur souris nues et jugée très bonne pour restaurer la barrière de l'épiderme post-attaque au solvant organique [63]. Concernant le produit Locobase® Repair qui contient réellement un lipide de la peau (Composition : céramide 3, cholestérol, acide oléique et palmitique, petrolatum, huile minérale, huile de carnauba, glycérol, carbomer, triéthanolamine), des résultats contradictoires ont été obtenus sur humain. Après perturbation mécanique (tape stripping) du *stratum corneum*, les résultats indiquent une meilleure efficacité de Locobase® Repair par rapport à un mosturizer de contrôle à base de petrolatum [64]. Par contre, Locobase® Repair n'est pas plus efficace dans le traitement de la dermatite chronique des mains (humaines) que le moisturizer à base du petrolatum [65]. L'effet de Locobase® Repair a également été étudié dans le cas d'irritation de la peau humaine provoquée par le sodium dodécyl sulphate (SDS ou SLS) [66]. Il s'avère que ce sont les "lipides non-physiologiques", et

notamment le petrolatum pur, qui sont les plus efficaces et que Locobase® Repair n'apporte aucun avantage par rapport à Locobase®, qui ne contient pas de céramide 3. L'absence complète d'une action avantageuse du céramide 3B a également été confirmée dans une autre étude sur la récupération de la fonction barrière après l'endommagement de la peau normale (humaine) par le SDS [67]. L'effet des céramides 3 et 3B avec ou sans la présence d'autres lipides physiologiques (céramide 6, phytosphingosine, cholestérol et acide linoléique) sur la régénération de la peau humaine post perturbation par l'acétone et le SDS a également été évalué, et le mélange complexe prouvé plus efficace que les 2 céramides seuls [68]. Une autre étude met en avant l'action des mélanges complexes de lipides pour le traitement des dermatites irritatives, allergiques, ou atopiques (humaines) en combinaison avec un corticostéroïde topique (appliqué sur la peau) [69]. Cependant, ces deux études citées en dernier ne font pas de comparaison avec un produit à base de petrolatum, ce qui laisse donc un certain doute sur l'efficacité réelle de ces mélanges de lipides de la peau (skin lipids, barrier lipids). Par ailleurs, l'efficacité de certains émulsifiants basiques et absolument pas physiologiques a été clairement démontrée [70]. De façon surprenante et inattendue, certains émulsifiants réduisent en effet la TEWL (perte d'eau à travers l'épiderme) si la peau a été endommagée préalablement par le SDS, mais augmentent la TEWL de la peau saine. En ce qui concerne l'impact des occlusifs partiels amphiphiliques (lipides, émulsifiants, etc…), on peut donc constater qu'il n'y a toujours pas de consensus. Ceci est lié à la problématique de ces recherches qui sont très rarement des études "placebo-controlled" et "randomized", ce qui est le standard indiscutable (*angl.*: gold standard) des études cliniques (voir aussi [71,72]). Il faut toutefois reconnaître qu'il n'est pas simple de définir un placebo pour l'étude d'un ingrédient actif amphiphile. Si on veut préserver la forme physique du moisturizer, par exemple une émulsion directe ou une phase lamellaire, on ne peut pas formuler un équivalent placebo en absence de composés amphiphiles ! Que faire alors ? Définir un amphiphile "placebo" ? Dans l'état actuel des connaissances, cela ne semble guère possible, d'autant plus qu'il faut typiquement utiliser un mélange d'amphiphiles pour formuler correctement un système complexe tel qu'une émulsion. Le risque intrinsèque de confondre un effet d'ingrédient actif avec un effet positif ou négatif d'un ingrédient de formulation est donc bien réel pour les molécules amphiphiles.

Les ingrédients actifs non amphiphiles peuvent être beaucoup plus facilement étudiés que les émulsifiants et les lipides. Un moisturizer de type humectant tel que le glycérol à efficacité prouvée *in vivo* [73,74] et probablement l'humectant le plus utilisé, ne pose pas de problème conceptuel pour prévoir le placebo. La même émulsion peut oui ou non en contenir et elle peut en contenir à des quantités variables. Les humectants qui sont de façon générale des molécules hydrophiles et hygroscopiques à faible masse moléculaire, diffèrent essentiellement dans leur capacité à lier l'eau et dans leur faculté à pénétrer le *stratum corneum*. Une étude sur cochons d'inde traités préalablement par un solvant organique montre que les efficacités sur l'hydratation du *stratum corneum* sont attribuées, dans l'ordre décroissant, aux espèces suivantes : sel de sodium de l'acide pyrrolidone carboxylique, lactate de sodium, glycérol, sorbitol [75]. Le glycérol a en plus une action cornéodesmolytique [38], c'est-à-dire qu'il facilite la desquamation. Il intervient également dans la maturation des cornéocytes [34], ce qui permet de rétablir les cornéocytes rigides en surface de la peau aux dépens des cornéocytes fragiles trop présents dans le cas de la peau sèche. Concernant l'état physique de la matrice lipidique du *stratum corneum*, il a été démontré que le glycérol empêche la transition de phase fluide – gel induite par un manque d'humidité [76]. Il pourra donc aider à maintenir

le taux adéquat de lipides sous forme fluide à l'extérieur du *stratum corneum*, qui est caractéristique de la peau saine [22]. Dommage alors que le glycérol n'a pas la cote en marketing puisqu'il existe un consensus scientifique sur son action positive sur l'hydratation du *stratum corneum*.

D'autres humectants comme l'urée ont aussi un effet positif sur l'hydratation de la peau normale humaine après irritation au SDS [77]. La combinaison de l'urée et du glycérol montre même une efficacité supérieure aux deux composés isolés [78]. Plus à jour côté marketing sont les AHA (*angl.*: α-hydroxy acids) qui incluent l'acide lactique, l'acide tartrique, etc… qui ont un effet positif et bien établi sur la desquamation (voir aussi [36,77]). Notons néanmoins qu'en raison de leur acidité, ils peuvent provoquer une sensation de brûlure sur la peau sensible et conduire à des irritations pouvant être sévères (pour une revue, voir [79]).

Des extraits de plantes sont utilisés depuis de temps immémoriaux dans des formulations dermatologiques et cosmétiques [80]. Il est pourtant toujours aussi difficile de juger de leur efficacité et les résultats des études les concernant sont souvent contradictoires. Le problème des extraits de plantes est en outre de choisir la bonne espèce. Par exemple, il y a plus de 300 espèces d'*Aloé* et la composition chimique précise de l'extrait dépend de l'espèce. Le moment précis de la récolte par rapport à la maturation de la plante joue aussi sur la composition chimique ainsi que la méthode utilisée pour l'extraction. Difficile dans ces conditions, voire impossible, d'en tirer des conclusions scientifiques. Des promesses vagues alors mais le consommateur est prêt à y croire, ce qui fait tous les bénéfices côté marketing.

Le pH acide de la surface de la peau (*angl.*: acidic mantle), qui pourrait intervenir au niveau de l'activité enzymatique du *stratum corneum*, a également fait fureur comme pH physiologique dans le domaine du marketing mais le pH des crèmes (pH 4.0 et 7.5) sur humain après une irritation par le SDS ne montre aucun effet supérieur de la crème à pH acide et physiologique [81].

Les composés dits "anti-aging" en plus de leurs propriétés émollientes ou humectantes sont également très présents dans les crèmes hydratantes, surtout dans les soins du visage. Certains sont des protéines, comme le collagène, la kératine ou l'élastine qui seraient censés rajeunir la peau en la réapprovisionnant avec des protéines essentielles. Leurs effets sur l'hydratation de la peau restent néanmoins douteux. Il ne faut pas oublier non plus qu'il s'agit bien de macromolécules (polymères biologiques) vis-à-vis desquelles le *stratum corneum* est parfaitement imperméable [4]. Sachant par ailleurs que la délivrance transdermique des macromolécules constitue toujours un des grands challenges pharmaceutiques, on peut aisément conclure que ces ingrédients dits "actifs" restent forcément à la surface de la peau et on peut donc se demander en quoi ceci constitue un réapprovisionnant de la peau en protéines essentielles. Comme dépôt surfacique, les additifs protéiques peuvent néanmoins lisser la peau de façon symptomatique en remplissant de petites irrégularités [3]. Concernant l'effet bénéfique de l'ADN, autre macromolécule biologique évoquée avec beaucoup d'entrain par certaines publicités, on se doit de citer au moins une étude récente [82]. Des fragments d'ADN endommagés par irradiation protègent des kératinocytes humains, précurseurs vivants des cornéocytes, *in vitro* contre l'irradiation mais pas des fragments d'ADN non endommagés. L'interprétation donnée par les auteurs est la suivante. Les fragments irradiés stimulent par le type de leurs endommagements les mécanismes de réparation de l'ADN des cellules de la peau, ce que les fragments non irradiés d'ADN ne peuvent pas faire. Cependant, la même argumentation utilisée

auparavant pour les protéines tient aussi dans le cas de l'ADN. Le *stratum corneum* intact est imperméable à ce type de molécule.

Citons aussi quelque chose d'un peu particulier et très "up-to-date" côté recherche industrielle, les protéases "large bande" (*angl.*: broad band) comme hydratants par application cutanée. Ces enzymes hydrolytiques, bien connues par ailleurs dans l'industrie de la détergence où ils constituent un ingrédient important des lessives et des produits pour lave-linge, montrent une amélioration spectaculaire et très rapide de la peau sèche [83,84] et protègent même contre les agressions par les formulations de la détergence [85]. Leur action semble être liée à un effet de dégradation des cornéodesmosomes, ce qui favorise l'exfoliation et donc un bon état de la peau. Mon commentaire pas trop sérieux à ce sujet. Les protéase "large bande" sont certes prometteuses, mais il est clairement trop tôt pour recommander l'utilisation du produit pour lave-linge, riche en protéases, comme substituant du gel douche. Aussi faut-il se rappeler que les protéases, par leur action hydrolytique des protéines, peuvent sérieusement et de façon irréversible endommager la cornée des yeux. Il n'est donc pas évident de les imaginer dans une crème faciale grande consommation.

Concernant l'efficacité des moisturizers du futur, il paraît aujourd'hui évident qu'un moisturizer devrait être formulé sur mesure par rapport à l'anomalie épidermique précise. De nouvelles approches biochimiques et analytiques devraient permettre d'augmenter nos connaissances sur les désordres de la fonction barrière de la peau, d'identifier des cibles thérapeutiques et de développer des notions rationnelles dans la formulation des moisturizers afin d'arriver à un traitement optimal (voir aussi [36,72,86] et le supplément à cet article : *La recherche des compagnies cosmétiques sur le stratum corneum*).

Effets négatifs des moisturizers

Parlons d'abord d'un effet négatif évident dans le contexte d'un produit que l'on se met sur la peau, c'est-à-dire l'allergie à un voire plusieurs composés du moisturizer (dermatite allergique de contact). Le consommateur des produits cosmétiques a généralement une idée vague des ingrédients en cause. Il pourrait même tenter de les classer, avec par exemple les conservateurs comme les plus allergènes, suivis des parfums (fragrances), etc…, dans une approche "intuitive" basée sur de faibles connaissances et donc typiquement erronée. Une étude récente sur la dermatite allergique de contact provoquée par des produits cosmétiques [87], nous montre que les parfums sont les coupables numéro 1 suivis des excipients comme les émulsifiants, légèrement plus coupables que les conservateurs. Après, on peut encore citer les ingrédients dit actifs et comme derniers de cette petite liste les protecteurs solaires (sunscreen). Concernant les parfums, presque toutes les crèmes hydratantes en contiennent et pas seulement pour l'odeur propre qu'ils apportent mais aussi pour camoufler l'odeur désagréable de certains autres ingrédients. Environ 1-3% de la population est allergique contre un ou plusieurs parfums [88,89], ce qui n'est clairement pas négligeable et qui a ainsi conduit à introduire le terme "perfume dermatitis" [90]. Chez ceux atteints de dermatite allergique, plus de 50% montrent une réaction allergique aux parfums des cosmétiques [87]. Dans une autre étude, les conservateurs se montrent plus allergènes que les excipients/émulsifiants [91], mais ces différences sont probablement dues à un biais lié à la difficulté, déjà mentionnée auparavant, d'étudier convenablement les effets des amphiphiles. Côté conservateurs, on note surtout l'augmentation récente en Europe des allergies dues au méthyldibromoglutaronitrile ou MDBGN.[92]. La prévalence

d'allergies vis-à-vis de ce conservateur aujourd'hui largement utilisé, est passée de 0.7% en 1991 à 3.5% en 2000, ce qui dénote un problème sérieux.

De façon anecdotique, la dermatite allergique de contact due aux ingrédients contenus dans les cosmétiques peut même apparaître par personne interposée. On notera le cas d'un jeune homme, ouvrier métallurgiste, souffrant d'une dermatite faciale, particulièrement accentuée les lundis [93]. L'environnement de travail (fluides de coupe, etc…) a été tout d'abord suspecté, mais a été ensuite innocenté. Il s'est avéré que l'homme avait une allergie à certains ingrédients cosmétiques qui se trouvaient dans les produits cosmétiques de sa copine… La copine abandonna ces produits et l'homme vécut heureux et sans dermatite.

Les irritations dues à certains composés des moisturizers sont un autre exemple des effets secondaires gênants. Certains ingrédients provoquent des sensations de brûlure, de picotement, de démangeaison. Ceci concerne les humectants comme les AHA déjà mentionnés, l'urée et le PCA, mais aussi certains conservateurs comme l'acide benzoïque et l'acide sorbique (voir aussi [72]). Le glycérol par contre est très bien toléré [94]. On constate aussi que le tensioactif SDS est présent dans certains moisturizers comme co-émulsifiant. Pourtant, le SDS est très utilisé pour provoquer, à une concentration de 1%, des irritations cutanées en dermatologie expérimentale [95]. Surprenant alors de le trouver comme ingrédient d'un produit "bienfaisant" pour la peau.

Un autre effet négatif qu'un moisturizer peut avoir est beaucoup moins intuitif et inattendu. L'usage des moisturizers est généralement recommandé même pour la peau normale (saine) afin de prévenir la déshydratation. Comment font-ils cela ? La réponse est simple. En augmentant le niveau d'hydratation de la peau normale. Mais avant toute application d'une crème hydratante, cette peau normale est déjà correctement hydratée. Quelles sont alors les conséquences d'une sur-hydratation ? Il est connu que l'augmentation de la teneur en eau du *stratum corneum* au-delà du normal diminue l'efficacité de sa fonction de barrière, ce qui équivaut à dire que le *stratum corneum* devient plus perméable. Effectivement, il a été démontré que l'utilisation d'un moisturizer sur la peau normale augmente la susceptibilité à l'irritation provoquée par le SDS [96]. L'augmentation de la perméabilité de la peau normale par un moisturizer a été mise en évidence de façon très directe [97]. Il a également été établi que la susceptibilité au nickel peut augmenter par l'usage d'un moisturizer [98]. Il se peut donc que, dans le cas de la peau normale, non pathologique, l'utilisation régulière des moisturizers augmente la pénétration des produits toxiques [99], contrairement aux messages publicitaires insinuant que les moisturizers rendent le peau résistante vis-à-vis des agressions de l'environnement. Quoi qu'il en soit, n'oublions pas que les effets des moisturizers sur peau saine ne sont que très rarement étudiés, trop rarement même car ces effets sur peau normale semblent dépendre des subtilités de la formulation et de ses ingrédients [72].

Quelques mythes autour des moisturizers

Commençons avec un certain nombre de mythes concernant les ingrédients présents dans les crèmes hydratantes. Concernant les allergènes par exemple, le consommateur est aujourd'hui largement sensibilisé sur leur existence, mais rarement bien informé. La littérature pseudo-scientifique fleurit mais elle n'est pas forcément basée sur des réalités scientifiques. Citons le cas de la lanoline, obtenue à partir des sécrétions sébacées de la graisse de mouton (graisse de laine), qui a la réputation d'être très allergène. La réalité est que ceci ne concerne qu'une proportion extrêmement faible de la population

[100]. Dans la population à risque (avec dermatite), uniquement 1.7% montre une sensibilité vis-à-vis de la lanoline, chiffre qui chute à 0.6% avec des préparations plus récentes de lanoline [101]. Cependant, certains moisturizers se vantent de ne pas en contenir (lanolin-free), preuve irréfutable que le consommateur "informé" se méfie de la lanoline. Le petrolatum, communément appelé Vaseline, a également une réputation non justifiée d'allergène, des médecins mettant même en garde vis-à-vis de son utilisation (expérience personnelle de l'auteur), bien que la sensibilisation au petrolatum soit très rare [102] ce qui justifie sont utilisation comme véhicule/excipient dans les tests aux allergies. Ce genre de publicité négative et erronée est bien dommage car il s'agit d'un moisturizer efficace dans le traitement de la peau irritée [56,103].

Un autre mythe concernant la peau est de croire que les termes peau sèche et peau grasse sont mutuellement exclusifs. Ces deux phénomènes, c'est-à-dire l'hydratation du *stratum corneum* (peau normale ou sèche) et la production du sébum par les glandes sébacées (peau grasse ou normale), ne sont pas directement liés entre eux et peuvent tout à fait coexister [104,105]. Il est par contre difficile pour le consommateur à peau grasse de se rendre compte de son problème de peau sèche, car certains signes typiques comme la rugosité lors d'un problème d'exfoliation avec l'accumulation des "clusters" de cornéocytes à la surface, ne sont pas perceptibles sous le film gras. En conséquence, il ne va typiquement pas traiter sa peau sèche et même l'accentuer par des lavages agressifs et dégraissants. L'accumulation des cornéoctyes à la surface de la peau, si typique de la peau sèche, peut ainsi conduire à boucher les pores, ce qui finit en boutons et des tentatives encore plus fortes de dégraisser la peau, etc, etc…

Sous-jacente à l'utilisation des moisturizers par les consommateurs est l'idée que l'hydratation de la peau apporte en soit un effet "anti-âge" et protège contre le vieillissement. Mais l'hydratation du stratum corneum ne varie pas significativement avec l'âge [106-109]. Comme déjà mentionné, l'hydratation du *stratum corneum* ainsi que son pH sont sensiblement les mêmes pour les jeunes enfants (âge moyen 3.5 ans) et les adultes (âge moyen 34.6 ans) [46]. Une autre étude compare des jeunes adultes (22-29 ans) aux seniors (74–87 ans) [110]. Le teneur en eau de la peau est identique pour les deux groupes d'âges. Seules les parties de la peau dites "photo-aged", c'est-à-dire vieillies par exposition aux irradiations, ont des caractéristiques d'hydratation changées et semblent contenir plus d'eau. Une autre étude trouve une légère diminution de l'hydratation en fonction de l'âge (24-63 ans) [111]. De façon générale, l'âge ne conduit qu'à de faibles variations dans les paramètres étudiés jusqu'à ce jour. Le pH de la peau ne varie pas réellement jusqu'à 70 ans, l'épaisseur du *stratum corneum* reste essentiellement inchangée et les données concernant l'épaisseur des épiderme et derme sont controversées [112]. A l'âge très avancé, la teneur en lipide du *stratum corneum* est amoindrie, mais la composition en lipide et acides gras reste inchangée, ainsi que l'organisation lamellaire du *stratum corneum* [113]. Cet ensemble d'informations montre bien que les moisturizers en tant que tels ne peuvent pas apporter un effet anti-âge avant un âge très avancé (autour de 70 ans). Mais bien sûr, la peau âgée est différente, le renouvellement cellulaire et la guérison sont beaucoup plus lents et la physiologie de la peau évolue avec l'âge [114]. Les ingrédients actifs "anti-âge" sont donc incorporés dans les moisturizers. Que peut-on dire sur ces ingrédients ? Certainement beaucoup de choses, mais pour être bref, on peut juste faire remarquer une chose. Qu'il s'agisse de la tretinoin (Retinova, Renova) ou des AHA à efficacité prouvée, ils traitent un cas particulier, le "photodamage", c'est-à-dire les altérations cutanées dues à l'exposition à l'irradiation UV [115]. Scientifiquement, la

compréhension du "photodamage" chronique et l'identification de ses manifestations spécifiques au niveau de la peau "photo-aged" ont bien avancé et démontrent qu'un certain nombre de ces changements peut être contrôlé par des traitements cosmétiques [116,117]. Notant toutefois que les altérations de la peau "photo-aged" et de la peau âgée chronologiquement sont différentes [118], même si certains phénomènes biologiques, biochimiques et moléculaires impliqués dans le vieillissement semblent au moins en partie similaires (pour une revue voir [119]), il n'est pas clair d'identifier quels effets les ingrédients contre le photo endommagement peuvent avoir sur le vieillissement intrinsèque de la peau.

Conclusion

Depuis la reconnaissance de l'importance de l'hydratation du *stratum corneum* en 1952 [47], les avancées scientifiques dans ce domaine ont été très importantes. L'organisation structurale du *stratum corneum* ainsi que l'influence de sa teneur en eau et les phénomènes impliqués dans le cas de la peau sèche, commencent à être bien décrits, bien que des questions persistent. En conséquence, les moisturizers peuvent aujourd'hui générer des effets bénéfiques pour la peau, briser le cycle de la peau sèche et apporter un soin thérapeutique à certaines pathologies de la peau. Toutefois, le rôle exact des divers ingrédients et leur actions précises en fonction des anomalies de la peau nécessitent une évaluation plus précise afin de perfectionner et individualiser les moisturizers. Beaucoup reste encore à explorer dans ce domaine, aussi bien d'un point de vue fondamental qu'appliqué. L'élargissement des connaissances sur les cibles thérapeutiques de la peau et l'identification des ingrédients actifs et leur mode d'action constituent un vrai challenge pour les dermatologistes, biologistes, chimistes et n'oublions pas les physico-chimistes formulateurs, qui s'engageront de plus en plus dans les technologies de délivrance des molécules actives tout en fournissant au consommateur des moisturizers aux textures agréables, transformant la simple application cutanée en acte de plaisir bienfaisant, psychologique et physiologique.

Remerciements : Je remercie chaleureusement Estelle Guerrini et Amélie Heurtematte pour l'inspiration et la motivation qu'elles m'ont données à écrire cette revue.

Références

[1] Kraft, J.N. and Lynde, C.W. (2005) Moisturizers: What they are and a practical approach to product selection *Skin Therapy Lett.* 10, 1-8.

[2] Guerrini, E. and Heurtematte, A. (2005) Jargon cosmétique *Le MiDiFABs* 5, 49-58

[3] Lynde, C.W. (2001) Moisturizers: What they are and how they work *Skin Therapy Lett.* 6, 3-5.

[4] Bos, J.D. and Meinardi, M.M.H.M. (2000) The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs *Exp Dermatol.* 9, 165-169.

[5] Rawlings, A.V. and Matts, P.J. (2005) Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle *J. Invest. Dermatol.* 124, 1099-1110.

[6] Elias, P.M. (1991) Epidermal barrier function: intercellular epidermal lipid structure, origin, composition and metabolism *J. Control. Release* 15, 199-208.

[7] Potts, R.O. and Francouer, M.L. (1990) Lipid biophysics of water loss through the skin *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87, 3871-3873.

[8] Boddé, H.E., van der Birk, I., Koerten, H.K. and de Hann, F.H.N. (1991) Visualization of in vitro percutaneous penetration of mercuric chlorid; transport through intercellular space versus cellular uptake through desmosomes *J. Control. Release* 15, 227-236.

[9] Hou, S.Y., Mitra, A.K., White, S.H., Menon, G.K., Ghadially, R. and Elias, P.M. (1991) Membrane structure in normal and essential fatty acid-deficient stratum corneum: Characterization by ruthenium tetroxide staining and x-ray diffraction *J. Invest. Dermatol.* 96, 215-223.

[10] Madison, K.C.D., Schwartzendruber, D.C., Wertz, P.W. and Downing, D.T. (1987) Presence of intact intercellular lipid laellae in the upper layers of the stratum corneum *J. Invest. Dermatol.* 88, 714-718.

[11] Bouwstra, J.A., Gooris, G.S., Van der Spek, J.A., Lavrijsen, S. and Bras, W. (1994) The lipid and protein structure of mouse stratum corneum: A wide and small angle diffraction study *Biochim. Biophys. Acta* 1212, 183-192.

[12] Bouwstra, J.A., Gooris, G.S., Van der Spek, J.A. and Bras, W. (1991) Structural investigation of human stratum corneum by small-angle x-ray scattering *J. Invest. Dermatol.* 97, 1005-1012.

[13] Garson, J.-C., Doucet, J., Leveque, J.-L. and Tsoucaris, G. (1991) Oriented structure in human stratum corneum revealed by x-ray diffraction *J. Invest. Dermatol.* 96, 43-49.

[14] White, S.H., Mirejovsky, D. and King, G.I. (1988) Structure of lipid domains and coreocyte envelopes of murine stratum corneum *Biochemistry* 27, 3725-3732.

[15] McIntosh, T.J. (2003) Organization of skin stratum corneum extracellular lamellae: Diffraction evidence for asymmetric distribution of cholesterol *Biophys. J.* 85, 1675-1681.

[16] Bouwstra, J.A., Gooris, G.S., Dubbelaar, F.E.R., Weerheim, A.M., IJzerman, A.P. and Ponec, M. (1998) Role of ceramide 1 in the molecular organization of the stratum corneum lipids *J. Lipid Res.* 39, 186-196.

[17] Bouwstra, J.A., Gooris, G.S., Dubbelaar, F.E.R. and Ponec, M. (2001) Phase behavior of lipid mixtures based on human ceramides: coexistence of crystalline and liquid phases *J. Lipid Res.* 42, 1759-1770.

[18] McIntosh, T.J., Steward, M.E. and Downing, D.T. (1996) X-ray diffraction analysis of isolated skin lipids: reconstitution of intercellular lipid domains *Biochemistry* 35, 3649-3653.

[19] Bouwstra, J.A., Gooris, G.S., Dubbelaar, F.E.R. and Ponec, M. (2002) Phase behavior of stratum corneum lipid mixtures based on human ceramides: The role of natural and synthetic ceramide 1 *J. Invest. Dermatol.* 118, 606-617.

[20] Downing, D. (1992) Lipid and protein strcutures in the pemeability barrier of mammalian epidermis *J. Lipid Res.* 33, 301-313.

[21] Bouwstra, J.A., Gooris, G.S., Bras, W. and Downing, T.D. (1995) Lipid organization in pig stratum corneum. *J. Lipid Res.* 36, 685-695.

[22] Pilgram, G.S.K., Engelsma-van Pelt, A.M., Bouwstra, J.A. and Koerten, H.K. (1999) Electron Diffraction Provides New Information on Human Stratum Corneum Lipid Organization Studied in Relation to Depth and Temperature *J. Invest. Dermatol.* 113, 403-409.

[23] Blank, I.H., Moloney, J., Emsilie, A.G., Simon, I. and Apt, C. (1984) The diffusion of water across the stratum corneum as a function of its water content *J. Invest. Dermatol.* 82, 188-194.

[24] Caspers, P.J., Lucassen, G.W., Carter, E.A., Bruining, H.A. and Puppels, G.J. (2001) In Vivo Confocal Raman Microspectroscopy of the Skin: Noninvasive Determination of Molecular Concentration Profiles *J. Invest. Dermatol.* 116, 434-442.

[25] Warner, R.R. and Lilly, N.A. (1994) in Bioengineering of the skin: Water and the stratum corneum (Elsner, P., Berardesca, E. and Maibach, H.I., ed.), pp. 3-12, CRC Press Inc,

[26] Wertz, P.W. (2004) Stratum corneum lipids and water *Exog. Dermatol* 3, 53-56.

[27] Bouwstra, J.A., de Graaff, A., Gooris, G.S., Nijsse, J., Wiechers, J.W. and Aelst, A.C. (2003) Water distribution and related morphology in human stratum corneum at different hydration levels *J. Invest. Dermatol.* 120, 750-758.

[28] Warner, R.R., Stone, K.J. and Boissy, Y.L. (2003) Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure *J. Invest. Dermatol.* 120, 275-284.

[29] Sakai, S., Yasuda, R., Sayo, T., Ishikawa, O. and Inoue, S. (2000) Hyaluronan exists in the normal stratum corneum *J. Invest. Dermatol.* 114, 1184-1187.

[30] Nakagawa, N., Sakai, S., Matsumoto, M., Yamada, K., Nagano, M., Yuki, T., Sumida, Y. and Uchiwa, H. (2004) Relationship between NMF (lactate and potassium) content and the physical properties of the stratum corneum in healthy subjects *J. Invest. Dermatol.* 122, 755-763.

[31] Kalinin, A.F., Kajava, A.V. and Steinert, P.M. (2002) Epithelial barrier function: Assembly and structural features of the cornified cell envelope *Bioessays* 24, 789-800.

[32] Watkinson, A., Harding, C.R. and Rawlings, A.V. (2002) in Skin Moisturization (Leyden, J.J. and Rawlings, A.V., ed.), pp. 95-117,

[33] Hirao, T., Denda, M. and Takahashi, M. (2001) Identification of immature cornified envelopes in the barrier-impaired epidermis by characterization of their hydrophobicity and antigenicities of the components *Exp Dermatol.* 10, 35-44.

[34] Harding, C.R., Long, S., Richardson, J., Rogers, J., Zhang, Z., Bush, A. and Rawlings, A.V. (2003) The cornified cell envelope: an important marker of stratum corneum maturation in healthy and dry skin *Int. J. Cosmet. Sci.* 25, 157-167.

[35] Richter, T., Müller, J.H., Schwarz, U.D., Wepf, R. and Wiesendanger, R. (2001) Investigation of the swelling of human skin cells in liquid media by tapping mode scanning force microscopy *Appl. Phys. A* 72 [Suppl.], S125-S128.

[36] Rawlings, A.V. (2003) Trends in stratum corneum reseach and the management of dry skin conditions *Int. J. Cosmet. Sci.* 25, 63-95.

[37] Watkinson, A., Harding, C., Moore, A. and Coan, P. (2001) Water modulation of stratum corneum chymotrypsic enzym activity and desquamation *Arch. Dermatol. Res.* 293, 470-476.

[38] Rawlings, A., Harding, C., Watkinson, A., Banks, J., Ackerman, C. and Sabin, R. (1995) The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum *Arch. Dermatol. Res.* 287, 457-464.

[39] Lundström, A. and Egelrud, T. (1988) Cell shedding from human plantar skin in vitro: Evidence of its indpendence on endogenous proteolysis *J. Invest. Dermatol.* 91, 340-343.

[40] Scott, I.R. and Harding, C.R. (1993) Physiological effects of occlusion-filaggrin retention *Proc. in Dermotol.* 2000, 773.

[41] Chopart, M., Castiel-Higounenc, C. and Arbey, E. *Quantitative analysis of ceramides in stratum corneum of normal and dry skin*. in *Stratum Corneaum III*. 2001. Basel:

[42] Fulmer, A.W. and Kramer, G.L. (1986) Stratum corneum lipid abnormalities in surfactant-unduced scaly skin *J. Invest. Dermatol.* 86, 598-602.

[43] Saint-Leger, D., Francois, A.M., Leveque, J.L., Stoudemayer, T.J., Kligman, A.M. and Grove, G. (1989) Stratum corneum lipids in skin xerosis *Dermatologica* 178, 151-155.

[44] Van Overloop, L., Declercq, L. and Maes, D. (2001) Visual scaling of human skin correlates to decreases ceramide levels and decreases stratum corneaum protease activity *J. Invest. Dermatol.* 117, 811.

[45] Simon, M., Bernard, D., Minondo, A.-M., Camus, C., Fiat, F., Corcuff, P., Schmidt, R. and Serre, G. (2001) Persistence of Both Peripheral and Non-Peripheral Corneodesmosomes in the Upper Stratum Corneum of Winter Xerosis Skin Versus only Peripheral in Normal Skin *J. Invest. Dermatol.* 116, 23-30.

[46] Fluhr, J.W. (2000) Direct comparison of skin physiology in children and adults with bioengineering methods *Pediatric Dermatology* 17, 436-439.
[47] Blank, I.H. (1952) Facteurs which influence the water content of the stratum corneum *J. Invest. Dermatol.* 18, 433-440.
[48] Proksch, E., Feingold, K.R., Man, M.Q. and Elias, P.M. (1991) Barrier function regulates epidermal DNA synthesis *J. Clin. Invest.* 87, 1668-1673.
[49] Rawlings, A.V., Watkinson, A., Rogers, J., Mayo, A.-M., Hope, J. and Scotte, I.R. (1994) Abnormalities in stratum corneum structure lipid composition and desmosome degradation in soap-induced winter xerosis *Journal of the Society of Cosmetic chemistry* 45, 203-220.
[50] Schreiner, V., Gooris, G.S., Pfeiffer, S., Lanzenddorfer, G., Wenck, H., Diembeck, W., Proksch, E. and Bouwstra, J. (2000) Barrier characteristics of different human skin types investigated with x-ray diffraction, lipid analysis and electron microscopy imaging *J. Invest. Dermatol.* 114, 654-660.
[51] Ghadially, R., Halkier-Sorensen, I. and Elias, P.M. (1992) Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function *J. Amer. Acad. Dermatol.* 26, 387-396.
[52] Rawlings, A.V., Canestrari, D.A. and Dobkowski, B. (2004) Moisturizer technology versus clinical perfomence *Dermatologic Therapy* 17, 49-56.
[53] Clark, C. (2004) How to choose a suitable emollient *Pharm. J.* 273, 351-353.
[54] Proksch, E. and Lachapelle, J.M. (2005) The management of dry skin with topical emollients-recent perspectives *JDDG* 10, 768-774.
[55] Ramsing, D.W. and Agner, T. (1997) Preventive and therapeutic effects of a moisturizer. An experimental study of human skin *Acta Derm. Venereol.* 77,
[56] Wigger-Alberti, W. and Elsner, P. (1997) Petrolatum prevents irritation in a human cumulative exposure model in vivo *Dermatology* 194, 247-250.
[57] Halkier-Sorensen, L., Thestrup-Pedersen, K. and Pedersen, K. (1993) The efficaciy f a moisturizer (locobase) among cleaners and litchen assistants during everyday exposure to water and detergent *Contact Dermatitis* 29, 266-271.
[58] Kligman, A.M. (1978) Regression method for assessing the efficacy of moisturizers. *Cosmet Toiletries* 93, 27-35.
[59] Mao-Qiang, M., Brown, B.E., Wu-Pong, S., Feingold, K.R. and Elias, P.M. (1995) Exogenous nonphysiologic vs physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction *Arch. Dermatol.* 131, 809-816.
[60] Chamlin, S.L., Frieden, I.J., Fowler, A., Williams, M., Kao, J., Sheu, M. and Elias, P.M. (2001) Ceramide-dominant, barrier-repair lipids improve childhood atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 137, 1110-1112.
[61] Man, M.Q., Feingold, K.R. and Elias, P.M. (1993) Exogenous lipids influence permeability barrier recovery in acetone-treated murine skin *Arch. Dermatol.* 129, 728-738.
[62] Yang, L., Mao-Qiang, M., Taljebini, M., Elias, P.M. and Feingold, K.R. (1995) Topical stratum corneum lipids accelerate barrier repair after tape stripping, solvent treatment and some but not all types of detergent treatment. *Br. J. Dermatol.* 133, 679-685.
[63] Mortz, C.G., Andersen, K.E. and Halkier-Sorensen, L. (1997) The efficacy of different moisturizers on barrier recovery in hairless mice evaluated by non-invasive bioengineering methods. A model to select the potentially most effective product *Contact Dermatitis* 36, 297-301.
[64] Kucharekova, M., Schalkwijk, J., Van De Kerkhof, P.C. and Van De Valk, P.G. (2002) Effect of a lipid-rich emollient containing ceramide 3 in experimentally induced skin barrier dysfunction *Contact Dermatitis* 46, 331-338.

[65] Kucharekova, M., Van De Kerkhof, P.C. and Van Der Valk, P.G. (2003) A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 48, 293-299.
[66] Held, E., Lund, H. and Agner, T. (2001) Effect of different moisturizers on SLS-irritated human skin *Contact Dermatitis* 44, 229-234.
[67] De Paepe, K., Derde, M.P., Roseeuw, D. and V., R. (2000) Incorporation of ceramide 3B in dermatocosmetic emulsions: effect on the transepidermal water loss of sodium lauryl sulphate-damaged skin *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 14, 272-279.
[68] De Paepe, K., Roseeuw, D. and Rogiers, V. (2002) Repair of acetone- and sodium lauryl sulphate-damaged human skin barrier function using topically applied emulsions containing barrier lipids *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 16, 587-594.
[69] Berardesca, E., Barbareschi, M., Veraldi, S. and Pimpinelli, N. (2001) Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study *Contact Dermatitis* 45, 280-285.
[70] Barany, E., Lindberg, M. and Loden, M. (2000) Unexpected skin barrier influence from nonionic emulsifiers *Int. J. Pharm.* 195, 189-195.
[71] Lodén, M. (2004) Do moisturizers work? *Journal of Cosmetic Dermatology* 2, 141-149.
[72] Lodén, M. (2005) The clinical benefit of moisturizers *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 19, 672-688.
[73] Fluhr, J.W., Gloor, M., Lehmann, L., Lazzerini, S., Distante, F. and Berardesca, E. (1999) Glycerol accelerates recovery of barrier function in vivo *Acta Derm. Venereol.* 79, 418-421.
[74] Choi, E.H., Man, M.Q., Wang, F., Zhang, X., Brown, B.E., Feingold, K.R. and Elias, P.M. (2005) Is endogenous glycerol a determinant of stratum corneum hydration in humans? *J. Invest. Dermatol.* 125, 288-293.
[75] Middleton, J.D. (1974) Development of a skin cream designed to reduce dry and flaky skin *Journal of the Society of Cosmetic chemistry* 8, 253-264.
[76] Mattai, J., Froebe, C.L., Rhein, L.D., Simion, F.A., Ohlmeyer, H., Su, D.T. and Friberg, S.E. (1993) Prevention of model stratum corneum lipid phase transitions in vitro by cosmetic additives - Differential scanning calorimetry, optical microscopy and water evaporation studies *Journal of the Society of Cosmetic chemistry* 44, 89-100.
[77] Lodén, M. (1996) Urea-containing moisturizers influence barrier properties of normal skin *Arch. Dermatol. Res.* 288, 103-107.
[78] Gloor, M., Schermer, S. and Gehring, W. (1997) Ist eine Kombination von Harnstoff und Glycerin in Externagrundlagen sinnvoll *Z. Hautkr.* 72, 509-514.
[79] Rogiers, V. (1995) Alpha hydroxy acids: a critial review of skin effects *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 5, Suppl 1, 46-47.
[80] Dattner, A.M. (2003) From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: Back to the future *Dermatologic Therapy* 16, 142-144.
[81] Buraczewska, I. and Lodén, M. (2005) Treatment of surfactant-damaged skin in humans with creams of different pH values *Pharmacology* 73, 1-7.
[82] Mammone, T., Ingrassia, M., Gan, D., Marenus, K. and Maes, D. (2002) The cytoprotective effects of exogenous DNA fragments *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 15, 26-34.
[83] Masunaga (2002) in Skin Moisturization (Leyden, J.J. and Rawlings, A.V., ed.), pp. 385-403,
[84] Pocalyko, D., Chandar, P., Harding, C.R., Blaikie, L., Watkinson, A. and Rawlings, A.V. (2002) in Skin Moisturization (Leyden, J.J. and Rawlings, A.V., ed.), pp. 365-384,
[85] Lee, M.Y., Park, K.S., Hayashi, C., Lim, H.H., Lee, K.H., Kwak, I. and Laurie, R.D. (2002) Effects of repeated short-term skin contact with proteolytic enzymes *Contact Dermatitis* 46, 75-80.

[86] Madison, K.C. (2003) Barrier function of the skin: "La raison d'être" of the epidermis *J. Invest. Dermatol.* 121, 231-241.
[87] Kohl, L., Blondeel, A. and Song, M. (2003) Allergic contact dermatitis from cosmetics. Retrospective analysis of 819 patch-tested patients *Dermatology* 204, 334-337.
[88] de Groot, A.C. and Frosch, P.J. (1997) Adverse reactions to fragrances. A clinical review *Contact Dermatitis* 36, 57-86.
[89] Rook, A., Wilkinson, D.S. and Ebling, F.J.G. (1998) in Textbook of Dermatology ed.), pp. 733-787, Blackwell Science, Hong Kong.
[90] Larsen, W.G. (1985) Perfume dermatitis *J. Amer. Acad. Dermatol.* 12, 1-9.
[91] Goossens, A., Beck, M.H., Haneke, E., McFadden, J.P., Nolting, S., Durupt, G. and Ries, G. (1999) Adverse cutaneous reactions to cosmetic allergens *Contact Dermatitis* 40, 112-113.
[92] Wilkinson, J.D., Shaw, S., Andersen, K.E., Brandao, F.M., Bruynzeel, D.P., Bruze, M., Camarasa, J.M., Diepgen, T.L., Ducombs, G., Frosch, P.J., Goossens, A., Lachappelle, J.M., Lahti, A., Menne, T., Seidenari, S., Tosti, A. and Wahlberg, J.E. (2002) Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000) *Contact Dermatitis* 46, 207-210.
[93] Bernedo, N., Audicana, M.T., Uriel, O., Velasco, M., Gastaminza, G., Fernandez, E. and Munoz, D. (2004) Allergic contact dermatitis from cosmetics applied by the patient's girlfriend *Contact Dermatitis* 50, 252-253.
[94] Loden, M., Andersson, A.C., Anderson, C., Bergbrant, I.M., Frodin, T., Ohman, H., Sandstrom, M.H., Sarnhult, T., Voog, E., Stenberg, B., Pawlik, E., Preisler-Haggqvist, A., Svensson, A. and Lindberg, M. (2002) A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients *Acta Derm. Venereol.* 82, 45-47.
[95] Tupker, R.A., Willis, C., Berardesca, E., Lee, C.H., Fartasch, M., Agner, T. and Serup, J. (1997) Guidelines on sodium lauryl sulfate (SLS) exposure tests. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis *Contact Dermatitis* 37, 53-69.
[96] Held, E., Sveinsdottir, S. and Agner, T. (1999) Effect of long-term use of moisturizer on skin hydration, barrier function and susceptibility to irritants *Acta Derm. Venereol.* 79, 49-51.
[97] Duval, C., Lindberg, M., Boman, A., Johnsson, S., Edlund, F. and Loden, M. (2003) Differences among moisturizers in affecting skin susceptibility to hexyl nicotinate, measured as time to increase skin blood flow. *Skin Res. Technol.* 9, 59-63.
[98] Hachem, J.P., De Paepe, K., Vanpée, E., Kaufman, L., Rogiers, V. and Roseeuw, D. (2002) The effect of two moisturisers on skin barrier damage in allergic contact dermatitis *Eur. J. Dermatol.* 12, 136-138.
[99] Held, E. (2001) So moisturizers may cause trouble! *Int. J. Dermatol.* 40, 12-13.
[100] Clark, E.W., Blondeel, A., Croning, E., Oleffe, J.A. and Wilkinson, D.S. (1981) Lanolin of reduced sensitising potential *Contact Dermatitis* 7, 80-83.
[101] Wakelin, S.H., McFadden, J., Holloway, D., Rycroft, R.J.G. and I.R., W. (1997) A fifteen year review of lanolin allergy *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 9, 119.
[102] Ulrich, G., Schmutz, J.L., Trechot, P., Commun, N. and Barbaud, A. (2004) Sensitization to petrolatum: An unusal cause of false-positive drug patch-tests *Allergy* 59, 1006-1009.
[103] Wigger-Alberti, W., Caduff, L., Burg, G. and Elsner, P. (1999) Experimentally induced chronic irritant contact dermatitis to evaluate the efficacy of protective creams in vivo *J. Amer. Acad. Dermatol.* 40, 590-596.
[104] Rurangirwa, A., Piérard-Franchimont, C., Lê, T., Ghazi, A. and Piérard, G.E. (1987) Corroborative evidence that 'dry skin' is a misnomer *Bioeng Skin.* 3, 35-42.
[105] Fischer, L.B. (1998) Exploring the relation ship between facial sebum level and moisture content *Int. J. Cosmet. Sci.* 49, 53-56.

[106] Thune, P. (1989) Evaluation of the hydration and the water-holding capacity in atopic skin and so-called dry skin *Acta Derm. Venereol.* 144, Suppl., 133-135.

[107] Elsner, P., Wilhelm, D. and Maibach, H.I. (1990) Frictional properties of human forearm and vulvar skin: influence of age and correlation with transepidermal water loss and capacitance *Dermatologica* 181, 88-91.

[108] Wilhelm, K.P., Cua, A.B. and Maibach, H.I. (1991) Skin aging. Effect on transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and casual sebum content *Arch. Dermatol.* 127, 1806-1809.

[109] Cua, A.B., Wilhelm, K.P. and Maibach, H.I. (1990) Frictional properties of human skin: relation to age, sex and anatomical region, stratum corneum hydration and transepidermal water loss *Br. J. Dermatol.* 123, 473-479.

[110] Gniadecka, M., Nielsen, O.F., Wessel, S., Heidenheim, M., Christensen, D.H. and Wulf, H.C. (1998) Water and protein structure in photoaged and chronically aged skin *J. Invest. Dermatol.* 111, 1129-1133.

[111] Potts, R.O., Buras, E.M.J. and Chrisman, D.A.J. (1984) Changes with age in the moisture content of human skin *J. Invest. Dermatol.* 82, 97-100.

[112] Waller, J.M. and Maibach, H.I. (2005) Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity *Skin Res. Technol.* 11, 221-235.

[113] Ghadially, R., Brown, B.E., Sequeira-Martin, S.M., Feingold, K.R. and Elias, P.M. (1995) The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model *J. Clin. Invest.* 95, 2281-2290.

[114] Grove, G.L. (1986) Physiologic changes in older skin *Dermatol. Clin.* 4, 425-432.

[115] Gilchrest, B.A. (1996) A review of skin ageing and its medical therapy *Br. J. Dermatol.* 135, 867-75.

[116] Trautinger, F. (2001) Mechanisms of photodamage of the skin and its functional consequences for skin ageing *Clin. Exp. Dermatol.* 26, 573-577.

[117] Sorg, O., Kuenzli, S., Kaya, G. and Saurat, J.-H. (2005) Proposed mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging *Journal of Cosmetic Dermatology* 4, 237-244.

[118] Gniadecka, M. and Jemec, G.B. (1998) Quantitative evaluation of chronological ageing and photoageing in vivo: studies on skin echogenicity and thickness *Br. J. Dermatol.* 139, 815-821.

[119] Ma, W., Wlaschek, M., Tantcheva-Poor, I., Schneider, L.A., Naderi, L., Razi-Wolf, Z., Schuller, J. and Scharffetter-Kochanek, K. (2001) Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue *Clin. Exp. Dermatol.* 26, 592-599.

Le MiDiFABs 5 (2006) 44-48

Contributions libres

La recherche des compagnies cosmétiques sur le stratum corneum

Informations supplémentaires à : "Moisturizers" (Hydratants) & Cosmétique, page 21-43 dans ce numéro

Tanja Pott

UMR CNRS 6510, Av. Général Leclerc, 35700 Rennes

Résumé : Ce supplément à l'article *"Moisturizers" (Hydratants) & Cosmétique, entre mythe, réalité et controverse* (pages 21-43 dans ce numéro) illustre l'impact très important des compagnies cosmétiques sur la recherche fondamentale concernant le *stratum corneum*. Leur forte contribution propre ou en collaboration avec des chercheurs du public à la recherche fondamentale permet ainsi d'augmenter continuellement notre compréhension des mécanismes et phénomènes en jeu dans l'hydratation de cette barrière mince et complexe, le stratum corneum.

Tout commença en 1952, quand Irwin Blank identifia l'importance de l'hydratation pour le stratum corneum (Blank, I.H. (1952) *J. Invest. Dermatol*. 18, 433-440.). A partir de ce moment, les "moisturizers" (crèmes hydratantes) deviennent des produits apportant potentiellement un réel effet bénéfique pour la peau et l'intérêt fondamental des compagnies cosmétiques dans l'hydratation du *stratum corneum* est alors évident. Cet intérêt est très palpable à travers les aspects commerciaux, c'est-à-dire le marketing et les slogans publicitaires (voir aussi Guerrini, E. & Heurtematte, A., pages 49-58 dans ce numéro de *Le MiDiFABs*). Beaucoup moins visible pour le consommateur est la recherche de ces groupes dans le contexte des moisturizers. Que peut-elle être ? En tant que scientifique et formulateur, on peut être tenté d'imaginer qu'il s'agit d'une recherche très proche de l'application avec beaucoup de brevets (voir aussi Gensbittel, L & Guillon, D. (2005) *Le MiDiFABs* 5, 27-33) portant sur la formulation des moisturizers et des ingrédients actifs. On s'imagine aussi qu'il y a des études comparatives sur l'efficacité des moisturizers et leurs ingrédients, publiées dans des journaux scientifiques. Par contre, on n'imagine pas en premier lieu que les entreprises cosmétiques s'investissent dans des axes de recherche fondamentale. Pourtant, les chercheurs de ces compagnies contribuent de façon importante à la recherche sur le *stratum corneum*, son rôle précis, sa composition, sa biochimie, etc… En effet, le *stratum corneum* est bien plus qu'un ensemble de cellules mortes dans une matrice lipidique. Très complexe dans sa structure, son organisation, sa biophysique et sa biochimie, la compréhension des phénomènes en jeu dans l'hydratation du *stratum corneum* et sa fonction de barrière devient cruciale si l'on veut y intervenir pour améliorer son état, ce qui est bien entendu la préoccupation première de l'industrie des moisturizers.

On réalise également autre chose lorsque l'on a pleinement saisi le caractère actif et changeant du *stratum corneum*. On se rend compte qu'il est possible d'y intervenir dans un but thérapeutique (xérose, dermatite irritative, dermatite atopique, etc…) pour restaurer la fonction barrière et

l'hydratation du *stratum corneum*. La peau sèche étant très présente, en outre en raison de l'action négative des tensioactifs (gel-douches, shampoings, etc…) sur le *stratum corneum*, la cosmétique a une réelle place dans la thérapie. Bien entendu, il est strictement interdit de laisser un composé d'une crème cosmétique atteindre la circulation sanguine ou le système lymphatique, cela étant réservé aux médicaments (délivrance transdermique). Mais l'épiderme et sa couche la plus externe, le *stratum corneum*, n'étant pas irrigués, sont pleinement accessibles au secteur cosmétique. Il est aussi évident de bien comprendre que la thérapie efficace du *stratum corneum* passe d'abord par la connaissance des cibles thérapeutiques, dans une démarche similaire à celle de l'industrie pharmaceutique. La recherche des compagnies cosmétiques contribue donc, par sa recherche fondamentale, à leur identification, tout en dressant un portrait de plus en plus détaillé du *stratum corneum*.

Quelques exemples des travaux scientifiques concernant le stratum corneum réalisés par des compagnies cosmétiques

Pour mieux illustrer ce fort impact des compagnies cosmétiques sur la description scientifique du *stratum corneum*, des exemples de travaux scientifiques classés par thème et compagnie sont donnés ci-après. Ces exemples ne sont ni exhaustifs, ni représentatifs de l'impact scientifique ou de la quantité de la recherche par entreprise cosmétique. Il s'agit, ni plus ni moins, d'exemples établis par rapport à un nombre délibérément limité de compagnies cosmétiques (L'Oréal, Unilever, Beiersdorf, Procter & Gamble, Estee Lauder, Avon, Shiseido, Pierre Fabre, LMVH et Dior), sans jugement de valeur en rapport avec leur inclusion ou exclusion ou leur ordre d'apparition. Dans cet objectif d'illustration de la recherche fondamentale menée par ces groupes, seuls ou en collaboration avec des chercheurs du public, les titres des travaux publiés dans des journaux scientifiques sont donnés, ce qui permet de se faire une idée, même vague, de la diversité de cette recherche.

Table 1 : Irritations de la peau et altération du *stratum corneum* par des tensioactifs

Compagnie	Travaux scientifiques publiés dans des journaux scientifiques
L'Oreal	Leveque JL, de Rigal J, Saint-Leger D, Billy D (1993) How does sodium lauryl sulfate alter the skin barrier function in man? A multiparametric approach. *Skin Pharmacol*. 6, 111-5.
	Gibbs S, Vietsch H, Meier U, Ponec M (2002) Effect of skin barrier competence on SLS and water-induced IL-1alpha expression. *Exp Dermatol*. 11, 217-23.
Unilever	Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, Misra M, Meyer F (2004) Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther*. 17 Suppl 1, 6-25.
Procter & Gamble	Perkins MA, Osborne R, Rana FR, Ghassemi A, Robinson MK (1999) Comparison of in vitro and in vivo human skin responses to consumer products and ingredients with a range of irritancy potential. *Toxicol Sci*. 48, 218-229.
Colgate	Simion FA, Rhein LD, Grove GL, Wojtkowski JM, Cagan RH, Scala DD (1991) Sequential order of skin responses to surfactants during a soap chamber test. *Contact Dermatitis*. 25, 242-249
	Paye M, Simion FA, Pierard GE (1994) Dansyl chloride labelling of stratum corneum: its rapid extraction from skin can predict skin irritation due to surfactants and cleansing products. *Contact Dermatitis*. 30, 91-96.
Shiseido	Denda M, Koyama J, Namba R, Horii I (1994) Stratum corneum lipid morphology and transepidermal water loss in normal skin and surfactant-induced scaly skin. *Arch Dermatol Res*. 286, 41-46.

Table 2: Morphologie et propriétés du *stratum corneum*

Compagnie	Travaux scientifiques publiés dans des journaux scientifiques
L'Oreal	Corcuff P, Fiat F, Minondo AM (2001) Ultrastructure of the human stratum corneum. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 14 Suppl 1, 4-9.
	Leveque JL, Poelman MC, de Rigal J, Kligman AM (1988) Are corneocytes elastic? *Dermatologica*. 176, 65-69.
Unilever	Veiro JA, Cummins PG. (1994) Imaging of skin epidermis from various origins using confocal laser scanning microscopy. *Dermatology*. 189, 16-22.
Beiersdorf	Pfeiffer S, Vielhaber G, Vietzke JP, Wittern KP, Hintze U, Wepf R (2000) High-pressure freezing provides new information on human epidermis: simultaneous protein antigen and lamellar lipid structure preservation. Study on human epidermis by cryoimmobilization. *J Invest Dermatol*. 114, 1030-1038.
Procter & Gamble	Warner RR, Stone KJ, Boissy YL (2003) Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure. *J Invest Dermatol*. 120, 275-84.
	Warner RR, Bush RD, Ruebusch NA (1995) Corneocytes undergo systematic changes in element concentrations across the human inner stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 104, 530-536.
Avon	Menon GK, Kollias N, Doukas AG (2003) Ultrastructural evidence of stratum corneum permeabilization induced by photomechanical waves. *J Invest Dermatol*. 121, 104-109.
Shiseido	Sato J, Denda M, Nakanishi J, Koyama J (1998) Dry condition affects desquamation of stratum corneum in vivo. *J Dermatol Sci*. 18, 163-169.
	Sato J, Yanai M, Hirao T, Denda M (2000) Water content and thickness of the stratum corneum contribute to skin surface morphology. *Arch Dermatol Res*. 292, 412-417.
Pierre Fabre	Black D, Del Pozo A, Lagarde JM, Gall Y (2000) Seasonal variability in the biophysical properties of stratum corneum from different anatomical sites. *Skin Res Technol*. 6, 70-76

Table 3 : Composition de la matrice lipidique du *stratum corneum*

Compagnie	Travaux scientifiques publiés dans des journaux scientifiques
L'Oreal	Saint-Leger D, Francois AM, Leveque JL, Stoudemayer TJ, Kligman AM, Grove G (1989) Stratum corneum lipids in skin xerosis *Dermatologica* 178, 151-155.
	Saint-Leger D, Francois AM, Leveque JL, Stoudemayer TJ, Grove GL, Kligman AM (1988) Age-associated changes in stratum corneum lipids and their relation to dryness *Dermatologica* 177, 159-164.
Unilever	Rogers J, Harding C, Mayo A, Banks J, Rawlings A (1996) Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons. *Arch Dermatol Res*. 288, 765-70.
Beiersdorf	Vietzke JP, Brandt O, Abeck D, Rapp C, Strassner M, Schreiner V, Hintze U (2001) Comparative investigation of human stratum corneum ceramides. *Lipids*. 36, 299-304.
Procter & Gamble	Fulmer AW, Kramer GJ (1986) Stratum corneum lipid abnormalities in surfactant-induced dry scaly skin. *J Invest Dermatol*. 86, 598-602.
Estee Lauder	Van Overloop L, Declercq L, Maes D (2001) Visual scaling of human skin correlates to decreases ceramide levels and decreases stratum corneaum protease activity *J. Invest. Dermatol*. 117, 811.
LVMH	Bonte F, Pinguet P, Chevalier JM, Meybeck A (1995) Analysis of all stratum corneum lipids by automated multiple development high-performance thin-layer chromatography *J Chromatogr B Biomed Appl*. 664, 311-316.
	Bonte F, Saunois A, Pinguet P, Meybeck A (1997) Existence of a lipid gradient in the upper stratum corneum and its possible biological significance. *Arch Dermatol Res*. 289, 78-82.
Shiseido	Denda M, Koyama J, Hori J, Horii I, Takahashi M, Hara M, Tagami H (1993) Age- and sex-dependent change in stratum corneum sphingolipids. *Arch Dermatol Res*. 285, 415-417.

Table 4 : Arrangement de la matrice lipidique du *stratum corneum*

Compagnie	Travaux scientifiques publiés dans des journaux scientifiques
L'Oreal	Garson J-C, Doucet J, Leveque J-L, Tsoucaris G (1991) Oriented structure in human stratum corneum revealed by x-ray diffraction *J. Invest. Dermatol*. 96, 43-49.
	Ribaud C, Garson JC, Doucet J, Leveque JL. (1994) Organization of stratum corneum lipids in relation to permeability: influence of sodium lauryl sulfate and preheating. *Pharm. Res.* 11, 1414-1418.
Unilever	Parrott DT, Turner JE (1993) Mesophase formation by ceramides and cholesterol: a model for stratum corneum lipid packing? *Biochim Biophys Acta*. 1147, 273-6.
Beiersdorf	Schreiner V, Gooris GS, Pfeiffer S, Lanzendorfer G, Wenck H, Diembeck W, Proksch E, Bouwstra J (2000) Barrier characteristics of different human skin types investigated with X-ray diffraction, lipid analysis, and electron microscopy imaging. *J Invest Dermatol*. 114, 654-660.
Procter & Gamble	Warner RR, Boissy YL, Lilly NA, Spears MJ, McKillop K, Marshall JL, Stone KJ (1999) Water disrupts stratum corneum lipid lamellae: damage is similar to surfactants. *J Invest Dermatol*. 113, 960-966.
	Kock WR, Berner B, Burns JL, Bissett D (1988) Preparation and characterization of a reconstituted stratum corneum film as a model membrane for skin transport. *Arch Dermatol Res*. 280, 252-256.
Colgate	Mattai J, Froebe CL, Rhein LD, Simion FA, Ohlmeyer H, Su DT, Friberg SE (1993) Prevention of model stratum corneum lipid phase transitions in vitro by cosmetic additives - Differential scanning calorimetry, optical microscopy and water evaporation studies *J. Soc. Cosmet. Chem*. 44, 89-100
Dior	Faure1 C, Tranchant JF, Dufourc EJ (1998) Interfacial hydration of ceramide in stratum corneum model membrane measured by ^{2}H NMR of D_2O. *J. Chim. Phys*. 95, 480-486

Table 5 : *Stratum corneum* pH, NMF, Filaggrin, etc…

Compagnie	Travaux scientifiques publiés dans des journaux scientifiques
L'Oreal	Thiele JJ, Schroeter C, Hsieh SN, Podda, M, Packer L (2001) The antioxidant network of the stratum corneum Curr. Probl. Dermatol. 29, 26-42.
Unilever	Ginger RS, Blachford S, Rowland J, Rowson M, Harding CR (2005) Filaggrin repeat number polymorphism is associated with a dry skin phenotype. *Arch Dermatol Res*. 297, 235-241.
Beiersdorf	Rippke F, Schreiner V, Schwanitz HJ (2002) The acidic milieu of the horny layer: new findings on the physiology and pathophysiology of skin pH. *Am J Clin Dermatol*. 3, 261-272.
Procter & Gamble	Warner RR, Myers MC, Taylor DA (1988) Electron probe analysis of human skin: determination of the water concentration profile. *J Invest Dermatol*. 90, 218-224
	Warner RR, Myers MC, Taylor DA (1988) Electron probe analysis of human skin: element concentration profiles. *J Invest Dermatol*. 90, 78-85.
Colgate	Nabi Z, Tavakkol A, Dobke M, Polefka TG (2001) Bioconversion of vitamin E acetate in human skin. *Curr Probl Dermatol*. 29, 175-186.
Estee Lauder	Muizzuddin N, Marenus KD, Schnittger SF, Sullivan M, Maes DH (2005) Effect of systemic hormonal cyclicity on skin. *J Cosmet Sci*. 56, 311-321.
Avon	Fartasch M, Teal J, Menon GK (1997) Mode of action of glycolic acid on human stratum corneum: ultrastructural and functional evaluation of the epidermal barrier. *Arch Dermatol Res*. 289, 404-409.
Shiseido	Horii I, Nakayama Y, Obata M, Tagami H (1989) Stratum corneum hydration and amino acid content in xerotic skin. *Br J Dermatol*. 121, 587-592.
Pierre Fabre	Issachar N, Gall Y, Borell MT, Poelman MC (1997) pH measurements during lactic acid stinging test in normal and sensitive skin. *Contact Dermatitis*. 36, 152-155.

Table 6 : Enzymes du stratum corneum

Compagnie	Travaux scientifiques publiés dans des journaux scientifiques
L'Oreal	Bernard D, Mehul B, Thomas-Collignon A, Simonetti L, Remy V, Bernard MA, Schmidt R (2003) Analysis of proteins with caseinolytic activity in a human stratum corneum extract revealed a yet unidentified cysteine protease and identified the so-called "stratum corneum thiol protease" as cathepsin l2. *J. Invest. Dermatol*. 120, 592-600.
	Krien PM, Kermici M. (2000) Evidence for the existence of a self-regulated enzymatic process within the human stratum corneum -an unexpected role for urocanic acid *J. Invest. Dermatol*. 115, 414-420.
Unilever	Watkinson A, Harding C, Moore A, Coan P (2001) Water modulation of stratum corneum chymotryptic enzyme activity and desquamation. *Arch Dermatol Res*. 293, 470-6.
	Watkinson A. (1999) Stratum corneum thiol protease (SCTP): a novel cysteine protease of late epidermal differentiation. *Arch Dermatol Res*. 291, 260-268.
Beiersdorf	Harris IR, Hoppner H, Siefken W, Farrell AM, Wittern KP (2000) Regulation of HMG-CoA synthase and HMG-CoA reductase by insulin and epidermal growth factor in HaCaT keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 114, 83-87.
Estee Lauder	Hellemans L, Corstjens H, Neven A, Declercq L, Maes D (2003) Antioxidant enzyme activity in human stratum corneum shows seasonal variation with an age-dependent recovery. *J Invest Dermatol*. 120, 434-439.
	Mammone T, Muizzuddin N, Goyarts E, Gan D, Giacomoni P, Marenus K, Maes D (2004) Normal human epidermal keratinocytes treated with 7-dehydrocholesterol express increased levels of heat shock protein. *J Cosmet Sci*. 55, 149-155
Shiseido	Suzuki Y, Nomura J, Koyama J, Horii I (1994) The role of proteases in stratum corneum: involvement in stratum corneum desquamation. *Arch Dermatol Res*. 286, 249-252.
	Sato J, Denda M, Nakanishi J, Nomura J, Koyama J (1998) Cholesterol sulfate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 111, 189-193.
Pierre Fabre	Redoules D, Tarroux R, Assalit MF, Peri JJ (1999) Characterisation and assay of five enzymatic activities in the stratum corneum using tape-strippings. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 12, 182-192
	Tarroux R, Assalit MF, Licu D, Perie JJ, Redoules D (2002) Variability of enzyme markers during clinical regression of atopic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 15, 55-62

Le MiDiFABs 5 (2006) 49-58

Jargon cosmétique

Estelle Guerrini & Amélie Heurtematte

E.I.3 Option MiDiFAB, Sujet binômé proposé par Tanja Pott.
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, Av. Général Leclerc, 35700 Rennes
Soumis le 14.11.2005 ; accepté le 5.12.2005

Résumé : Les produits cosmétiques présents dans les rayons des grandes surfaces, en pharmacie et en parfumerie, sont de plus en plus nombreux et innovants. Actuellement quatre grandes tendances prédominent sur le marché des cosmétiques. Tout d'abord le marché des produits dits "naturels" qui apportent bien-être et santé, le marché de "l'efficacité" avec des crèmes anti-cellulite et anti-rides qui "combattent" tous signes de vieillesse, puis le marché des produits esthétiques (maquillage, teinture…) qui embellissent la peau et les cheveux, et enfin le marché de la cosmétique pour hommes avec des produits spécialement conçus pour eux. A ces quatre nouveaux marchés des cosmétiques correspondent un marketing, une communication et un "jargon" bien spécifique.

Introduction

Les produits cosmétiques occupent une place très importante dans notre vie quotidienne. Pour répondre aux exigences croissantes des consommateurs, les marques proposent des produits toujours plus performants basés sur des concepts innovants. La plupart du temps, ce sont les publicités qui vont convaincre le client d'acheter un produit plutôt que celui du concurrent. Elles doivent être accrocheuses, le message clair et efficace et le champ lexical adapté au public visé. La communication publicitaire a le pouvoir de révéler le besoin du consommateur et ainsi lui donner l'envie d'acheter.

Le marketing du bien-être alliant nature et santé

Les cosmétiques naturels sont en plein essor ces dernières années avec un retour à la nature, aux valeurs traditionnelles et à l'authenticité. Ceci peut s'expliquer notamment par la peur des maladies de la peau, des allergies ou bien par les crises agroalimentaires (telles que la vache folle) qui ont poussé les consommateurs à revenir à des valeurs qu'ils estiment plus sûres et surtout plus saines. La nature a toujours été utilisée par l'homme et a prouvé, depuis des siècles, les bienfaits des végétaux et leur innocuité. Le monde végétal est donc devenu un marché très convoité par les fabricants de cosmétique car il donne une image rassurante. Ainsi, le consommateur prend plaisir à s'occuper de lui-même. Les cosmétiques naturels jouent sur cette notion de bien-être et répondent aux exigences des consommateurs en offrant des textures de plus en plus agréables, des parfums très originaux voire exotiques !!! Le jargon publicitaire utilisé associe le champ lexical de la nature, du bien-être et de la beauté.

© 2006 Le MiDiFABs & Option MiDiFAB, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes. All rights reserved.

Certaines marques connaissent leur succès grâce à un marketing principalement axé sur le naturel, c'est le cas de Caudalie, l'Occitane ou encore Yves Rocher dont l'un des slogans est *"le futur est déjà dans la nature"*. Cette expression laisse penser à un véritable souci d'innovation passant par une meilleure connaissance de la nature. Le discours de ce groupe est axé sur les bienfaits apportés par les végétaux et il se définit d'ailleurs comme étant la *"première marque mondiale de cosmétique végétale"* [1]. L'un des produits phare d'Yves Rocher est un soin anti-âge contenant de *"l'ADN végétal natif"*. La technologie de prélèvement de cet ADN est 100% naturelle et a été brevetée jusqu'en 2020 [2]. Des préparations contenant l'ADN végétal sont utilisées pour leurs propriétés stimulantes et pour le soin des lésions de la peau, selon les producteurs des cosmétiques. Par ailleurs, cette molécule peut assurer la protection de la peau contre les phénomènes d'altération cellulaires (propriétés antioxydantes) et l'irradiation solaire.

D'autres plantes sont très utilisées en cosmétologie afin de donner des propriétés particulières aux préparations. Il s'agit notamment de *Aloe Vera* (anti-inflammatoire, adoucissant, colorant, émollient), du concombre (adoucissant, émollient, rafraîchissant), ou bien encore de la camomille (adoucissant, décongestionnant, anti-inflammatoire, antiseptique, éclaircissant). Les extraits végétaux se présentent sous différentes formes dont il faut tenir compte lors de leur incorporation aux produits cosmétiques [3]. Tout d'abord, les extraits aqueux doivent être protégés par des conservateurs vis-à-vis des bactéries et des pollutions fongiques. Ils sont ensuite facilement intégrés sous formes de microémulsions aux huiles [3]. Les extraits huileux sont généralement exempts d'eau et sont donc insensibles aux attaques de bactéries et de champignons. Toutefois, une infime quantité d'eau pouvant être présente, l'addition de conservateurs sera tout de même nécessaire. Ces extraits sont ensuite intégrés sous formes de microémulsions aux phases aqueuses [3]. Les extraits alcooliques sont moins fréquemment utilisés à cause de l'incompatibilité de l'alcool avec certaines émulsions. Par ailleurs, l'alcool étant un antimoussant, il est nécessaire d'en tenir compte lors de la formulation. Les extraits glycolés, hydroglycolés et glycérinés peuvent modifier la rhéologie des préparations et dégrader le pouvoir moussant des shampoings. L'ajout de chacun de ces extraits aux préparations doit avoir lieu à la température la plus basse possible pour éviter leur altération. Il n'existe pas de façon unique d'intégrer ces extraits aux formulations, chaque produit ayant son propre protocole.

Ce retour à la nature est un marché très convoité. Les leaders mondiaux de la cosmétique ont également créé des marques ou des lignes de produits "naturels" comme par exemple "Kiehl's since 1851" pour l'Oréal ou "Origins" pour le groupe Estee Lauder. Certaines entreprises se sont fait connaître grâce à une gamme de produits basée sur des actifs végétaux, c'est le cas des laboratoires Clarins qui, à l'heure actuelle, s'impose comme l'un des piliers de l'industrie cosmétique de luxe.

Le marketing de l'efficacité : un marketing scientifique

La deuxième grande tendance est le culte de la jeunesse éternelle. Les consommateurs désirent garder une peau éternellement lisse et jeune. *"On n'embellit pas sa peau…on la soigne"* [4] tel est le véritable slogan que les fabricants de cosmétiques ne cessent d'exploiter pour rassurer leurs clients, *"La caution scientifique donne bonne conscience"* [4]. Le marché des crèmes anti-rides, anti-cellulite et autobronzantes est actuellement en vogue, sa part a doublé au cours des six dernières années. Si certaines marques communiquent sur un fond de nature et de bien-être, d'autres préfèrent communiquer sur un fond d'innovation. Actuellement les consommateurs sont de plus en plus

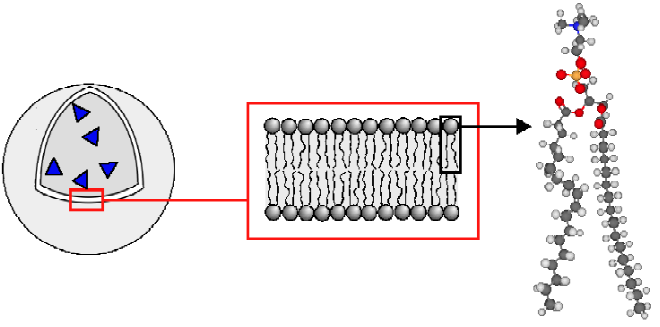


Figure 1 : Représentation schématique d'un liposome unilamellaire encapsulant un principe actif hydrophile dans son espace aqueux interne (à gauche), de l'organisation en bicouche (au milieu) et d'un phospholipide (à droite) (reproduit avec permission de T. Pott).

exigeants, informés et demandent des réponses précises et prouvées. Les fabricants de produits cosmétiques doivent communiquer sur l'utilité de l'innovation par rapport aux produits déjà existants. Pour répondre aux exigences des consommateurs et lui donner le désir d'acheter, l'industrie cosmétique doit sans cesse INNOVER avec "preuves à l'appui".

Sur le marché des crèmes anti-rides, anti-cellulite et autobronzantes, la clef de la réussite est basée sur une parfaite adéquation entre innovation, efficacité prouvée et communication scientifique. Toutes disciplines confondues travaillent dans le but de proposer un produit toujours plus efficace et toujours plus sûr.

Innovation scientifique

Dans la course aux nouveautés, des contraintes réglementaires strictes limitent le développement de nouvelles molécules. Il est nécessaire d'utiliser des principes actifs déjà existants et d'optimiser leur efficacité. La recherche cosmétique s'est tournée vers la formulation et propose des méthodes d'encapsulation de principes actifs. Voilà pourquoi nous entendons de plus en plus parler de «liposomes" et de "nanosomes" qui sont en réalité des vecteurs connaissant actuellement un essor en cosmétique. Mais de quoi s'agit-il exactement ?

Un vecteur a pour but de transporter et protéger les principes actifs. Il est stable pendant le transport et une fois sur le lieu d'action du principe actif, il le libère de façon contrôlée. Le principe actif pourra alors développer son activité. Ces vecteurs doivent être hypoallergéniques, biodégradables et présenter une parfaite innocuité oculaire et cutanée. La structure du vecteur doit permettre l'encapsulation de principes actifs hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles. Les liposomes sont les vecteurs les plus couramment utilisés dans l'industrie cosmétique.

Un liposome est une vésicule dont la taille varie de 20 nm à plusieurs dizaines de µm et dont la paroi est formée d'une ou plusieurs bicouches phospholipidiques (figure 1). Les phospholipides sont des molécules amphiphiles constituées d'une tête polaire et d'une queue apolaire. Ils s'organisent en bicouches avec les queues apolaires au centre pour éviter tout contact avec l'eau et les têtes polaires

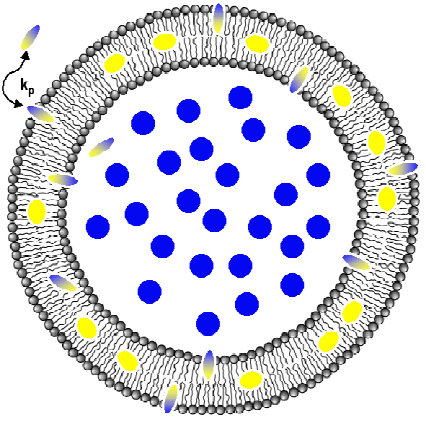


Figure 2 : Représentation schématique de la localisation du principe actif au sein du liposome en fonction de sa nature. Les substances hydrophiles sont coloriées en bleu, les hydrophobes en jaune et les amphiphiles en bleu et jaune (reproduit avec permission de T. Pott, Cours "Méthodes d'encapsulation").

orientées vers le milieu aqueux. Cette structure est d'autant plus stable en milieu aqueux qu'elle minimise les interactions entre les queues hydrophobes et les molécules d'eau.

Les liposomes peuvent être classés selon leur taille et leur nombre de bicouches. On parlera alors de liposomes multilamellaires (MLV), unilamellaires de petite taille (SUV), unilamellaires de grande taille (LUV) et les liposomes géants (GUV). Parmi les liposomes multilamellaires, les "nanosomes" (liposomes de très petite taille) sont souvent utilisés pour le transport de principes actifs lipophiles. La localisation du principe actif au sein du liposome dépend de sa nature (figure 2). S'il est hydrosoluble, il sera encapsulé dans le volume intraliposomal. S'il est liposoluble, on le retrouvera dans les chaînes grasses au niveau de la bicouche. Et enfin, s'il est amphiphile, le composé sera localisé au niveau de l'interface (la partie hydrophobe de cette molécule se trouvera en contact avec la phase lipidique et la partie hydrophile en contact avec la phase aqueuse).

Grâce à ces avancées scientifiques, les industries de la cosmétique encapsulent différents principes actifs et espèrent ainsi "combattre" rides, cellulite et tous signes de vieillissement.

Les crèmes anti-rides

Pour lutter contre l'arrivée trop précoce des rides, les produits cosmétiques proposent des crèmes, des sérums, des gels "réparateurs" enrichis en vitamine A, collagène et Alpha-HydroxyAcide (AHA). La vitamine A (rétinol) est une molécule liposoluble capable de piéger les radicaux libres responsables du vieillissement cutané (figure 3). Le groupe Roc n'hésite pas à vanter les bienfaits du rétinol dans son soin anti-âge "rétinol correction". Le collagène, est une protéine fibreuse très abondante dans le corps humain. Il entre dans la composition des os, des tendons, des cartilages, des dents et de la peau. L'altération du collagène de la peau provoque l'apparition de rides. Cette molécule complexe est largement utilisée dans un grand nombre de produits de soin de la peau et des cheveux pour ses propriétés hydratantes et filmogènes. Elle entre notamment dans la composition du fond de teint *"repulpant reboosting"* de Bourjois aux microsphères de collagène, qui a pour but de rendre la peau *"aussi douce et lisse qu'une peau de bébé !"*. Les AHA sont des acides alcools possédant les fonctions carboxyle et hydroxyle sur le même carbone 2 ou α (figure 3). Ils sont également appelés "acides de

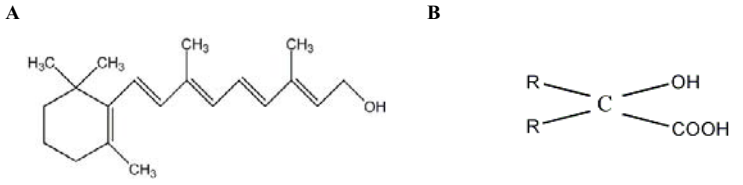


Figure 3 : Formules (A) de la vitamine A et (B) d'un Alpha-hydroxyacide.

fruits" car ils sont extrêmement présents dans le règne végétal (canne à sucre, citron, raisin…). Ils sont utilisés à la fois pour leur pouvoir hygroscopique qui va permettre l'hydratation de la peau par fixation de molécules d'eau dans l'épiderme et pour leur action sur le vieillissement cutané. Les AHA accentuent l'exfoliation de l'épiderme (élimination des couches externes de la peau, aussi appelé desquamation). Ce phénomène serait responsable du renouvellement cellulaire. Ainsi la marque Lierac propose une gamme "peeling cosmétique" qui est *"un programme rénovateur lissant, anti-rides et hydratant fortement concentré en AHA très haute tolérance pour un véritable effet nouvelle peau"*.

Les crèmes à "effet bonne mine"

La tendance est à l'effet bonne mine et le bronzage est devenu depuis quelques années une véritable mode. *"Les crèmes solaires sont le seul moyen pour se protéger tout en profitant des plaisirs du bronzage"* [5]. Cependant, les expositions prolongées au soleil ne sont pas sans risques pour notre peau. Des alternatives existent pour avoir bonne mine sans pour autant s'exposer aux UVA et UVB ; l'une d'elles est l'application de produits autobronzants. Un véritable panel d'autobronzants est maintenant disponible sur le marché des cosmétiques. Citons par exemple Nivea Sun avec son soin autobronzant "Sun Touch" et son slogan *"Autobronzant pour le plus vrai des bronzages"*. Le principe actif contenu dans les autobronzants est la Dihydroxyacétone (DHA). Une réaction de Maillard [6] a lieu entre l'azote des acides aminés présents à la surface de la peau et la fonction C=O de la DHA. De cette réaction naissent des pigments, les mélanoïdes responsables de la coloration brune de la peau. Cette réaction se déroule sur la couche cornée (à la surface de la peau) qui est constituée de cellules mortes. Le principal avantage de la DHA est qu'elle n'est pas absorbée par le corps. Un autobronzant est composé de solvants (eaux et solvants organiques), d'émulsifiants, de conservateurs antibactériens (par exemple le propylène glycol), du principe actif (DHA) et d'additifs variés selon les marques, comme des vitamines ou encore des filtres solaires.

Les crèmes anti-cellulite

Un autre culte est mis en avant par les publicitaires, celui de la femme aux formes parfaites. Pour cela, il convient de combattre toute cellulite ou peau d'orange qui viendrait perturber les lignes du corps féminin. De nombreux produits anti-cellulite et amincissants sont présents sur le marché, surtout pendant la période estivale. Nous pouvons citer par exemple "perfectslim" de l'Oréal, le "Total Lift-Minceur" de Clarins ou encore le "concentré minceur J-14" du Club des Créateurs de Beauté. L'un des principes actifs couramment intégré dans ces formules est la caféine (1, 3, 7-triméthylxanthine). Cette molécule empêche la dégradation enzymatique des AMP cycliques par la phosphodiestérase. Ces

A **B**

Figure 4 : Structures de (A) la caféine et de (B) l' AMP cyclique.

AMP cycliques favorisent la lipolyse, qui est une hydrolyse des esters triglycérides (surcharges adipeuses) en acide gras. Ces derniers sont ensuite éliminés par la circulation.

Innovations et tests d'efficacité des produits cosmétiques

L'innovation scientifique est un des facteurs clé, voir même le plus important, dans le succès des produits anti-vieillissement. Les investissements dans les laboratoires de Recherche et Développement (R&D) sont considérables. Ils représentent 2 à 5% du chiffre d'affaires des industries de la cosmétique et ce pourcentage ne cesse d'augmenter.

La réussite des groupes cosmétiques tient à leur capacité d'innovation. Le nombre de brevets [9] en 2004 était de 467 pour L'Oréal, 175 pour Beiersdorf, 13 pour Estée Lauder, 11 pour LVMH, 6 pour Clarins ou encore 3 pour Pierre Fabre… Pour des raisons stratégiques, les groupes cosmétiques ont intérêt à faire savoir qu'ils investissent en Recherche et Développement. En effet, les brevets sont de véritables arguments marketing pour assurer le succès d'un produit.

Les budgets Recherche et Développement financent des centres de recherche mais aussi des centres de tests. Ces tests ont pour but de mettre en avant l'efficacité d'un produit avec des preuves à l'appui. *"Résultats prouvés scientifiquement"*, *"les tests le prouvent…."*, *"testé dermatologiquement"* sont autant de slogans qui se veulent rassurants et promettent aux consommateurs des résultats fiables. Pour ces tests on fait généralement appel aux compétences des médecins, dermatologues, pharmaciens, biologistes, afin de prouver l'efficacité des produits.

Les laboratoires des grands groupes, comme chez L'Oréal ou Clarins, sont équipés pour mettre en œuvre toute une série de tests permettant de prouver *(i)* l'efficacité anti-rides, *(ii)* la fermeté de la peau et *(iii)* le degré d'hydratation de la peau. Dans le test "efficacité anti-rides", *(i)*, une pâte molle épousant les empreintes de la peau au niveau de la patte-d'oie est utilisée. Elle est ensuite éclairée par un faisceau lumineux incliné à 35° et observée grâce à un microscope confocal, plus la ride est grosse et plus l'ombre projetée sera importante. Pour "la fermeté de la peau", *(ii)*, l'élasticité et la tonicité de la peau sont évaluées par twistométrie qui aspire la peau puis la relâche. Pour déterminer le degré d'hydratation de la peau, *(iii)*, une sonde qui mesure la constante diélectrique de la peau est utilisée. Plus la peau est hydratée, plus la mesure sera élevée.

Table 1 : Chiffres d'affaires et budgets R&D des grandes industries de cosmétiques

	Chiffre d'affaire (Euro)	Budget R&D (Euro)
L'Oréal [7]	14 milliards	432 millions
Beiersdorf (Nivea) [8]	4,5 milliards	100 millions
Estee Lauder [9, 10]	4,34 milliards	≈ 87 millions
LVMH [11, 12]	2,1 milliards	37 millions
Yves Rocher [13, 14]	2 milliards	10 millions
Clarins [15]	940 millions	20,5 millions
Pierre Fabre (dermo-cosmétique) [16]	616 millions	25 millions

Utilisation d'un jargon scientifique pour promouvoir le produit

Une fois l'innovation "produit" réalisée et les tests d'efficacité prouvés, il reste à promouvoir le produit. Pour cela, les fabricants de cosmétiques n'hésitent pas à innover et investir au niveau du packaging et de la publicité. Le packaging est sobre, en général blanc, ce qui fait référence à la recherche (salle blanche) et à la médecine (blouse blanche). Les publicités des produits "anti-âge" suivent toutes, en général, le même modèle. Au départ on retrouve un slogan choc avec souvent un vocabulaire empreinté à la chirurgie esthétique. Citons par exemple *"effet lifting"*, *"restructurant"*, *"peau retendue"*, *"remodelage"*, *"traits lissés"*… Les crèmes veulent remplacer l'acte chirurgical et procurer un effet *"collagène sans injection"* ("Collagenist" d'Helena Rubinstein), un effet "laser" ("Successlaser" de Guerlain), ou encore un effet "botox" ("Décontract'rides" de L'Oréal). Les crèmes, gels et autres produits anti-âge sont présentés comme une réponse efficace pour toutes celles et ceux que le "bistouri" rebute mais qui désirent rester jeunes. Ensuite viennent les statistiques *"80% d'efficacité après un mois"* (Dior) et les photographies avant et après traitement qui servent de cautions scientifiques aux promesses publicitaires. Et enfin, les publicitaires utilisent une "longue" explication scientifique pour promouvoir l'innovation du "nouveau principe actif", rassurer la consommatrice et lui donner l'envie d'acheter. On retrouvera des termes comme rétinol chez Roc, collagène chez l'Oréal et caféine chez Clarins.

Le marketing de l'esthétique

Le culte de la beauté passe également par l'utilisation de maquillages (rouge à lèvres, fond de teint, mascaras, ombres à paupières et autres produits...). Au départ très traditionnel, le maquillage a évolué vers une dimension plus créative…, on parlera de maquillage évolutif. Les termes employés pour vendre ces produits sont multiples en fonction de l'effet recherché. Peut-être voulez-vous obtenir un effet "glamour" ou encore un effet plus "sexy" ? Actuellement un produit de maquillage est un produit coup de cœur qui peut parfois ne durer que le temps d'une saison. Pour s'imposer sur ce marché, il faut sans cesse innover et adopter un marketing d'accroche. Les fabricants doivent être le plus réactif possible aux nouvelles tendances en proposant des textures agréables et des couleurs variées issues des dernières innovations.

Les publicités doivent conquérir des consommateurs de plus en plus jeunes. Pour cela, des mots courts anglais permettent de capter rapidement l'attention. Il s'agit de leur proposer des effets "glossy",

"strass", "shiny" ou encore "wet-look". De nombreuses marques suivent cette mode et donnent à leurs produits des noms anglais. Citons par exemple Nivea avec son fond de teint "fresh & easy" ou avec son "gloss volume shine", mais aussi le Club des Créateurs de beauté avec son "mascara flash". Ces termes donnent une image dynamique et moderne au maquillage, la traduction française étant souvent plus longue et parfois inadaptée. L'anglais favorise une meilleure accroche. En effet, le fond de teint "dream matt mousse" de Gemey se vend certainement mieux que le fond de teint "mousse mate de rêve". De même, un mascara est dit "waterproof" et non pas "résistant à l'eau". S'ajoute à cela, un marketing dit de "l'extrême" ou du "plus". Les termes employés vont vers une amplification des choses. Par exemple, un mascara ne doit pas seulement allonger les cils mais il doit les rendre très longs, c'est le cas du mascara "very long" du Club des Créateurs de Beauté.

La tendance est également à la déclinaison des produits dans de nombreuses teintes. Les couleurs et les matières sont nombreuses et audacieuses. Elles doivent surprendre. Voilà pourquoi il n'est pas rare de pouvoir choisir son vernis à ongle parmi une vingtaine de coloris (avec "express finish shock control", Gemey Mabelline New York propose 20 couleurs de douceur chic à glamour choc), il en est de même pour des fonds de teint qui permettent de choisir la couleur idéale parmi une quinzaine de teintes différentes de beiges (par exemple, "accord parfait" de l'Oréal). Le consommateur a donc le choix et peut combiner des couleurs, des effets afin de créer un maquillage qui lui correspond. Les marques lui proposent dorénavant d'obtenir des résultats professionnels par lui-même. L'Oréal Paris avec "mèches styliste" permet la réalisation de *"mèches faciles sur mesure"*. D'autres produits permettant d'imiter les gestes des professionnels chez soi sont disponibles. En effet, de nouveaux mascaras s'appliquent en deux temps, tout d'abord une base blanche, puis un mascara, ceci afin d'obtenir des cils étoffés et épaissis. D'autre part, de nombreux consommateurs s'identifient à des personnalités du petit ou du grand écran. Pour répondre à leurs attentes, certaines marques cosmétiques ont développés des produits qui leur permettent d'adopter un véritable look de stars, comme par exemple Vivelle DOP qui a mis sur le marché un gel avec paillettes incorporées et dont l'amorce est *"L'effet scintillant qui fait briller les filles"*.

Ces produits sont destinés à des consommateurs dynamiques et jeunes, qui vont être très réceptifs à cette tendance. L'accroche publicitaire est donc directe et rapide.

La nouvelle tendance : la cosmétique pour hommes

Actuellement, le marché de la cosmétique masculine est très porteur et affiche une croissance sans précédent. Les hommes attachent une importance de plus en plus grande à leur paraître. Comme les femmes, ils veulent rester jeunes et se préoccupent de leur silhouette, de leur calvitie naissante et de l'apparition des premières rides. Des lignes de produits sont spécialement conçues pour eux et il n'est plus question de les utiliser en cachette ! Pour répondre à l'attente de ces nouveaux consommateurs les fabricants de cosmétiques ont donc créé un marketing *"qui parle aux hommes"*. La gamme Biotherm Hommes [17], un des pionniers dès 1985, ne compte pas moins de 45 produits à l'heure actuelle. Suivent ensuite Clarins, Nickel et Nivea.

Pour attirer ces nouveaux consommateurs, le marketing n'hésite pas à utiliser le vocabulaire de la séduction ou de l'humour mais toujours avec un message court, clair et efficace. Prenons le cas de "Axe" de Fabergé qui assure la publicité de son produit en montrant l'attirance des femmes pour un homme portant ce déodorant. D'autres produits cosmétiques vont avoir pour vertus d'améliorer la peau

et de donner bonne mine, comme par exemple Nivea for Men [18] qui a sorti un soin du visage pour homme "crème revitalisante Q10" à utiliser après une courte nuit de sommeil. Ce spot publicitaire compare le comportement d'un homme et une femme après une courte nuit. L'homme a seulement besoin d'appliquer sa crème Nivea, et pour la femme, tout est plus difficile. Elle a besoin d'un bain, d'un masque… afin de retrouver une belle peau. Clarins, quant à lui, a fait le choix d'un langage graphique qui illustre l'usage et l'action du produit. Par exemple le produit "défatigant visage" de la ligne ClarinsMen [19] est illustré par 2 icônes, une horloge qui indique des résultats en un temps express et un visage rayonnant dessiné. Le groupe Nickel [20] a, quant à lui, joué la carte de l'humour avec des noms de produits comme *"lendemain de fête"*, *"bonne gueule"*, *"attention les yeux"*, *"poignées d'amour"*… qui permettent de dédramatiser la cosmétique pour hommes.

Conclusion

Le consommateur, de plus en plus exigeant et informé, a à sa disposition de nombreux produits cosmétiques susceptibles de répondre à ses attentes. La publicité a donc un rôle prépondérant pour le convaincre. Les marques jouent sur le discours et enrichissent ainsi le "jargon cosmétique" qui est sans cesse renouvelé. Elles jouent également sur la psychologie des consommateurs. Actuellement, elles communiquent beaucoup sur fond de "nature", "jeunesse éternelle" ou encore "de formes parfaites", thèmes récurrents des médias, auxquels les consommateurs sont très sensibles. Le marketing est indispensable pour vendre le produit, ce qui induit une certaine surenchère publicitaire qui nécessite la plus grande prudence des consommateurs.

Remerciements : Nous tenons à remercier Tanja Pott qui est toujours prête à débattre sur le sujet des cosmétiques et qui nous a aidé lors de la réalisation ce projet.

Références

[1] Yves Rocher (2005) Le Livre vert de la Beauté, 40ème édition.
[2] ADN végétale, Lubrano, C., Maillet, G. O. & Poirier, F (dépose en 2001 publié en 2003) Brevet Laboratoire de Biologie Végétale Yves Rocher FR 2831168
[3] Tisnes P., Moulet-Scott A-M. (2003) dans *Actif et additifs en cosmétologie*, Tec et Doc (Ed. Maurice Martini, Monique Seiller), p. 4-33.
[4] www.lexpress.fr/mag/tendances/dossier/beaute/dossier.asp?ida=346775 (consulté novembre 2005) (consulté novembre 2005)
[5] P. de Jouvencel (2005*) Les crèmes solaires*, Le MidiFABs 4, 65-75
[6] www.cnrs.fr/Chimie/images/images-chimietous/minidossiers/La_chimie_des%20autobronzants.pdf (consulté novembre 2005)
[7] www.loreal.fr (consulté octobre 2005)
[8] www.beiersdorf.com (consulté octobre 2005)
[9] Laure Gensbittel et Domitille Guillon (2005) *Les acteurs de la formulation cosmétique en Europe*, Le MidiFABs 3, 27-33
[10] www.elcompanies.com/the_company/company_facts_at_a_glance.asp (consulté octobre 2005)
[11] www.lvmh.fr (consulté novembre 2005)
[12] http://216.239.59.104/search?q=cache:9Wr8B1Pls_kJ:mapage.noos.fr (consulté octobre 2005)
[13] www.yves-rocher.fr (consulté octobre 2005)
[14] http://artic.ac-besancon.fr/s_e_s/entmarch/1trim05/0205yvesrocher.htm (consulté octobre 2005)
[15] www.clarins.com (consulté octobre 2005)

[16] www.pierre-fabre.com (consulté novembre 2005)
[17] www.biotherm.fr (consulté novembre 2005)
[18] www.nivea.fr (consulté novembre 2005)
[19] www.clarinsmen.com (consulté novembre 2005)
[20] www.nickel.fr (consulté novembre 2005)

Le MiDiFABs 5 (2006) 59-74

Formulation, administration et libération des anti-douleurs

Judith Pommay & Hélène Bouvrais

E.I.3 Option MiDiFAB, Sujet binômé proposé par Tanja Pott

Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, Av. Général Leclerc, 35700 Rennes

Soumis le 16.11.2005 ; accepté le 6.12.2005

En 1998, un sondage réalisé par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) sur un panel de 26000 patients répartis sur les 5 continents a révélé que 22% de ces personnes avaient eu une douleur persistante au cours de l'année précédente [1]. La société internationale pour l'étude de la douleur [2] définit celle-ci comme "une expérience sensorielle, émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle, potentielle ou décrite en ces termes". Le traitement de la douleur est depuis longtemps un objectif prioritaire dans le domaine médical afin d'améliorer le confort des malades. Aujourd'hui, la plupart des analgésiques et leurs modes d'action sont connus ; les recherches se concentrent donc sur la mise en œuvre de nouvelles formulations de principes actifs permettant d'en accroître l'efficacité tout en facilitant leur prise par le patient. Ainsi, le développement de nouvelles formulations à libération prolongée a considérablement amélioré l'effet analgésique par le contrôle du taux de libération du principe actif. C'est le cas de la technologie SODAS™, permettant une libération modifiée de morphine, et de la technologie DepoFoam™, encapsulation liposomale de morphine à libération prolongée. Des formulations transdermiques sous forme de patchs, telles que la technologie D-TRANS® à base de fentanyl (principe actif lipophile), soulagent la douleur sur plusieurs jours et se révèlent très efficaces et nettement moins contraignantes pour le patient.

Introduction sur la douleur

Identification de la douleur

Le traitement de la douleur dépend du type de douleur ressentie par le patient, de son mécanisme et de sa (ses) source(s). Il est donc important de pouvoir les identifier afin d'apporter un traitement le mieux adapté pour une efficacité maximale. On distingue 2 types de douleur [3,4,5]. La première sorte de douleur est la douleur nociceptive, qui est la conséquence d'une hyperstimulation des nocicepteurs (récepteurs de fibres nerveuses périphériques) causée par un dommage, une inflammation, une blessure ou un traumatisme de la peau, des os, des muscles (douleur somatique) ou des organes internes (douleur viscérale). Il s'agit de douleurs aiguës et/ou chroniques traitées par des corticoïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des opioïdes. Le deuxième type de douleur est la douleur neuropathique, qui est due à une compression, une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique (compression tumorale ou séquelle post-opératoire, par exemple). Il

© 2006 Le MiDiFABs & Option MiDiFAB, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes. All rights reserved.

Figure 1 : Echelle avec pictogrammes et correspondance en échelle numérique pour évaluer la douleur [6].

s'agit de douleurs continues et lancinantes pour lesquelles les opioïdes forts sont souvent peu efficaces et qui sont donc traitées par des antidépresseurs, des antiépileptiques ou des anticonvulsivants.

Afin d'identifier et d'évaluer la douleur, plusieurs paramètres sont pris en compte : sa localisation, son intensité, sa fréquence, sa durée, son déclenchement,… Pour pouvoir quantifier la douleur, différentes échelles sont utilisées [3,4,6], dont les plus fréquentes sont l'échelle numérique (de 0 à 10) et l'échelle avec pictogrammes, créée initialement par Bieri et al. (1990) pour l'évaluation de la douleur chez les enfants (Figure 1).

Traitement de la douleur

Il existe plusieurs approches pour traiter la douleur : l'approche pharmacologique, avec l'utilisation de médicaments ou de combinaisons de médicaments et l'approche non pharmacologique, comme l'acuponcture, la stimulation électrique (douleur soulagée par neurostimulation électrique percutanée ou transcutanée), les thérapies manuelles (massages, techniques de friction), l'hydrothérapie (application de jets d'eau), la psychothérapie,… Nous ne nous intéresserons ici qu'aux approches pharmacologiques employant des galéniques.

Les anti-douleurs se classent en 3 grandes catégories [7,8], *(i)* les analgésiques centraux, *(ii)* les analgésiques périphériques et *(iii)* les antispasmodiques et anticonvulsivants. Tout d'abord, on peut citer les analgésiques centraux (morphiniques et non morphiniques), *(i)*. Ce sont les opioïdes, dérivés synthétiques d'opium, qui sont des analgésiques très puissants. Par interaction avec les récepteurs des opiacés endogènes (endomorphine) et en mimant leur action, ils permettent de diminuer les influx nerveux et donc la perception de la douleur. Ils se répartissent en 3 classes, selon leur mode d'action. Il y a les opioïdes agonistes purs, qui interagissent avec les récepteurs μ du cerveau et de la moelle épinière en les stimulant. Les antagonistes purs (utilisés en cas de surdosage d'agonistes purs) permettent, quant à eux, un blocage de ces récepteurs. Finalement, les agonistes-antagonistes (ou agonistes partiels) effectuent une stimulation partielle : leur effet est moindre, puisque lorsque tous les récepteurs sont occupés, l'effet induit est plus faible qu'avec les agonistes purs. Ces analgésiques sont appropriés pour le traitement de douleurs aiguës et chroniques, modérées à fortes, mais leurs effets secondaires sont non négligeables : constipation, nausées, vomissements, crise et dépression respiratoires. On distingue les analgésiques centraux morphiniques, que sont la morphine (Skénan®, Actiskénan®) et ses dérivés tels que l'hydromorphone (Dilaudid®), l'oxycodone (Oxycontin®), le fentanyl (Duragésic®), et les analgésiques centraux non morphiniques comme la codéine. Viennent ensuite les analgésiques périphériques, *(ii)*. Il s'agit principalement des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS ou NSAID) dont les plus connus sont l'acide acétylsalicylique (Aspirine®) et l'ibuprofène (Advil®). Ils sont utilisés par voie générale (orale, injectable) ou locale (crème). Les AINS sont des inhibiteurs sélectifs ou non, voire spécifiques selon les familles, de la cyclooxygénase (COX), enzyme existant sous deux isoformes, la COX-1 et la COX-2 impliquées, entre autre, dans la

Encart 1 : Quelques définitions [8,9,10]

- Agoniste : Substance qui se fixe à un récepteur et qui l'active de façon plus ou moins complète. Un agoniste partiel possède un effet plafond face à des douleurs intenses alors qu'un agoniste pur possède une efficacité importante sans effet plafond.
- Antagoniste : Substance qui se fixe à un récepteur sans l'activer et s'oppose aux effets d'un agoniste en cas de surdosage ou d'intolérance de cet agoniste.
- Récepteurs μ : Récepteurs présents à l'extérieur de la moelle épinière et distribués partout dans le système nerveux central. Leur activation est responsable de l'interprétation de la douleur, de la dépression respiratoire, de l'analgésie spinale, de la bradycardie, de la dépendance physique et de l'euphorie associée aux opiacés.
- Prostaglandines : Médiateurs de la réaction inflammatoire obtenus par l'action d'enzymes, les cyclooxygénases (COX), sur des acides gras de la membrane cellulaire, libérés eux-mêmes sous l'action d'une phospholipase.
- Antispasmodique : Médicament qui lutte contre les spasmes. Les antispasmodiques agissent généralement en empêchant la contraction de fibres musculaires présentes dans la paroi de l'intestin ou des voies urinaires.
- Anticonvulsivant : Médicament utilisé pour traiter les convulsions et les différentes formes d'épilepsie.
- Voie péridurale : Injection d'un médicament dans l'espace péridural de la colonne vertébrale. L'espace péridural entoure la dure-mère, solide membrane la plus externe constituant les méninges, qui protègent la moelle épinière et le cerveau. Cette injection est pratiquée en introduisant une aiguille entre deux vertèbres au niveau lombaire, cervical ou thoracique.
- Topique : Se dit d'un médicament agissant localement sur le lieu de l'application et non ingéré ni injecté.
- Premier passage hépatique : Dégradation métabolique subie dans le foie. Un médicament pris par voie orale passe dans l'estomac puis dans l'intestin où il est absorbé pour passer dans les veines intestinales qui convergent vers le foie. Dans le foie, les aliments et les médicaments provenant de l'absorption intestinale sont métabolisés avant d'être diffusés dans le reste de la circulation sanguine.
- Coefficient de partition n-octanol/eau (K_{ow}) : coefficient de partage d'une molécule entre les deux phases non miscibles d'un système biphasique constitué de n-octanol et d'eau. Cette propriété physico-chimique est donc une mesure du degré d'hydrophilie (K_{ow} faible) ou de lipophilie (K_{ow} élevé) d'une molécule et permet d'évaluer son passage à travers les membranes biologiques.

synthèse de prostaglandines (PG) responsables des inflammations et de la fièvre. Ainsi, l'inhibition de la cyclooxygénase entraîne une diminution de la synthèse des PG. Si les propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires des AINS sont attribuées à l'inhibition de la COX-2, leurs nombreux effets secondaires (irritations et ulcères gastro-intestinaux, problèmes rénaux, oedèmes, …) sont principalement dus à l'inhibition de la COX-1, bien que l'agressivité rénale dépende aussi des COX-2. Enfin, les antispasmodiques et anticonvulsivants, *(iii)*, sont, quant à eux, employés dans le traitement de douleurs neuropathiques (viscérales, digestives ou urinaires) et soulagent la douleur en diminuant les influx nerveux provenant des nerfs endommagés.

L'OMS a défini 3 paliers successifs [11] de types de médicaments à employer pour soulager efficacement la douleur en fonction de son intensité croissante (Figure 2). Le premier palier correspond aux traitements des douleurs de faible intensité. Si ces médicaments n'agissent pas ou insuffisamment, le passage au deuxième palier peut s'avérer nécessaire. Le troisième palier est quant à lui occupé par les morphiniques majeurs.

Mode d'administration des médicaments

Le mode d'administration joue un rôle majeur sur le devenir du médicament et des excipients. La formulation d'un même principe actif doit donc être adaptée pour chaque voie d'administration. La plupart des médicaments sont à visée systémique, c'est-à-dire distribués *via* la circulation sanguine

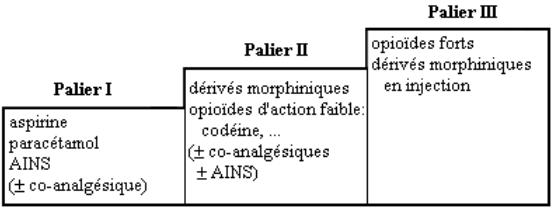


Figure 2 : Paliers de douleur définis par l'OMS [11].

jusqu'au tissu cible de l'action. Mais ils peuvent aussi être à visée locale, agissant directement sur le site de l'infection ou sur la plaie.

On distingue deux grandes voies d'administration, regroupant chacune plusieurs modes d'administration. Tout d'abord, la voie parentérale : il s'agit d'administrations dites "blessantes" par injection, perfusion ou implantation. Ces administrations sont réalisées en milieu hospitalier et sont lourdes pour le patient. Le médicament est administré par voie intraveineuse (IV) (injection dans une veine), par voie intramusculaire (IM) (injection dans un muscle), par voie sous-cutanée (SC) (injection directe sous la peau ou grâce à un implant, le principe actif diffusant lentement dans les deux cas), ou par voie péridurale. La deuxième voie d'administration est la voie non parentérale. Il s'agit d'administrations non blessantes par voie orale (PO) à visée systémique, par voie transdermique (TD) à visée locale ou systémique par application topique du médicament, par voie pulmonaire, par voie rectale, par voie trans-muqueuse, …

Les voies non parentérales sont largement préférées par le patient car elles permettent une administration simple du médicament, et principalement en ce qui concerne la voie orale. Cependant, la voie orale (à l'exception de la voie sub-linguale) présente un gros inconvénient, qui est le premier passage hépatique après absorption du médicament, et au cours duquel une partie du médicament subit une dégradation métabolique avant d'avoir pu atteindre la circulation sanguine. Il en résulte une diminution de la biodisponibilité du médicament et donc une perte d'efficacité, qui oblige à surdoser les médicaments pris par voie orale, et donc un risque de toxicité supplémentaire dû à la toxicité intrinsèque des métabolites ainsi produits. De plus, l'adsorption du principe actif dans le milieu gastro-intestinal est limitée par son caractère plus ou moins hydrophile. Cependant, dans certains cas où seuls les métabolites produits sont actifs, le médicament nécessite ce premier passage hépatique pour présenter un effet analgésique.

Il s'avère donc indispensable de développer de nouvelles formulations pour délivrer le médicament par des voies

Encart 2 : nouvelles technologies et engineering

- La conception de nouvelles technologies permettant de faciliter l'administration du médicament et le confort du patient est un enjeu lié au développement de nouvelles formulations galéniques. Les investissements concernant l'engineering sont de plus en plus nombreux et conséquents, et de nouvelles technologies apparaissent régulièrement sur le marché. On peut citer par exemple l'usage de pompes à morphines, qui permettent de délivrer l'analgésique à la demande lorsque la douleur devient trop vive, des patchs électriques, encore plus pratiques car permettant, en plus de l'administration à la demande, une grande liberté de mouvement et une action à très longue durée, des sondes électriques neurostimulatrices, des implants, …

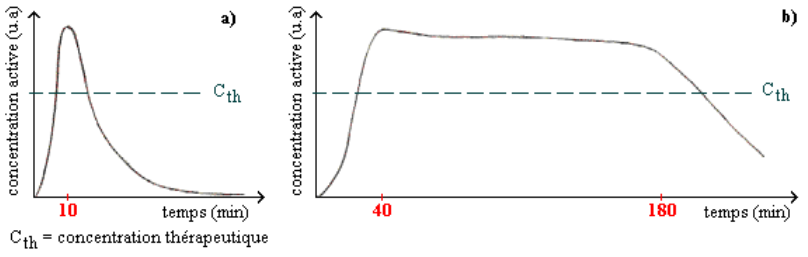


Figure 3 : Profils pharmacocinétiques des libérations immédiate (a) et prolongée (b).

d'administration moins contraignantes et tout aussi efficaces, notamment les voies transdermiques et trans-muqueuses. Enfin, certaines formulations sont élaborées de façon à éviter l'usage abusif de certains opioïdes par les drogués. Ces médicaments, tels que le Remoxy®, sont alors formulés de façon à avoir une consistance collante qui rend impossible leur broyage sous forme de fine poudre et empêche ainsi leur injection ou "sniffage" [12].

Formulation et libérations

Si certaines douleurs chroniques peuvent être soulagées en un laps de temps assez court, d'autres douleurs plus sévères nécessitent un traitement par des molécules agissant plus lentement et pendant plus longtemps. Il s'agit alors de disposer d'un médicament à libération prolongée dans le temps, c'est-à-dire maintenant une concentration active stable sur une longue durée [13].

Dans le cas d'une libération immédiate, le principe actif est disponible très rapidement en grande quantité, mais son action est très courte et sa concentration diminue rapidement. Dans le cas d'une libération prolongée, au contraire, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement (Figure 3).

La libération prolongée ou immédiate dépend de nombreux paramètres : voie d'administration, propriétés physico-chimiques du principe actif, mais surtout de la formulation utilisée, puisqu'un même principe actif peut se retrouver dans des médicaments à libération immédiate ou prolongée. Dans les deux cas, la formulation du médicament doit être conçue de façon à atteindre une concentration suffisamment élevée sur le site d'action pour induire un effet thérapeutique analgésique. Cependant, une concentration plasmique en principe actif trop élevée peut se révéler dangereuse et préjudiciable.

La formulation à libération prolongée permet ainsi de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique. Cela permet également de pallier le problème des principes actifs à faible temps de demie-vie. Afin de contrôler le relargage au cours du temps du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être contenu dans un "drug carrier", encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera

Table 1 : Données pharmacocinétiques sur deux principes actifs [4].

Principes actifs	Voie d'administration	Durée de demi-vie (h)	Pic de concentration (h)	Durée d'action analgésique (h)
Morphine	IV – IM – SC	2-3	0,5-1	3-4
Morphine à libération immédiate	PO	2-3	1-2	3-6
Morphine à libération prolongée	PO	2-3	4-6	12-24
Fentanyl	IV – SC	7-12	< 10 min	1-2
Fentanyl en patch	Patch	/	12-24	48-72

progressivement libéré. Ces différents modes de vectorisation seront étudiés plus précisément dans la partie sur l'administration de morphine par voie orale.

Un des enjeux de la formulation pharmacologique est de développer de nouveaux "drug carriers" qui doivent protéger le principe actif (lors de son stockage et pendant son utilisation), permettre sa libération contrôlée, améliorer l'absorption du médicament ainsi que le ciblage du principe actif sur le site d'action, ralentir son élimination pour accroître son efficacité et sa biodisponibilité, diminuer sa toxicité, … La formulation se révèle donc de plus en plus importante dans le domaine pharmacologique. En effet, peu de nouveaux principes actifs sont actuellement développés et beaucoup d'innovations concernent essentiellement la formulation des galéniques.

Données pharmacocinétiques sur les anti-douleurs étudiés

Les anti-douleurs étudiés dans cet article sont la morphine et le fentanyl, deux analgésiques morphiniques centraux (Table 1). La morphine sert de référence en matière d'efficacité anti-douleur, puisque tous les principes actifs morphiniques sont décrits en équivalent-dose de morphine.

Administration de morphine par voie orale

La libération immédiate : l'ACTISKENAN®

L'ACTISKENAN® est un médicament permettant la libération immédiate du sulfate de morphine [14,15]. Les objectifs de ce médicament sont d'avoir un profil de libération du principe actif présentant des caractéristiques pharmacocinétiques *in vivo* similaires à celles d'une solution buvable de chlorhydrate de morphine et d'obtenir des microgranules pouvant être mélangés aux aliments et/ou administrés par sonde gastrique.

La formulation de l'ACTISKENAN® est constituée de microgranules neutres de saccharose et d'amidon de maïs, sur lesquels du sulfate de morphine en quantité variable selon les dosages (5mg, 10mg, 20mg et 30mg) est déposé. L'enrobage des microgranules est effectué à l'aide de talc et d'hypromellose (polymère soluble dans l'eau, aussi appelé hydroxypropylcellulose). Finalement, les microgranules de sulfate de morphine, d'un diamètre compris entre 0,6mm et 0,9mm, sont introduits dans des gélules à dissolution rapide lors du conditionnement. La cinétique de dissolution en milieu aqueux de l'ACTISKENAN® est la suivante : 77% du sulfate de morphine contenu dans ces microgranules est dissous en 5 minutes et 94% en 10 minutes.

La libération prolongée de la morphine : le SKENAN® LP

Les différentes techniques pour la libération prolongée de la morphine

Pour la forme galénique à libération prolongée contenant de la morphine, des recherches sur la formulation doivent être effectuées afin de pallier l'inconvénient majeur de la morphine, à savoir un produit à demi-vie courte (3-4h).

Pour obtenir une libération prolongée, il faut retenir le principe actif à l'intérieur d'une matrice d'où il sera progressivement libéré. Pour ce faire, plusieurs techniques générales peuvent être utilisées [16]. Il est possible d'utiliser des matrices polymériques et de jouer alors sur le type de polymère et l'épaisseur du film polymérique pour moduler la cinétique de libération du principe actif. Concrètement, les microgranules sont enrobés par un film polymérique au travers duquel la diffusion du principe actif peut se faire. Il existe aussi les matrices lipophiles, qui sont biodégradables. La dégradation de la matrice lipidique s'effectue par les lipases. Cependant, l'action des lipases variable selon l'individu entraîne une modification de la cinétique de libération de la molécule active. Une autre technique est l'utilisation de matrices hydrophiles. Il s'agit d'un gel qui peut se dégrader par bioérosion et au travers duquel le principe actif peut diffuser. La cinétique de libération du principe actif peut être modulée en variant la viscosité du gel et cette matrice présente de plus l'avantage d'être biodégradable. Des comprimés osmotiques peuvent aussi être utilisés. Ceux-ci sont constitués d'une membrane délimitant un réservoir à l'intérieur duquel existe une forte pression osmotique (concentration en principe actif importante), et munie d'un orifice. Le principe actif retenu à l'intérieur du réservoir peut diffuser par l'orifice car il se produit des échanges par différence de pression osmotique entre le milieu extérieur et le contenu du réservoir. Les deux paramètres qui influent alors sur la cinétique de libération du principe actif sont la force osmotique et le diamètre de l'orifice. Un gros inconvénient reste la possibilité que l'orifice s'obstrue au cours de la libération du principe actif. Enfin, la dernière technique possible est l'utilisation de résines échangeuses d'ions. Tout au long du tractus il se produit des échanges entre les ions présents dans le liquide gastro-intestinal et le principe actif, ce qui permet sa libération. Mais bien sûr cela nécessite que le principe actif se présente sous forme ionisée.

Le SKENAN® LP

Le SKENAN® LP est un médicament morphinique à libération prolongée utilisant la technologie de la diffusion à travers un film polymérique [17]. Les microgranules SKENAN® LP correspondent à des microgranules neutres, constitués essentiellement d'amidon de maïs et de saccharose. Ils sont imbibés par du polyéthylèneglycol sur lequel du sulfate de morphine est déposé. La formulation ne présente pas encore à cette étape de caractère à libération prolongée puisque le sulfate de morphine adhère juste à la surface des microgranules. C'est la pulvérisation d'une solution de polymère filmogène constituée d'éthylcellulose, d'alcool et de laurylsulfate de sodium, qui permet de modifier la vitesse de libération du sulfate de morphine. La quantité d'éthylcellulose appliquée, c'est-à-dire l'épaisseur du film de polymère formé, va permettre d'obtenir le profil cinétique recherché. Ces microgranules sont finalement répartis dans des gélules en quantité variable selon le dosage souhaité (SKENAN® LP 10mg, 30mg, 60mg et 100mg). Un des avantages de cette formulation avec microgranules est une surface d'échange plus grande permettant une meilleure reproductibilité du profil d'absorption du principe actif en limitant notamment les variations inter et intra-individuelles. On peut noter qu'au bout de 2 à 4 heures, les concentrations sériques maximales de morphine sont observées.

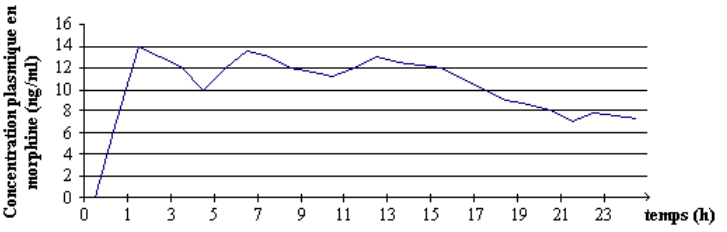


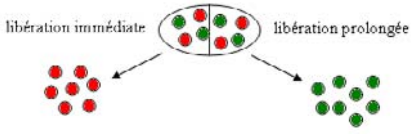
Figure 4 : Profil pharmacocinétique de l'AVINZA® [20].

La technologie SODAS™ et l'AVINZA®

Présentation de la technologie SODAS™

La technologie SODAS™, "Spheroidal Oral Drug Absorption System", qui est employée dans le médicament AVINZA®, est un système de délivrance de médicaments élaboré par le laboratoire Elan [18-22]. L'avantage de cette technologie réside en l'obtention de différents profils pharmacocinétiques du médicament. Ainsi, pour l'AVINZA®, on obtient une libération modifiée du principe actif, qui est le sulfate de morphine. On observe d'abord une libération immédiate du principe actif, suivie d'une libération prolongée (Figure 4). Ce profil de libération est obtenu grâce à deux types de microgranules : une population de microgranules à libération immédiate, qui fait que l'on atteint très rapidement des concentrations élevées en morphine dans le système sanguin (soulagement rapide), et une à libération prolongée, permettant de maintenir des concentrations élevées et quasiment constantes en morphine pendant 24 heures (soulagement sur le long terme). Chaque population de microgranules est introduite dans une gélule (Figure 5) en quantité et nature variables, ce qui permet d'obtenir le profil de libération souhaité. L'allure de la courbe de concentration plasmique obtenue dépend alors du délai de libération du principe actif pour chaque population de microgranules.

Les microgranules à libération prolongée, véritable innovation de la technologie SODAS™, sont constitués d'un corps inerte recouvert du principe actif et de plusieurs couches de polymères. Suivant le profil pharmacocinétique souhaité, on peut jouer sur la nature, la combinaison de différents polymères et l'épaisseur des couches polymériques. Les polymères choisis peuvent être insolubles ou solubles dans l'eau, sensibles ou non au pH. Les polymères les plus fréquemment utilisés sont le phtalate acétate cellulose, le trimalétate acétate cellulose, l'oxyde de polyéthylène, le polyéthylène glycol, le carboxyméthylcellulose de sodium, l'hydroxyalkylcellulose, l'alkylcellulose, …[19]. Si aucune couche polymérique limitant la libération du produit n'est mise sur le microgranule constitué du corps inerte et du médicament, il y a alors libération immédiate du principe actif. Dans le cas de l'AVINZA®, le corps inerte est composé d'une sphère de sucre, d'amidon et de talc. La couche suivante comprend le sulfate de morphine, en quantité variable suivant la posologie, et l'acide fumarique. La dernière couche est constituée de copolymères ammonio-méthacrylate et des excipients suivants : de la providone et du laurylsulfate de sodium (Figure 6).



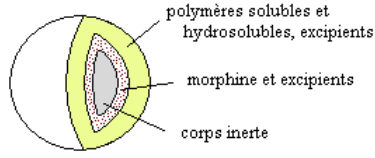


Figure 5 : schématisation d'une gélule d'AVINZA® **Figure 6 : coupe d'un microgranule**

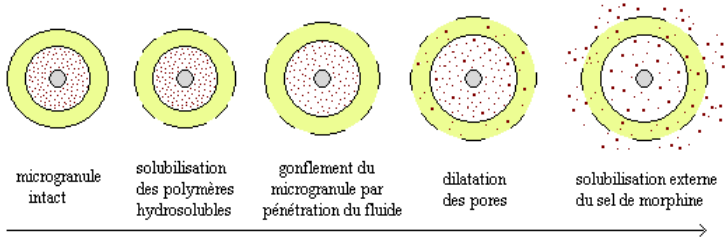


Figure 7 : schématisation de la libération du principe actif des microgranules d'AVINZA®

Libération du principe actif

Dans l'appareil gastro-intestinal, après dissolution de la gélule, les microgranules deviennent perméables par départ des polymères hydrosolubles composant la couche externe, qui sont solubilisés. Il se forme des porosités dans le réseau polymérique externe par lesquelles le fluide pénètre à l'intérieur des microgranules. Un fort gradient de pression osmotique, entre l'intérieur du microgranule et l'environnement extérieur, permet une importante entrée d'eau dans le microgranule et donc son gonflement. Cela a pour conséquence une dilatation des pores, qui accentue la fuite de la morphine solubilisée vers le milieu extérieur (Figure 7). L'acide fumarique, qui agit comme modificateur local de pH, permet d'atteindre le pH optimal pour la solubilisation maximale du sel de morphine.

Avantages et inconvénients de l'AVINZA®

L'administration de l'AVINZA® se fait par voie orale une fois par jour : la prise d'une gélule par jour est équivalente à 6 doses orales de sulfate de morphine administrées toutes les 4 heures. Cette technologie est par conséquent moins contraignante pour le patient, puisqu'une seule prise par jour est suffisante pour soulager la douleur rapidement et efficacement et que l'effet de la morphine sur le traitement de la douleur est presque immédiat. Cependant, il existe les effets secondaires classiques dus à la molécule active en elle-même. L'utilisation de l'AVINZA® est recommandée pour des douleurs qualifiées de modérées à sévères et qui nécessitent un traitement pendant une longue période. Ce type de médicament n'est pas conseillé pour traiter des douleurs post-opératoires.

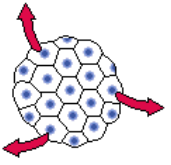


Figure 8 : Particule de DepoFoam™.

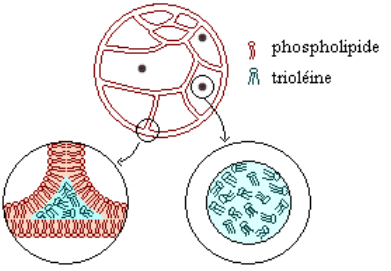


Figure 9 : Schéma en coupe d'un liposome avec localisation des lipides (inspiré de [24]).

Administration de la morphine par injection

La technologie DepoFoam™

La technologie DepoFoam™ est un système qui permet de délivrer par voie péridurale, sous-cutanée ou intra-musculaire un médicament avec une libération prolongée de celui-ci [23-27]. Une des applications de la technologie DepoFoam™ est le DepoDur™, une formulation de sulfate de morphine à libération prolongée injectable par voie péridurale au niveau lombaire [27-31].

Les particules de DepoFoam™ sont des vésicules sphériques (liposomes) composées de multiples compartiments aqueux. Le fait que les bicouches lipidiques soient arrangées de façon non concentrique permet une meilleure stabilité du médicament et une libération prolongée de celui-ci. La particularité de cette technologie repose sur la structure physique spécifique des particules, qui se distingue de tous les autres types de liposomes classiques que l'on connaît (SUV, LUV, GUV et MLV) [32].

Les particules de DepoFoam™ sont sphériques avec un diamètre entre 10µm et 30µm. Leur structure interne peut être comparée à un nid d'abeilles ou à une mousse (Figure 8). Elles sont composées, à l'intérieur, de plusieurs chambres aqueuses de taille comprise entre quelques dixièmes de microns et plusieurs microns. En général, les compartiments aqueux comportent le principe actif et de l'eau mais parfois aussi des agents osmotiques tels que le saccharose, le mannitol, le dextrose et certains sels. La concentration en principe actif est identique dans chaque chambre aqueuse quelle que soit sa taille. La membrane extérieure des particules est une bicouche lipidique et la séparation du milieu interne en différentes chambres aqueuses s'effectue également par des bicouches lipidiques. Ces bicouches sont constituées de phospholipides alors que des trioléines (triglycérides) sont localisées aux points d'intersection des bicouches comme agent de remplissage de ces espaces hydrophobes afin de stabiliser les jonctions. On peut aussi trouver des trioléines dans des gouttelettes d'huile dispersées dans les compartiments aqueux (Figure 9).

Une particule de DepoFoam™ est constituée typiquement de 10% de lipides et de 90% de solution aqueuse comprenant le principe actif. Les lipides sont des molécules synthétiques proches de celles que l'on trouve dans la nature. Par conséquent, ces particules obtenues sont biocompatibles et biodégradables.

Méthode d'obtention des particules de DepoFoam™

Pour réaliser cette technologie DepoFoam™, une double émulsion W/O/W est utilisée. Tout d'abord, une fine émulsion de gouttelettes d'eau dans un solvant organique comprenant les lipides est réalisée. Les gouttelettes d'eau formées sont très petites, d'une taille voisine des compartiments aqueux des particules finales. L'émulsion W/O est ensuite mélangée à une deuxième phase aqueuse, ce qui permet d'obtenir l'émulsion double W/O/W. Ainsi, les gouttelettes d'huile, présentes dans la phase continue aqueuse, sont constituées de toutes petites gouttelettes d'eau contenant le principe actif. Puis, le solvant organique est éliminé, ce qui rapproche les lipides qui s'organisent en bicouches entourant les minuscules gouttelettes d'eau de la première émulsion. Il est indispensable que les composés lipidiques introduits dans le solvant organique correspondent au moins à un lipide amphiphile (par exemple un phospholipide) et à un lipide neutre (comme un triglycéride). Si ce dernier point n'est pas respecté, les liposomes obtenus seront des vésicules unilamellaires ou des vésicules multilamellaires concentriques qui peuvent être obtenues par des méthodes classiques. Par ailleurs, la concentration en triglycérides a un impact sur le volume aqueux capturé et l'efficacité de l'encapsulation. Enfin, les liposomes sont introduits dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% (conditions physiologiques) qui subit plusieurs procédés d'aseptisation afin d'obtenir un médicament se présentant comme une suspension stérile de liposomes.

Libération du principe actif

Lorsque la membrane extérieure des particules présente des brèches dues à une dégradation par les phospholipases, les vésicules les plus externes libèrent leur contenu, c'est-à-dire le médicament (Figure 8). Il se produit alors une restructuration des lipides des bicouches séparant les chambres aqueuses par coalescence et dans un deuxième temps, la couche de vésicules suivante pourra alors délivrer le principe actif. Les caractéristiques du cycle "libération-restructuration" et donc le taux de libération du principe actif sont variables en fonction du principe actif (notamment le coefficient de partition n-octanol/eau) et peuvent être modifiées en jouant sur le choix des lipides et de leurs concentrations relatives, des excipients aqueux et des paramètres lors de la synthèse. Par exemple, différents composés lipidiques neutres peuvent être utilisés. En augmentant la longueur des chaînes des triglycérides, le taux de libération diminue, car il y a stabilisation de ces particules. Le taux de libération peut aussi être modulé en modifiant l'osmolarité de la phase aqueuse contenant le principe actif. En augmentant l'osmolarité de la solution aqueuse, le médicament peut être libéré plus rapidement dans l'environnement. Différents acides peuvent également être ajoutés à la première solution aqueuse pour modifier le rendement de libération de la substance active.

Avantages et inconvénients de la technologie DepoFoam™

Les avantages de la technologie DepoFoam™ sont divers. Tout d'abord, elle présente une haute efficacité de capture (53% pour la morphine [25]). De plus, le diamètre relativement large des particules de DepoFoam™ induit une circulation systémique et lymphatique minimale : les particules restent donc essentiellement au niveau du site d'injection ce qui accroît l'efficacité de l'anti-douleur et permet de diminuer la dose de morphine injectée. D'autre part, grâce à son action prolongée sur plusieurs jours, la formulation DepoFoam™ permet une diminution des risques d'infection et des coûts, associés aux injections fréquentes de médicament ou à l'utilisation de cathéters. Ainsi, une

injection de DepoDur™ permet de délivrer en une seule fois une dose de morphine, qui soulage le patient pendant au moins 48h, soit la période critique après l'opération, pendant laquelle il souffre de douleurs intenses.

Cependant, cette thérapie reste relativement chère puisqu'il est envisagé de commercialiser une dose de DepoDur™ entre 160$ et 190$. Un deuxième inconvénient de ce médicament est sa conservation : le médicament doit être conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C et ne doit surtout pas être congelé au risque de provoquer une libération de la morphine contenue dans les particules liposomales. En effet, les cristaux de glace formés lors de la congélation peuvent rompre les bicouches, ce qui entraîne des fuites et un réarrangement : ainsi, au final, plus rien n'est encapsulé.

Administration transdermique de fentanyl

Propriétés du fentanyl

Les principaux analgésiques utilisés pour ce mode d'administration sont des analgésiques liposolubles tel que le fentanyl et ses dérivés, le sulfentanyl ou encore le carfentanyl [33]. Le fentanyl est un opioïde synthétique (μ-agoniste). C'est un antalgique très puissant, environ 80 fois plus puissant que la morphine. Ses propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques particulières, à savoir un coefficient de partition n-octanol/eau élevé (860:1), un faible poids moléculaire (336,5g/mol), sa solubilité dans les matières grasses ainsi que son métabolisme rapide, rendent son transport transdermique en quantité importante possible. Le fentanyl est délivré par voie transdermique à visée systémique de façon contrôlée pour avoir une concentration sanguine constante sur plusieurs jours. La libération du principe actif se faisant de façon continue et constante dans le temps, le métabolisme rapide du fentanyl est requis afin d'éviter l'accumulation de principe actif dans le sang, ce qui peut être très dangereux. Le fentanyl est alors utilisé dans les formulations sous forme libre, d'hydrochlorure, de sulfate ou de citrate.

Technologie D-TRANS®

Une des technologies développées pour l'administration transdermique du fentanyl est la technologie D-TRANS® [33,34,35]. Elle se présente sous forme de patchs permettant de délivrer l'anti-douleur en quantité contrôlée sur plusieurs jours (72h typiquement), avec un taux de libération stable et donc une concentration constante dans l'organisme.

Constitution du patch

Les technologies des patchs dépendent des principes actifs utilisés, mais toutes sont construites sur le même modèle, à savoir des couches flexibles superposées contenant le médicament (Figure 10). Pour une formulation à base de fentanyl, les patchs sont constitués de la manière suivante [33,34]. Tout d'abord, on trouve un film imperméable de protection du patch. Il s'agit d'un film de polyester en général, empêchant la formulation liquide ou gel de sortir du réservoir du coté opposé à la peau. Le principe actif est contenu dans un réservoir, qui peut être une poche (formée du film imperméable et d'une membrane) ou une couche polymérique. En cas de fuite de la poche contenant le fentanyl, celui-ci peut se répandre sur une large surface de peau et y être absorbé, entraînant une overdose pouvant être fatale. La poche est donc souvent remplacée par une couche gélifiée de principe actif. Celle-ci est résistante aux fuites, ce qui limite le risque de libération non contrôlée. Cette couche est constituée

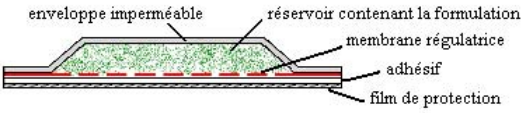


Figure 10 : Schéma en coupe d'un patch transdermique D-TRANS® (inspiré de [34]).

d'un polymère ou copolymère dans lequel est dispersée une multitude de micro-réservoirs liquides (solution de principe actif) sous forme de gouttelettes sphériques de diamètre moyen compris entre 5µm et 50µm. Le polymère utilisé ne doit pas dissoudre le principe actif (qui doit se trouver majoritairement dans les micro-réservoirs) et ne doit pas être miscible à la solution de principe actif, c'est-à-dire qu'il faut un polymère hydrophobe, tels que les polysiloxanes, les polyisobutylènes ou les copolymères éthylène/vinyl acétate, en solution dans un solvant hydrophobe et de faible polarité. Puisque la solution de principe actif est dispersée dans la solution de polymère, le solvant utilisé pour former la solution du principe actif doit être à la fois soluble dans l'eau et dans les solvants organiques, et doit bien solubiliser le principe actif : le diéthylène glycol, le monoéthyl éther, 2-pyrrolidone, 1,3-butandiol ou encore N-méthylpyrrolidone sont utilisés. Le principe actif est alors 20 à 50 fois plus soluble dans le solvant que dans le polymère, ce qui est suffisant pour avoir une quantité répartie de fentanyl dans les micro-réservoirs. Afin de faciliter la dispersion et de former des micro-réservoirs plus petits et plus homogènes, la viscosité de la solution dispersée est augmentée par ajout d'éthylcellulose, ce qui a pour effet de former un gel avec le polymère.

Le patch possède aussi une membrane perméable au principe actif. Son rôle est de réguler la libération du fentanyl à la surface de la peau. Elle peut être microporeuse, auquel cas le taux de libération du fentanyl dépend des propriétés physiques des pores, ou polymérique : ce sont alors l'épaisseur de la membrane, la solubilité et le coefficient de diffusion du principe actif qui régulent le taux de libération du fentanyl. Cette membrane est d'épaisseur variée, comprise entre 20µm et 150µm. Il se crée un gradient de concentration entre le réservoir saturé et la surface de la peau, entraînant la diffusion du fentanyl à travers la membrane puis sa pénétration dans la peau. Cette diffusion est contrôlée par la membrane, mais aussi par la structure de la peau (perméabilité et épaisseur du stratum corneum, couche cornée externe de l'épiderme). Par ailleurs, 0,2ml d'alcool sont libérés en même temps que le fentanyl, ce qui permet d'accroître la diffusion à travers la membrane et d'augmenter la perméabilité de la peau au fentanyl. Une couche adhésive est ensuite accolée à la membrane. Celle-ci est siliconée ou correspond simplement à une membrane auto-adhésive et contient une quantité limitée de solution de fentanyl, qui peut diffuser à travers la peau sans être contrôlée par la membrane. Cela permet ainsi de réduire le temps nécessaire pour atteindre la concentration sanguine thérapeutique à partir de laquelle les effets analgésiques se font sentir. Pour finir, un film de protection, qui doit être retiré avant utilisation, est posé sur la couche adhésive. Ce film évite la diffusion du fentanyl alors que le patch n'est pas utilisé.

Libération du principe actif - Pharmacocinétique

Le fentanyl est relargué à taux constant dans le temps [33,34]. La peau sous le patch absorbe le fentanyl et il se crée un dépôt de fentanyl dans les couches supérieures de l'épiderme : le fentanyl devient alors disponible pour la circulation sanguine. La concentration sanguine de fentanyl augmente

graduellement à partir de la première application topique et atteint la concentration maximale dans un délai de 12h à 24h. Puis la concentration reste relativement stable jusqu'à 72h, moment auquel le patch est retiré. La concentration diminue alors lentement (- 50% en 17h) le temps que le dépôt de fentanyl sous la peau s'épuise. Cette disparition est plus lente que pour l'administration de fentanyl par voie intraveineuse, mais le temps nécessaire pour atteindre la concentration thérapeutique est aussi plus long. Le fentanyl est métabolisé de façon primaire dans le foie, puis excrété à 75% sous forme de métabolites inactifs dans l'urine.

La quantité de fentanyl libérée dépend de la taille du patch. Par exemple, un patch de $10cm^2$ contient 2,5mg de fentanyl, ce qui correspond à la délivrance de 25µg/h de fentanyl, soit l'équivalent-dose de 45mg/j de morphine IV. Les patchs permettent de délivrer jusqu'à 100µg/h de fentanyl sur plusieurs jours. Ces patchs se révèlent donc aussi efficaces que la morphine orale à longue action.

Avantages et inconvénients de cette technologie

Les avantages de cette technologie sont nombreux [36]. Tout d'abord, l'application du patch est pratique, rentable et sans douleur. Un grand travail sur la formulation a permis une délivrance hautement contrôlée et une meilleure biodisponibilité de l'analgésique par rapport à la voie orale en évitant le premier métabolisme hépatique (car le principe actif n'emprunte pas le trajet gastro-intestinal). Au final, cette technologie permet une efficacité accrue, l'utilisation de doses moins fortes et une diminution des effets secondaires. Les patchs se révèlent donc être une bonne alternative aux médicaments présentant une faible biodisponibilité par voie orale, ceux pris par voie parentérale lourde, ceux dont le principe actif a une faible durée de demi-vie, ainsi que pour les patients n'ayant plus la possibilité d'avaler, étant hypersensibles aux dérivés morphiniques, ou pour lesquels les effets secondaires dus à une prise orale de morphine sont trop violents.

Le principal inconvénient des patchs est leur abus possible par surdosage (application de plusieurs patchs, injection ou inhalation de la solution contenue dans le réservoir), pouvant conduire à des risques mortels d'hypoventilation. Des systèmes permettant de réduire l'abus et la surdose par les patchs sont actuellement développés.

La technologie des patchs concerne surtout la matrice du réservoir ainsi que les membranes régulatrices du taux de libération. De plus, des recherches visant à développer de nouveaux types de patchs sont en cours et ALZA Corporation a mis au point la technologie E-TRANS, un patch transdermique électrique permettant de délivrer à la demande une dose constante d'analgésique *via* un courant électrique.

Conclusion

La formulation des anti-douleurs s'avère être un secteur de recherche et de développement de haute technologie. On peut se rendre compte, de par la diversité des principes actifs et des voies d'administration possibles, que de nombreuses technologies existent. De plus en plus, l'objectif des laboratoires pharmaceutiques est de rendre les anti-douleurs efficaces (bon ciblage), adaptés aux types de douleur et d'une utilisation la moins contraignante possible pour le patient (réduire le nombre de prises, minimiser les effets secondaires, …). Bien sûr, toutes ces exigences peuvent être satisfaites en travaillant sur la formulation même du médicament. Ainsi, de nouveaux anti-douleurs apparaîtront encore sur le marché dans les années à venir, avec pour simple objectif de soulager au mieux.

L'engineering des systèmes d'administration de ces anti-douleurs est un secteur se développant en parallèle et qui prend aujourd'hui de plus en plus d'importance.

Remerciements : Nous remercions Tanja Pott pour l'aide qu'elle nous a apportée tout au long de ce projet.

Références

[1] http://www.who.int (consulté en octobre 2005).
[2] http://www.iasp-pain.org/terms-p.html#Pain (consulté en octobre 2005).
[3] Karl E. Miller, Martha M.Miller, Monica R. Jolley (2001) *Challenge in Pain Management at the End of Life*, American Family Physician, 64, 1227-1234.
[4] Pery G. Fine (2005) *The Last Chance for Comfort: An Update on Pain Management at the End of Life* MedScape, Continued Medical Education.
[5] http://www.douleur.com.fr/Physiologie/html (consulté en octobre 2005).
[6] Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korlaar I and Goodenough B. (2001) *The Faces Pain Scale - Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement*, Pain, 93, 173-183.
[7] Carolyn J. Sachs (2005), *Oral Analgesics for Acute Nonspecific Pain*, American Family Physician, 71, 913-918.
[8] http://fr.wikipedia.org/wiki/ (consulté en octobre 2005).
[9] http://www.giphar.com/article452.html (consulté en novembre 2005).
[10] http://www.er.uqam.ca/nobel/laneco/anglais/opiace.htm (consulté en novembre 2005)
[11] *WHO Guidelines: Cancer Pain relief* (1996) 2nd edition, World Health Organization, Geneva
[12] http://www.medscape.com/viewarticles/512507 (consulté en octobre 2005).
[13] Martin Malmsten (2002)*in* Surfactants and Polymers in Drug Delivery, Marcel Dekker Inc., pp15-17
[14] Chapitre "données pharmaceutiques" extrait de la brochure de l'ACTISKENAN®.
[15] Mentions Légales Complètes Cumulées ACTISKENAN®.
[16] Chapitre "formulation galénique" extrait de la brochure scientifique du SKENAN®.
[17] Mentions Légales Complètes Cumulées SKENAN®.
[18] http://www.elan.com/EDT/drug_delivery/sodas.asp (consulté en octobre 2005).
[19] Devane, John G., Stark, Paul, Fanning, Niall M. M. (2001) *Multiparticulate modified release composition*, Brevet d'Elan Corporation, US Patent 6228398
[20] Notice pharmaceutique de l'AVINZA.
[21] http://opioids.com/morphine/avinza.html (consulté en octobre 2005).
[22] http://www.ligand.com/products/soda.cfm (consulté en octobre 2005).
[23] http://www.skyepharma.com/injectables_depofoam.html (consulté en octobre 2005).
[24] Mantripragada S. (2002) *A lipid based depot (DepoFoam technology) for sustained release drug delivery*, Prog Lipid Res, 41, 392-406.
[25] Howell S.B. (2001) *Clinical applications of a novel sustained-release injectable drug delivery system: DepoFoam™ technology*, The Cancer Journal, 7, 217-225.
[26] Lasic D.D. & Papahadjopoulos D. (1998) *in* Medical applications of liposomes, Elsevier, pp 733-750,.
[27] Maribel Rios (2004) *Big Gain for Controlling Pain*, Pharmaceutical Technology, 56, 16-20.
[28] www.drugs.com/depodur.html (consulté en octobre 2005).
[29] www.depodur.com (consulté en octobre 2005).
[30] www.skyepharma.com/pdf/DepoDur_Label.pdf (consulté en octobre 2005).

[31] Eugene R. Viscusi (2004) *Simulated clinical review of extended-release epidural morphine sulfate*, Official Journal of the Pharmacy and Therapeutics Society, 29, 2-6.
[32] Lorin A., Flore C., Thomas A., Brasseur R. (2004) *Les liposomes: description, fabrication et applications*, Biotechnol. Agron. Soc. Environ., 8, 163-176.
[33] Walter Muller (2004) *Transdermal therapeutic system (tts) with fentanyl as a active ingredient*, William F Lawrence Frommer Lawrence & Haug US Patent 42449000 (USPTO)
[34] Janssen (2005) *Prescribing Information Duragesic®* (Fentanyl Transdermal System),
[35] www.alza.com/alza/dtrans.html (consulté en octobre 2005).
[36] Joy R. Ross (2003) *Transdermal Fentnayl : informed prescribing is essential*, European Journal of Pain, 7, 481-483.

Le MiDiFABs 5 (2006) 75-85

Les lingettes imprégnées

Emilie Courbon & Audrey Doron

E.I.3 Option MiDiFAB, Sujet binômé proposé par Tanja Pott

Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, Av. Général Leclerc, 35700 Rennes

Soumis le 21.11.2005 ; accepté le 13.12.2005

Résumé : Les lingettes sont un véritable phénomène de mode. Au placard les balais, les serpillières, les éponges dégoulinantes et les chiffons poussiéreux. Fini les étagères remplies de produits aussi nombreux qu'encombrants pour satisfaire aux besoins cosmétiques, d'entretien ou autres ! Aujourd'hui tout cela laisse place à la révolution des lingettes. Mais que se cache-t-il derrière ces bouts de tissus imprégnés facilitant la vie de tous et satisfaisant une société toujours en quête de rapidité et de simplicité ? Pour vous, nous avons essayé de percer le mystère des lingettes… Après une présentation succincte du marché des lingettes imprégnées, nous mettrons l'accent sur la formulation des solutions d'imprégnation et les caractéristiques influençant les méthodes d'imprégnation.

Il suffit d'une simple observation des rayons d'un supermarché pour prendre conscience de l'ampleur de ce que l'on pourrait appeler le "phénomène lingette". S'il y a quelques années encore l'utilisation de ces petits bouts de tissus imprégnés à usage unique se limitait au rince-doigt et aux lingettes bébé, peu à peu, elle s'est diversifiée. Leurs simplicité et rapidité d'utilisation ont très vite séduit des consommateurs toujours à la recherche d'un gain de temps et d'efforts. Le marché explose donc en 2000, jusqu'à arriver très rapidement à saturation, entraînant la nécessité de développer des produits à utilisation de plus en plus spécifique. En effet, on les retrouve aujourd'hui dans des secteurs allant de l'entretien domestique à la cosmétique. Plus aucune surface n'est épargnée : dans la maison comme dans la voiture, du sol jusqu'aux vitres, en passant aussi bien par les fesses de bébé, le visage de papa ou maman, ou bien encore par les poils du chien [1].

Encart1 : "elles sont partout !!!!"

- Hygiène et cosmétique : pour bébé, pour l'hygiène intime, démaquillantes, dissolvant pour ongles, pour le nettoyage de la peau, déodorantes, rafraîchissantes, après-rasage, pour la détente des pieds, papier toilette humide, pour protection solaire ou autobronzant, pour nettoyer les lunettes, pour le lavage du chien…
- Entretien de la maison : désinfectantes ou anti-bactériennes multi-surfaces, pour nettoyer le sol, pour nettoyer les vitres, pour dépoussiérer le sol, pour dépoussiérer les meubles, pour encaustiquer les meubles, spéciales parquet, pour nettoyer les toilettes…et même depuis peu aux Etats -Unis les "dish wipes" (lingettes pour la vaisselle).
- Entretien du linge : détachantes, pour sèche-linge (assouplissant), pour nettoyage à sec, pour la protection des couleurs,…
- Entretien de la voiture : pour les vitres, renov'plastique (pour le tableau de bord et/ou les pare-chocs), lingettes à polir (font briller les peintures), raviv'chromes (décapent et font briller les chromes), pour nettoyage à sec des sièges…
- Lingettes industrielles

Description du marché

Répondant à une demande toujours

© 2006 Le MiDiFABs & Option MiDiFAB, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes. All rights reserved.

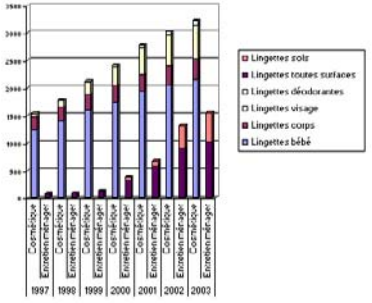


Figure 1 : Evolution du marché des lingettes [3].

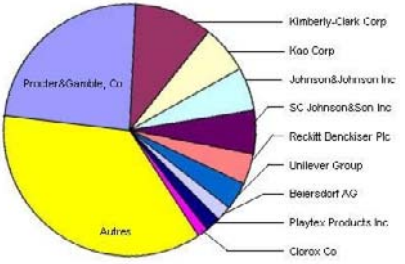
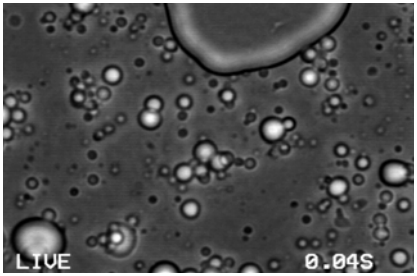


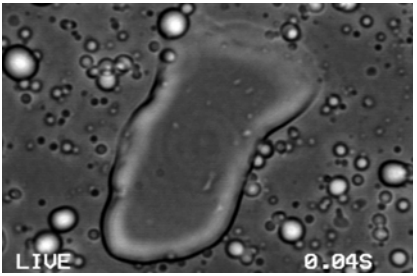
Figure 2 : Les dix grands acteurs du marché des lingettes en 2003 [3].

croissante des consommateurs en produits prêts à l'emploi, le marché des lingettes est florissant et génère plus de 5 milliards de $ US de ventes par an (en 2003). Mais c'est aussi un secteur à forte croissance, même si l'explosion est passée, le taux de croissance attendu est de 6% par an jusqu'en 2009. Dans le secteur du "personal care", les lingettes bébé, qui restent toujours au premier rang des ventes, tendent pourtant à voir diminuer leur proportion sur le marché (82% des ventes totales en lingettes en 1997 contre 65% en 2003). Ceci est dû à la diversification des lingettes et en particulier au développement important des lingettes cosmétiques, secteur dynamique offrant des produits plus élaborés et donc à plus haute valeur ajoutée (4% en 1997 contre 20% en 2003) [2]. Dans le secteur de l'entretien ménager, les lingettes détergentes et désinfectantes présentent la progression la plus rapide (en 2002, elles étaient déjà présentes dans 40% des foyers français et représentaient 23% des ventes des produits d'entretien ; voir aussi Figure 1) [1]. Dans ce combat acharné pour développer encore et toujours de nouveaux produits plus diversifiés, plusieurs grands groupes rivalisent pour occuper la première place et satisfaire au mieux les consommateurs (Figure 2).

Aspect de la solution d'imprégnation

Malgré cette grande diversité d'applications des lingettes imprégnées, des similitudes peuvent être trouvées quant à la composition générale. En effet, une lingette, c'est par définition un support, généralement un non-tissé plus ou moins élaboré, qui est imprégné. Imprégné ? Oui mais avec quoi ? Pour le savoir, nous avons réuni plusieurs types de lingettes : lingettes démaquillantes et d'entretien domestique. Nous en avons extrait le liquide d'imprégnation afin de l'étudier. Ce simple essorage nous a permis d'observer les premières différences, tout d'abord dans la quantité de liquide d'imprégnation, la façon dont il est retenu et enfin, et c'est la partie qui nous intéressera le plus, l'aspect du liquide d'imprégnation: plus ou moins visqueux, laiteux ou moussant. Par la suite, nous les avons observées aux microscopes à polariseurs croisé, et en contraste de phase, ce qui a confirmé nos premières observations (Table 1 et Figure 3).





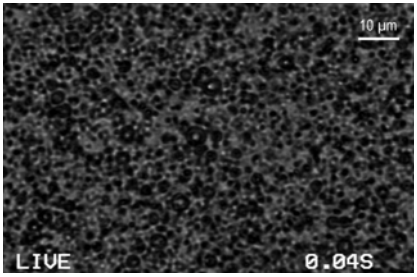


Figure 1 : Observation de lingettes au microscope avec objectif x63, contraste optimisé numériquement. En haut : Lingette démaquillante Demak'up observée en transmission à différents instants. En bas : Lingette démaquillante Leader Price en contraste de phase.

Table 1 : Résultats des observations de lingettes

Dénomination du produit	Observations lors de l'extraction du liquide d'imprégnation	Observation au microscope optique du liquide d'imprégnation
Ajax sols (Colgate-Palmolive)	solution facile à extraire en grande quantité solution transparente moussante	solution homogène avec quelques rares petites particules sphériques ("cires supposées")
Ajax fête de fleurs (Colgate-Palmolive)	solution facile à extraire transparente non moussante	solution homogène
Multi-Clean (Carrefour)	solution difficile à extraire transparente non moussante	solution homogène
Démaquillant Visage (Demak'up)	solution facile à extraire lait	émulsion grosses gouttes peu nombreuses à interfaces très flexibles
Démaquillant Visage (Leader Price)	solution très difficile à extraire opalescente très moussante	émulsion petites gouttes, très nombreuses et sphériques

Les lingettes cosmétiques semblent être plutôt imprégnées avec des laits (émulsions) alors que les lingettes d'entretien ménager plutôt par des solutions alcooliques ou aqueuses, contenant bien sûr des tensioactifs. Suite à cette constatation, nous avons choisi de nous concentrer plus particulièrement

sur la formulation des lingettes cosmétiques, qui nous semble plus élaborée, donc plus intéressante. Ces lingettes possèdent généralement une solution d'imprégnation sous forme d'émulsion, soit directe (dispersion de gouttelettes d'huile dans une phase continue aqueuse), soit inverse (dispersion de gouttelettes d'eau dans une phase continue huileuse). Cette caractéristique entraîne des différences dans les modes d'action, notamment au niveau de la libération des composants actifs contenus dans les différentes phases. Le type de formulation joue aussi un rôle important au moment de l'imprégnation et influe sur le choix de la méthode utilisée (cette étape sera détaillée plus tard).

Les émulsions directes sont généralement des lotions constituées d'une phase aqueuse contenant plus de 90 % en masse d'eau dans laquelle les agents actifs hydrophiles sont dissous. Dans cette phase aqueuse sont dispersés les agents actifs hydrophobes, dont l'émollient qui adoucit la formulation. L'intérêt d'une émulsion inverse par rapport à une émulsion directe est qu'elle laisse sur la peau une plus grande sensation de douceur. Cependant, ces formulations nécessitent une attention particulière pour éviter quelques problèmes majeurs. En effet, les émulsions inverses ont tendance à laisser une sensation de film gras sur la peau. Il faut donc trouver un compromis dans la formulation et/ou le mode d'imprégnation afin de minimiser ce phénomène sans toutefois l'annihiler, la persistance d'un léger film protecteur procurant la sensation de douceur tant recherchée. D'autre part, les produits actifs et les additifs fonctionnels sont souvent dispersés dans les phases aqueuses, la formulation doit donc assurer une bonne libération de ces derniers lors du contact avec la peau, la pression induite par l'utilisateur doit pouvoir provoquer la rupture de l'émulsion, permettant ainsi à l'eau relâchée de saturer le non-tissé, l'excès d'eau pourra alors être transféré sur la peau [4].

On peut noter que certaines applications cosmétiques font intervenir des cas particuliers d'émulsions inverses ; dans ces formulations, la phase grasse est sous forme de cires (émulsions solides) c'est-à-dire solides à température ambiante, ce qui peut induire des problèmes de rhéologie. En effet, il faut que ces cires soient fluides lors du procédé d'imprégnation ("coating" à chaud) et permettent le transfert du contenu de la lingette à la peau. Deux types de cires peuvent alors être utilisées : des cires ayant un point de fusion à environ 30°C (au contact de la peau, la cire devient fluide et délivre la solution d'imprégnation) ou bien des cires ayant un point de fusion entre 50 et 70°C. Dans ce second cas, les émulsions solides formées doivent être cassantes sous l'effet d'un cisaillement (délivrance de la solution d'imprégnation par rupture de l'émulsion, la cire encore solide lors de l'application permet le dépôt d'un léger film sur la peau pour un effet plus mate). De telles formulations permettent une bonne stabilité au stockage et le dépôt d'un film protecteur en quantité adéquate. Elles sont utilisées pour n'importe quelle application cosmétique, la différence provient de la méthode d'imprégnation et de la plus grande stabilité au stockage [4-5].

En plus de ces émulsions particulières à base de cires, d'autres émulsions sont de plus en plus utilisées en cosmétique: les émulsions multiples, comme par exemple des gouttelettes d'eau dispersées dans de l'huile, elle-même dispersée dans une phase aqueuse. Le problème de ces émulsions multiples est leur instabilité thermodynamique. En effet, deux phénomènes tendent à rassembler les phases aqueuses interne et externe : d'une part le mûrissement d'Ostwald par diffusion à travers la phase intermédiaire (huile dans notre exemple), provenant d'un gradient osmotique trop élevé entre les phases aqueuses dispersée et continue de l'émulsion qui peut provoquer une rupture de l'émulsion, et d'autre part la coalescence. De plus, lors de l'application, les ingrédients actifs sont relâchés par rupture

de l'émulsion induite par le cisaillement [6]. Du fait de leur plus grande efficacité dans la distribution des principes actifs, l'utilisation de ce type de phase dans les lingettes cosmétiques commence à se développer. Toutefois ce problème de stabilité reste encore un facteur limitant.

Formulation : Composition des solutions d'imprégnation

Après avoir observé l'aspect général des solutions d'imprégnation rencontrées dans les lingettes (émulsions, lotions…), intéressons-nous maintenant à leurs constituants. La solution d'imprégnation est un système complexe contenant une phase aqueuse, un émollient, des tensioactifs, des conservateurs, et des additifs spécifiques à l'usage de la lingette. Par ailleurs, la diversité des applications entraîne une diversité des propriétés recherchées et donc multiplie le nombre de formulations existantes. On trouve des différences importantes de composition au sein d'une même famille d'applications. Nous avons tout de même essayé de généraliser et de classer les additifs les plus souvent utilisés dans ce type de solutions d'imprégnation.

Comme nous le montre la Table 2, certains composants se retrouvent dans différents types de lingettes. Tout d'abord, grâce à leurs diverses propriétés, les tensioactifs sont les constituants fondamentaux des formulations pour lingettes car ils permettent de répondre aux exigences de toutes les applications. Ils peuvent, entre autres, avoir un excellent pouvoir détergent, moussant, stabilisant, aussi bien que désinfectant. Les dérivés siliconés, quant à eux, possèdent aussi des propriétés particulières qui permettent de jouer sur la viscosité mais aussi d'améliorer les propriétés du produit. C'est pourquoi nous avons choisi de détailler plus longuement ces deux grandes classes de constituants.

Les tensioactifs

Le tensioactif, ou plutôt le mélange de tensioactifs, est la plupart du temps choisi en fonction de l'utilisation envisagée. Pour les lingettes destinées à l'entretien domestique, les tensioactifs anioniques sont largement répandus de par leurs excellentes propriétés détergentes. Cependant, leur utilisation dans des formulations cosmétiques est limitée car ils sont agressifs pour la peau. Ils perturbent notamment la structure lipidique bilamellaire du *Stratum Corneum*, ce qui facilite certes le transport de substances dans la peau, mais entraîne des réactions inflammatoires. Il en résulte un dessèchement de la peau ainsi que des rougeurs. Parmi ces tensioactifs anioniques, certains sont encore moins appropriés pour ce type d'application, notamment les tensioactifs avec des chaînes saturées à 10 ou 12 carbones [7, 8, 9].

Pour limiter l'utilisation de ces composants agressifs, on préfèrera utiliser en priorité des tensioactifs non ioniques ou zwitterioniques. Cependant le pouvoir détergent des anioniques reste indispensable. C'est pourquoi on utilise surtout des mélanges de tensioactifs combinant des zwitterioniques et/ou des non ioniques avec des anioniques en quantité plus faible. Afin de diminuer les effets indésirables des tensioactifs anioniques, les formulations cosmétiques utiliseront plutôt ceux spécialement reconnus pour leur faible pouvoir irritant, comme par exemple les alkyles éthers sulfates dont le pouvoir irritant diminue quand le nombre d'éthoxylations augmente [9].

Table 2 : Les additifs principaux des solutions d'imprégnation

Composants (%w)	Rôle	Exemples
Les incontournables		
Tensioactifs anioniques, cationiques, neutres (0.2-3%)	Nettoyant, désinfectant, moussant…	Sulphobétaines ou bétaines, alkyl sulphates, alkyl sulphonates, alcools gras éthoxylés
Stabilisateurs, conservateurs (0.1-1%)	Eviter la moisissure au sein de la solution d'imprégnation et sur la lingette lors du stockage, propriétés antimicrobiennes	Benzoate de Na, famille des paraben, EDTA, sorbate de K, sodium hydroxymethylglycinate
Agents émulsifiants (4-5%)	Aide et stabilise l'émulsion	C10-C30 alkyl acrylates, acide acrylique, alkyl dimethicone copolyols, esters de sorbitan
Agents désinfectants (0.03-3%)	Dénaturation des protéines pour empêcher l'activité microbienne, activité désinfectante pour la surface à traiter	Huiles essentielles, acides organiques (phénoliques), ammonium quaternaires
Les optionnels		
Agents complexant (0.001-1.5%)	Réduit et prévient la re-contamination de la surface traitée par des micro-organismes	Phosphonate, aminophosphonate, N-oxyde hydroxy pyridine
Radical scavenger (0.002-1.5%)	Elimination des radicaux libres	Mono ou dihydroxy benzène, alkyl et aryl carboxylates
Solvants (0.5-7%)	Amélioration des propriétés nettoyantes	Alcools, propylène glycol
Régulateurs de pH (0.1-3%)	pH différents selon l'application par exemple pour le nettoyage pH basique, pour la désinfection pH acide, pour la cosmétique pH compatible avec la peau.	Alkyl borate, sodium métaborate, sodium tétraborate décahydraté, acides organiques
Electrolytes (1-20%)	Stabilisation de la force ionique, réduction de la tendance des matériaux présents dans la phase lipidique à se dissoudre dans la phase aqueuse	Chlorure de sodium, sulfates de sodium, de magnésium, bicarbonate de sodium
Agents optionnels spécifiques	Agents adoucissants, parfums, Agents moussants ou anti-moussants, Additifs fonctionnels chargés positivement pour contrôler le potentiel zéta (fibres de cellulose chargées négativement), agents humidifiants, déodorants, modificateurs rhéologiques…	

*Les pourcentages indiqués dans ce tableau sont simplement des ordres d'idées provenant de différents exemples de solution de lingettes cosmétiques et détergentes. De plus la liste des composants cités ci-dessus n'est pas exhaustive.

D'autre part la littérature mentionne, dans la plupart des formulations, la présence de "tensioactifs cationiques" pour atténuer le pouvoir irritant des tensioactifs anioniques. *A priori*, l'association de tensioactifs cationiques et anioniques au sein d'une même formulation paraît difficilement envisageable. De plus, les propriétés toxiques intrinsèques des tensioactifs cationiques (allergisants et assez irritants pour les yeux et la peau) font qu'ils sont habituellement peu employés en cosmétique (surtout en quantité si importante). En fait, cette mention semble être un abus de langage. En effet, les tensioactifs cationiques en question sont en réalité, soit des quaternaires type bétaïnes ou morpholine, soit des alkyl amines, c'est-à-dire des amphotères. En tenant compte de cette remarque, on comprendra alors plus aisément que ce type de "cationiques" soit compatible avec les anioniques [7, 10].

Les tensioactifs amphotères les plus largement utilisés, quelque soit le type d'application envisagée, font partie de la famille des bétaïnes (composés possédant un ammonium quaternaire et un carboxylate, la charge dépend donc du pH) et sulphobétaïnes (composés possédant un ammonium quaternaire et un sulfonate). Ces tensioactifs neutres présentent un double avantage : d'une part, ils sont non agressifs avec les surfaces à traiter (ils peuvent donc être utilisés même sur des peaux sensibles car ils ne pénètrent pas le *Stratum Corneum*). D'autre part, ils permettent de diminuer le potentiel irritant des alkyl sulfates en réduisant le gonflement provoqué par ces derniers. Ils peuvent former des complexes, en particulier avec les anioniques, dans des conditions de pH proches du pH isoélectrique [7, 8]. Enfin, il semble que ces tensioactifs laissent un film sur la peau et améliorent ainsi la sensation d'hydratation et de douceur de la peau [10].

Les non ioniques, en particulier les alcools, ne peuvent pas être utilisés seuls, c'est-à-dire en tensioactifs primaires, et jouent le plus souvent le rôle de co-tensioactif dans un mélange de tensioactifs, comme par exemple les alcools gras avec des alkyl sulfates. Les esters sont utilisés dans les formulations cosmétiques car ce sont les plus doux. Les éthers quant à eux sont utilisés pour leur bonne résistance aux réactions d'hydrolyse, réactions auxquelles les esters sont sensibles. Utilisés comme co-tensioactifs, les non ioniques permettent de réduire la formation de mousse et l'irritation de la peau (la présence de co-tensioactifs facilite la micellisation des tensioactifs anioniques qui ne sont alors plus en mesure de perturber le *Stratum Corneum*) [7, 11].

L'association de tensioactifs amphotères et de co-tensioactifs anioniques et non ioniques permet de réduire l'irritation de la peau et la formation de mousse tout en conservant un bon pouvoir lavant et en améliorant la sensation tactile après application.

Les silicones

Les silicones sont des polymères avec un squelette siloxane Si-O auquel sont attachés des groupes organiques par une liaison Si-C. Leurs propriétés uniques (faible réactivité chimique, faible énergie de surface, hydrophobie, biocompatibilité) ainsi que les formes disponibles (fluides, gels, élastomères et résines) rendent les silicones utilisables et intéressantes pour de multiples applications et en particulier pour la cosmétique (plus de 50% des produits cosmétiques contiennent des dérivés siliconés) [12].

Entre autres propriétés exploitées dans ce domaine, elles ont notamment la capacité à former des films plus ou moins résistants (due à leur structure moléculaire, par exemple à la flexibilité des chaînes de PDMS), la capacité à délivrer les ingrédients actifs et leur facilité d'étalement (grâce à leur faible

Table 3 : Composition de quelques lingettes cosmétiques

	Lingette démaquillante DEMAK'UP	Lingette démaquillante LEADER PRICE	Lingette auto-bronzante GARNIER
Solvant	Eau, Hexylene glycol	Eau, propylene glycol	eau
Emollient*	Glycerine, Isononyl isononanoate,pentaerythrityl ethylhexoate, isostearyl palmitate, cetyl ethylhexanoate, PEG-6 Caprylic/ Capric glycerides, Cyclopentasiloxane	Isopropyl Palmitate, PEG-7 Glyceryl cocoate	Isononyl isononanoate, glycerine, prunus armeniaca/ apricot kermel oil, glycine soja/ soy beanoil
Emulsifiant	PEG-4 Laurate	Polysorbate 20	Beheneth-10, laureth-4
Conservateurs	Phenoxyethanol, benzoic acid, iodopropynyl butylcarbamate (utilisé avec PEG-4 Laurate)	Phenonip, edetate disodium	Phenoxyehtanol, methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isobutylparaben, butylparaben
Agent lavant	sucrose cocoate	Disodium cocoamphodiacetate, sodium lauryl sulfate, sodium laureth sulfate, allantoin	Potassium cetyl phosphate
Additifs	Tocophenyl acetate (Vitamine E), carbomer (gélifiant), sodium hydroxyde et deshydroacetic acid (régulateurs de pH), parfum	D panthenol (vitamine B), Aloe barbadensis (agent hydratant), fragrance	Tocopherol (Vitamine E), dihydroxyacetone (agent bronzant), linaloool (deodorant), benzyl salicylate (UV absorber), fragrance (limonène, alpha-isomethyl ionone, geraniol, butyl phenyl methyl propional, citronellol, citral, coumarin, parfum/ fragrance)[#]

* Emollient : "Substances oléagineuses utilisées comme topique pour apaiser, ramollir ou protéger la peau. Ils sont aussi utilisés comme excipients pour véhiculer d'autres agents dermatologiques" (Définition proposée par CISMeF : catalogue et index des sites médicaux francophones).

[#] utilisés ensemble, les fragrances peuvent présenter un caractère allergène

énergie de surface). Les dérivés siliconés capables de former des films sur la peau sont essentiellement les silicones volatiles (linéaires ou cycliques), le polydiméthyl siloxane à faible ou haut poids moléculaire, les composés siliconés ainsi que leur forme émulsionnée. Le caractère volatil des silicones dépend du poids moléculaire. On retrouve principalement dans cette famille les siloxanes avec un enchaînement de 4 à 10 groupes siloxy [16].

Les silicones peuvent aussi être utilisées comme tensioactifs. La chaîne siliconée est alors la partie hydrophobe et un oxyde de polyéthylène sert de partie hydrophile. L'intérêt des silicones se retrouve aussi dans les solutions destinées à l'imprégnation des lingettes. Elles permettent à la fois de

faciliter l'étape d'application de la solution d'imprégnation sur le substrat non-tissé (obtention de mélanges de faible viscosité) et d'améliorer les performances et les propriétés de la lingette [13-15].

Les silicones volatiles, par exemple le cyclopentasiloxane, sont utilisées dans le but d'augmenter les performances de nettoyage. Les élastomères siliconés existent quant à eux sous deux formes : la forme gel et la forme en suspension. La première permet d'augmenter la sensation de fraîcheur lors de l'application. Utilisés sous forme de suspension et associés à d'autres constituants, ils améliorent les propriétés de la formulation. Par exemple, associés à la glycérine, ils augmentent l'hydratation (en retenant l'eau par dépôt d'un film hydrophobe sur la peau). De plus, sous cette forme, ils permettent aussi de délivrer les ingrédients actifs de la lingette. En effet, ils absorbent les composants lipophiles et facilitent donc l'incorporation de ces composants dans la lingette, tout en ayant de bonnes propriétés nettoyantes et en restant doux pour la peau (respectent bien les peaux sensibles des bébés comme celles des adultes). Les émulsions siliconées améliorent également la sensation de fraîcheur et laissent sur la peau un film protecteur résistant.

Après avoir décrit les constituants principaux de ces formulations, nous vous présentons les formulations des lingettes que nous avions observées au microscope (Table 3).

Problèmes de formulation liés aux méthodes d'imprégnation

Le substrat utilisé pour les lingettes est la plupart du temps à base de non-tissé insoluble dans l'eau. Ce substrat est imprégné avec une solution. Celle-ci peut être soit directement préparée à la bonne concentration, soit une solution concentrée que l'on dilue ensuite dans une phase aqueuse contenant d'autres ingrédients (utilisation d'un pré mélange) [17]. Cette étape d'imprégnation peut se faire par différentes voies : par pulvérisation (spraying) de la solution sur le substrat, par trempage (dipping, par capillarité spontanée) ou encore par enduction (coating) notamment dans le cas des formulations à base de cires mentionnées précédemment. Cependant la méthode la plus utilisée semble être celle qui utilise une machine spéciale (du type Clipper™ Series RX-300C, Paper Converting Machine Company) qui imprègne par passage sur des rouleaux perforés qui déposent sur le non-tissé la bonne quantité de solution d'imprégnation, découpe, range, et conditionne les lingettes en sachets [18].

Certains critères comme la viscosité, la mouillabilité du substrat par la lotion, ou encore la présence d'ingrédients, tels que les amidons, peuvent poser problème lors de l'imprégnation. En effet, l'imprégnation des lingettes se fait grâce à des phénomènes de capillarité spontanée. Une viscosité trop élevée peut gêner la bonne imprégnation de la lingette, que ce soit par pulvérisation ou par trempage. En effet, il semble difficile d'imprégner une lingette avec une crème classique épaisse, la viscosité doit donc être maintenue basse. Les formulations sous forme de laits et d'émulsions très légères sont donc préférées.

En ce qui concerne la mouillabilité, elle est fonction du couple substrat/solution d'imprégnation et plusieurs points sont à considérer si l'on veut une bonne mouillabilité, dont la tension de surface du liquide et du solide que l'on veut associer. Pour que le solide soit mouillable par la solution d'imprégnation, la tension de surface du solide doit être supérieure à celle du liquide. Il faut également une bonne dispersion du liquide dans le solide. La stabilité de la solution d'imprégnation dans le cas d'une émulsion est d'une importance primordiale. L'émulsion doit rester stable au contact du solide, c'est-à-dire les interactions solide/liquide doivent être contrôlées. Il faut veiller à ce que ces

interactions ne provoquent pas de démixtion de l'émulsion. Celle-ci provoquerait une séparation des composants dans la lingette elle-même, dans son emballage et dans le paquet de lingettes. D'autre part, cela pourrait aussi engendrer des défauts d'aspect tels que des auréoles grasses sur le non-tissé. Finalement et pour des raisons de coûts, le substrat ne doit pas absorber la lotion de façon excessive, le transfert de la lotion vers la peau doit rester suffisamment important pour la nettoyer et délivrer d´autres soins. Un surplus de lotion dans la lingette représente une perte, d'abord de produits puis d'argent, puisque la lingette est à usage unique et est donc jetée après utilisation.

Enfin, l'amidon et ces dérivés sont très utilisés en cosmétique pour la sensation de douceur qu'ils laissent sur la peau. Cependant, les dérivés d'amidons posent problème lors de la phase d'imprégnation, car ils précipitent dans les dispositifs de pulvérisation et les colmatent. La méthode par trempage n'est pas applicable non plus ; les préparations ont une viscosité trop élevée et conduisent à une imprégnation non uniforme voire insuffisante. Une solution à ce problème serait de substituer les dérivés d'amidons usuels par des amidons modifiés réticulés prégélatinisés [19].

Cependant, malgré ces quelques précautions à prendre pour une bonne imprégnation, il semblerait que les formulations rencontrées dans les lingettes ne soient pas très différentes de celles rencontrées en cosmétique dite "classique". En effet, on retrouve globalement les mêmes ingrédients, les mêmes modes de préparations, tel que le passage par les PITs (Température d'inversion de phase) pour former des émulsions fines… La spécificité et la technicité des lingettes semblent essentiellement liées au substrat c'est-à-dire au support, souvent non-tissé, sur lequel est appliquée la solution d'imprégnation. En effet, la différence majeure entre des lingettes bas de gamme et des lingettes plus chères et plus sophistiquées semble être avant tout la structure du non-tissé. Celle-ci peut aller de la simple feuille de non-tissé à une superposition de plusieurs feuillets de densités variables formant des alvéoles de tailles variables. Certaines lingettes présentent deux types de zones, certaines sont remplies de solution d'imprégnation et d'autres restent vides. L'objectif est alors de réabsorber le liquide d'imprégnation après la phase de nettoyage. D'autres substrats sont constitués de plusieurs feuillets superposés de densités différentes, par exemple, une couche de faible densité permettant une bonne imprégnation, entre deux couches plus denses qui permettent un dépôt progressif de solution sur la surface à traiter [4, 20].

Conclusion

Pour tout nettoyer, où que l'on soit, simplement et rapidement, les lingettes sont là. Cependant, même si les nombreux avantages des lingettes ont permis leur essor, leur utilisation présente des inconvénients non négligeables. En effet, leur coût d'utilisation est beaucoup plus élevé que celui d'autres produits pour le même usage (environ 15 fois plus cher en moyenne [21]). Concernant les problèmes environnementaux, leur usage unique entraîne des tonnes de déchets (selon une étude de l'ADEME, une utilisation régulière de lingettes produit 58 kg supplémentaires de déchets par foyer et par an dont 55 non recyclables) [21], et certaines solutions d'imprégnation contiennent des produits toxiques. Pour finir, malgré leurs avantages incontestables, les lingettes n'ont pas encore réussi à réellement prouver leur efficacité. De nombreux efforts restent donc encore à faire pour solutionner ces quelques problèmes liés aux lingettes, laissant ainsi le marché encore ouvert à de nouvelles perspectives…

Références

[1] http://telematin.france2.fr/telematin_rubrique.php3?id_article=689&id_rubrique=14 (consulté en novembre 2005)

[2] Moglia, M. (2004) *Wipes make a clean sweep*, Archive Euromonitor, 03/11/2004 ou www.euromonitor.com/article.asp?id=2768 (consulté octobre 2005)

[3] Moglia, M. (2004) *Innovation drives nonwovens sector*, Tissue World, Market Issues, June/July 2004 ou http://www.paperloop.com/db_area/archive/tw_mag/2004/06/market_issues.html (consulté novembre 2005)

[4] Wegele, G.V. & Barnholtz, S.L. (2000) *Wipes and making of process*, The Procter & Gamble Company, Brevet WO 0072819

[5] Ansmann, A., Issberner, U., Bruening, S., Jackwerth, B. & Hoffman, D. (2004) *Wax-based compositions*, Cognis Corporation Patent Department - Ambler, PA, US, Brevet US 20040234561

[6] Seiller, M., Puiseux, F. & Grossiord, J.L. (1997) *Multiple emulsions in cosmetics, In* Surfactants in Cosmetics (Second edition, Rieger, M.M. & Rhein, L.D, ed.) pp 139-153, Marcel Dekker Inc

[7] Rieger, M.M. (1997) *Surfactant chemistry and classification*, *In* Surfactants in Cosmetics (Second edition, Rieger, M.M. & Rhein, L.D, ed.), pp 1-28, Marcel Dekker Inc

[8] Thau, P. (1997) *Surfactants for skin cleansers*, *In* Surfactants in Cosmetics (Second edition, Rieger, M.M. & Rhein, L.D, ed.), pp 285-306, Marcel Dekker Inc

[9] Sterzel, W. (1997) *Toxicology of surfactants used in cosmetics*, *In* Surfactants in Cosmetics (Second edition, Rieger, M.M. & Rhein, L.D, ed.) pp 557-572, Marcel Dekker Inc

[10] Cole, D.B., Stahl, K.D. & Solberg, R.S. (2000) *Wet wipes containing cationic fatty acid surfactants* Kimberly-Clark Worldwide Inc (US), Brevet US 6613729,

[11] Cole, D.B. & Stahl, K.D. (1999) *Wet wipes containing a mono alkyl phosphate*, Kimberly-Clark Co (US), Brevet WO 9924551

[12] www.dowcorning.com (consulté octobre 2005)

[13] Klykken, P., Servinski, M. & Thomas, X. (Dow Corning) *Silicone Film-Forming Technologies for Health Care Applications*

[14] Lebecq, F. & Van Reeth, I. (Dow Corning S.A. Belgium) *The Benefits of Silicones in Wet Wipes*

[15] Gee, M., Lavaux, V., Debdi, N., Van Reeth, I. & Courel, B. (Dow Corning) *Silicones in Wet Wipes Applications: New Concepts, Performance Data and Formulations*

[16] www.adhesivesmag.com/CDA/ArticleInformation/features/BNP__Features__Item/0,2101,111212,00.html

[17] Chamba, S. & Feckner, G.E. (2005) *A process for making a wet wipe using a concentrated emulsion*, The Procter & Gamble Company, Brevet WO 2005004835

[18] Lalum, R.B., Kogan, A., Xie, Z.W., Yao, Y. & Robinson, L. (2005) *Cleaning and sanitizing wipes*, Mionix Corporation, Brevet US 2005215458 A1

[19] Dorscner, A. & Kuther, J. (2005) *Starch-containing cosmetic wipes*, Beiersdorf AG, Brevet US 2005158369 A1

[20] Bergquist, P.R., Lagatol, S.M., Urbaez, J.A., Williams, D.R., Grissert, G.A. & Macedo, F.A. (2004) Unilever Plc/ Hindustan Lever Limited/ Unilever Nv, Brevet WO 2004059062

[21] www.observ.be/FR/Lingettes/index.shtml (consulté novembre 2005) site de l'observatoire bruxellois de la consommation durable

Le MiDiFABs 5 (2006) 87-96

Les dentifrices

Marie-Laure Brandy & Peggy Robert

E.I.3 Option MiDiFAB, Sujet binômé proposé par Philippe Méléard
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, Av. Général Leclerc, 35700 Rennes
Soumis le 22.11.2005 ; accepté le 4.1.2006

Résumé : Les dentifrices font partie de notre vie quotidienne, et pourtant peu d'entre nous en connaissent la composition. Leurs ingrédients peuvent en fait être classés par catégories. Certains composants de la formulation, comme les abrasifs, sont indispensables et assurent la fonction première d'un dentifrice, à savoir le nettoyage des dents. D'autres sont simplement nécessaires au confort du consommateur et permettent souvent de personnaliser un dentifrice par sa couleur, son goût, sa transparence, sa texture, etc … L'introduction d'agents spécifiques à certains problèmes de bouche, comme le tartre ou les dents sensibles, devient quant à elle quasiment systématique, ce qui est d'ailleurs le cas pour le fluor dans la lutte contre les caries. Les industriels poursuivent donc leurs recherches et innovent toujours plus, aussi bien dans la fonctionnalité du dentifrice que dans son apparence, jusqu'à le rendre ludique. En effet, aujourd'hui, l'utilisateur ne se satisfait pas des seules propriétés de base de tels produits de soins dentaires : il recherche un dentifrice adapté à ses problèmes buccaux, présentant éventuellement des caractéristiques particulières, telles qu'une action blanchissante, et dont l'aspect lui convient.

Parmi les produits que nous utilisons quotidiennement, le dentifrice occupe une place importante puisque nous en consommons normalement une à trois fois par jour. Cependant, sa composition ou son mode d'action ne sont pas réellement connus du grand public. Le consommateur peut ainsi se retrouver quelque peu désarmé lorsqu'il se trouve face à un rayon de produits d'hygiène dentaire et qu'il doit faire son choix. En effet, outre sa fonction basique, à savoir le nettoyage des dents par abrasion, le dentifrice peut présenter de nombreuses spécificités, chaque marque offrant une large gamme de soins dentaires correspondant aux différents problèmes bucco-dentaires : anti-tartre, pour dents sensibles, blanchissants, … Mais cette diversité n'a pas toujours existé.

Petit historique des dentifrices

Les premiers produits de nettoyage dentaire sont apparus entre 300 et 500 av. J.C [1, 2]. Les hommes utilisaient alors des matériaux abrasifs tels que des os, des coquilles d'œufs ou d'huîtres broyées. Puis des mélanges contenant des ingrédients tels que de la poudre de charbon, d'écorce et d'arômes se développèrent [3].

© 2006 Le MiDiFABs & Option MiDiFAB, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes. All rights reserved.

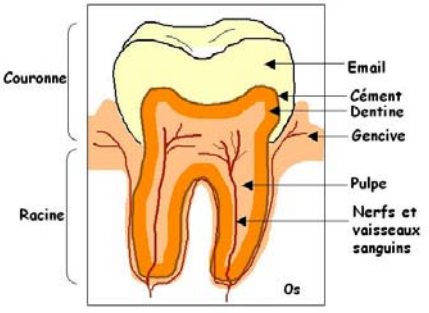


Figure 1 : Coupe schématique d'une dent (inspiré de [6])

L'ancêtre du dentifrice (du latin dentifricium, de sens : dent et fricare : frotter [4]) tel que nous le connaissons apparaît en fait au XIXème siècle au Royaume-Uni, sous forme de poudres, de pâtes ou d'eaux. Les poudres étaient constituées de matières abrasives telles que craie, pierre ponce ou charbon. Des éléments astringents et calmants étaient également ajoutés (thym, myrrhe, camphre et même parfois de l'opium !) ainsi que des huiles essentielles pour améliorer le goût. Les pâtes dentifrices contenaient les mêmes ingrédients, mais avec un liant en plus (miel ou glycérine par exemple). Les eaux dentifrices étaient constituées des mêmes autres ingrédients que les poudres mais dépourvues de toute substance abrasive. Leurs éléments astringents et antiseptiques facilitaient l'action de la brosse à dents [4]. Ces produits abrasifs endommageant les dents de leurs consommateurs, ils ont été modifiés au cours du temps, et de nouveaux éléments y ont été incorporés au fur et à mesure des découvertes scientifiques. La dernière évolution la plus significative fut l'introduction du fluor dans les dentifrices dans les années 1970, ce qui permit de diminuer considérablement les problèmes de carie dentaire [5].

Structure buccale et problèmes dentaires

Commençons par une rapide présentation de la structure buccale [5] : les dents, la muqueuse buccale (joues, langue, gencives) et la salive constituent les principaux éléments de la cavité buccale. La dent elle-même est divisée en deux parties. La partie la plus externe est la couronne qui est recouverte d'émail. L'émail est constitué d'une substance très dure qui est l'hydroxyapathite, forme de phosphate de calcium de formule $Ca_5[(PO_4)_3OH]$. Sous l'émail se trouve la dentine, moins dure que l'émail et contenant des cellules vivantes pour 20 % [6]. La salive, qui contient des enzymes, des bactéries, des substances antibactériennes, du phosphate et du calcium, permet de lubrifier et de protéger les gencives et l'émail.

Les problèmes dentaires courants [5, 7] sont schématisés sur la Figure 2. Ils proviennent essentiellement de la plaque dentaire, substance blanchâtre constituée de bactéries qui s'accumulent sur les dents et gencives et qui peut être éliminée par simple brossage. Lorsque celle-ci n'est pas enlevée, différentes maladies peuvent apparaître. Les bactéries de la plaque dentaire sécrètent en effet des composés dont des toxines qui vont provoquer une inflammation des gencives (gingivite). Si l'irritation se prolonge, la gencive recule, et la dentine de la racine est exposée (notamment les tubules

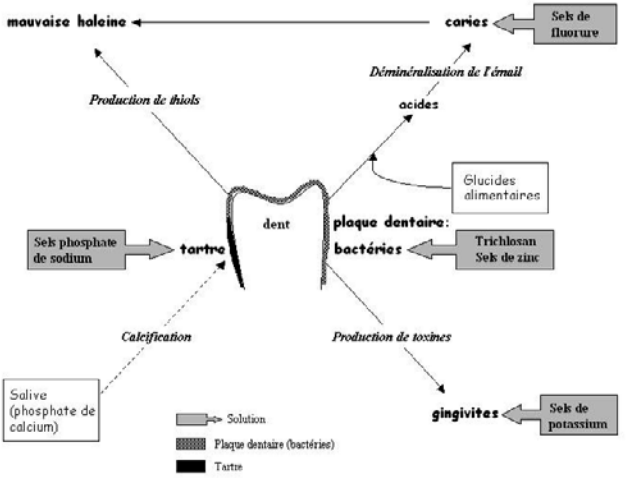


Figure 2 : Les principaux problèmes dentaires et leurs solutions.

à sa surface, petits canaux menant au centre de la dent où se trouvent les nerfs), ce qui provoque une sensibilité aux stimulis extérieurs.

Agissant sur les détritus restés coincés entre les dents, les bactéries acidogènes sont responsables de la production d'acides par fermentation des glucides alimentaires. Ces acides attaquent alors l'émail des dents et induisent la formation de caries qui sont des trous dans l'émail déminéralisé. Les dégâts provoqués sont irréversibles et conduisent à la destruction complète de la dent sans traitement. Bien que jouant un rôle protecteur, l'action de la salive ne suffit pas : il faut une bonne hygiène bucco-dentaire et utiliser un dentifrice fluoré. La présence de caries contribue également à la mauvaise haleine (halitose), de même que la production des thiols par les bactéries de la plaque dentaire. Ce sont les antibactériens présents dans les dentifrices qui permettent d'assainir la bouche.

Les dépôts de tartre, qui ne peuvent s'éliminer par simple brossage, proviennent quant à eux d'une calcification de la plaque à partir du phosphate de calcium de la salive. Enfin, les taches proviennent de divers colorants naturels présents dans l'alimentation (ex : café) ou le tabac et peuvent être éliminées avec un abrasif doux.

La composition d'un dentifrice

D'après la définition de Colgate [8], un dentifrice est *"une suspension de solides en grande quantité dans un milieu suffisamment visqueux pour assurer une bonne stabilité"*. Il y a trois buts à l'utilisation d'un dentifrice : le nettoyage des dents, le rafraîchissement de la bouche et l'apport d'agents thérapeutiques. Pour ce faire, il contient des éléments de base tels qu'un abrasif, par exemple, mais également des agents thérapeutiques améliorant l'action du dentifrice, comme le fluor, ou bien lui

Table 1 : Rôle des composants d'un dentifrice [5, 8, 9] (Pourcentages calculés d'après les différents exemples de formulation des références)

	Ingrédients	Rôle	wt %	Exemples
Composants de base	Abrasifs	Nettoient les dents par abrasion	15 à 50 %	silice amorphe: SiO_2 / silice hydratée carbonate de calcium précipité: $CaCO_3$ alumine: Al_2O_3
	Eau	Dissout et dissocie les différents ingrédients	20 à 30 %	
	Humidifiants	Limitent le dessèchement	10 à 30 %	sorbitol : $HOCH_2[CH(OH)]_4CH_2OH$ glycérol : $HOCH_2CH(OH)CH_2OH$
	Epaississants	Assurent les propriétés rhéologiques du produit et évitent la sédimentation de l'abrasif	0,5 à 1,5 %	organiques : gomme de xanthane, dérivés de cellulose, carraghénanes minéraux : gels de silices ou argiles
	Structurants	Structurent et solubilisent les parfums et tensioactifs	0 à 5 %	polyéthylèneglycol
	Stabilisants et ajustement du pH	Stabilisent le pH et l'amènent à la neutralité	1 %	monophosphate de sodium : NaH_2PO_4 citrate de zinc (tampon) phosphate trisodique : Na_3PO_4
	Conservateurs	Inhibent le développement de microorganismes dans le dentifrice	0,2 %	benzoate de sodium (C_6H_5COONa) méthyl et éthylparabènes (HOC_6H_4COOR, R=CH_3 ou CH_2CH_3)
Agents thérapeutiques	Anti-tartre	Empêchent le dépôt du tartre		pyrophosphate tétrasodique tétraphosphate de potassium
	Désensibilisants	Diminuent la sensibilité	< 5%	chlorure de strontium, nitrate de potassium
	Antiplaque dentaire	Anti-bactériens	0,3 à 2 %	sels de zinc (citrate de zinc) antibactériens organiques : trichlosan
	Anti-caries	Renforcent l'émail	0,2 à 0,9 %	sels de fluorures
Agents "marketings"	Tensioactifs	Forment de la mousse, dissolvent et dispersent les parfums insolubles dans l'eau	1 à 2 %	laurylsulfate de sodium (SLS ou SDS) : $CH_3(CH_2)_{11}SO_4Na$ alkylbenzènesulfonate de sodium : $CH_3(CH_2)_{11}CH_6H_4SO_3Na$ cocamidopropylbétaïne $C_{14}H_{29}ONH(CH_2)_3N(CH_3)_2CH_2COOH$
	Arômes		1 à 3 %	huiles de menthe
	Agents adoucissants	Améliorent le goût du dentifrice	0,05 à 0,5 %	saccharine (sel de sodium de o-sulfobenzimide)
	Agents adoucissants	Améliorent le goût du dentifrice	0,05 à 0,5 %	saccharine (sel de sodium de o-sulfobenzimide)
	Colorants			colorants alimentaires
	Agents opacifiants	Donnent la blancheur aux dentifrices opaques		dioxyde de titane TiO_2

conférant une action pour résoudre un problème dentaire précis. Enfin, il contient des agents visant au confort du consommateur : c'est ce que nous appelons ici les "agents marketing".

Les composants de base d'un dentifrice

Bien que chaque marque possède sa propre formulation, la plupart des dentifrices contiennent les mêmes ingrédients de base, responsables de la fonction première de nettoyage [5, 10, 11]. La Table 1 résume les fonctions de chaque ingrédient et en donne quelques exemples. L'élément essentiel d'un dentifrice est l'abrasif (jusqu'à 50% de la formulation), qui permet de débarrasser les dents des résidus alimentaires ainsi que d'enlever la plaque dentaire et les taches par frottement grâce à la brosse à dents. L'abrasif doit rester doux et ne pas attaquer l'émail tout en assurant de bonnes performances. Son efficacité dépend de trois facteurs : sa dureté ou degré d'abrasion, la dimension de ses particules (de 5 à 25 µm en moyenne) et sa concentration dans le dentifrice. Les plus classiques sont la silice (hydratée ou non), le carbonate de calcium et l'alumine.

Le degré d'abrasion peut être caractérisé selon différentes échelles. L'échelle MOHS [12] indique une dureté relative (de 1 = dureté la plus faible à 10 = dureté la plus forte) de la façon suivante : un minéral ayant une dureté de 4 raie tous les minéraux ayant une valeur MOHS inférieure et est rayé par tout minéral ayant une valeur supérieure. Dans notre cas, la dentine possède une dureté MOHS de 4 et l'émail une valeur de 5, ce qui implique que la dureté de l'abrasif doit être inférieure à 4. Il existe également d'autres échelles pour évaluer le degré d'abrasion des dentifrices et qui prennent en compte leur concentration en abrasif [13, 14].

Les abrasifs étant présents en quantité très importante (15 à 50 %), ils contribuent fortement à la viscosité du dentifrice. L'utilisation de l'eau comme seul liant ne pourrait éviter une sédimentation. En effet, les dentifrices sont soumis aux problèmes habituels des suspensions solide-liquide, à savoir la sédimentation par gravité des particules solides. L'homogénéité de la suspension peut être maintenue en limitant les mouvements des particules dispersées dans la phase continue [15]. Cela est obtenu en augmentant la viscosité du milieu dispersant. C'est pourquoi des humidifiants (20 à 30%) et des épaississants (0.5 à 1.5 % suffisent) sont introduits. Hygroscopiques, les humidifiants [16] permettent d'apporter une certaine onctuosité au produit, tout en limitant son dessèchement. Les plus utilisés sont le glycérol, le sorbitol et de manière plus atypique, le xylitol [6] (polyol naturel) qui a un pouvoir humidifiant élevé et qui lutte d'autre part contre les caries en action combinée avec le fluor [10, 17].

Les principaux épaississants utilisés sont des polysaccharides : la gomme de xanthane, biopolymère d'origine bactérienne produit par fermentation du sucre de maïs, ou celle de cellulose (ou SCMC : carboxyméthylcellulose de sodium, dérivée hydrosoluble de la cellulose) ou bien encore les carraghénanes (extraits d'algues rouges). Ils permettent d'augmenter la viscosité en gênant la mobilité de la phase aqueuse, provoquant ainsi son épaississement. Dans le cas du xanthane, les propriétés rhéologiques sont dues à la rigidité de ses macromolécules [18]. De plus, l'application d'une contrainte oriente les molécules de xanthane, ou plus généralement d'épaississants, et permet de diminuer (réversiblement) la viscosité, ce qui contribue aux propriétés rhéologiques du dentifrice.

Des structurants peuvent être ajoutés. Le plus courant est le polyéthylène glycol. Celui-ci a la propriété de former une organisation en collier de perles avec les micelles du SLS. Cet arrangement permet ainsi de relier entre elles les chaînes de PEG pour donner au dentifrice des propriétés rhéologiques convenables [19]. Epaississants, structurants, abrasifs, eau et humifiants contribuent tous à la viscosité et à la rhéologie du dentifrice. L'ajustement de leurs proportions respectives doit permettre d'obtenir un produit thixotrope et rhéofluidifiant. En effet le dentifrice ne doit couler que

lorsque l'on exerce une pression sur le tube, et retrouver son état initial après arrêt de la contrainte, lui permettant de ne pas couler au travers des poils de la brosse à dents [20].

Il est important de veiller à la compatibilité des composants, qui ne doivent pas interagir entre eux ou avec l'intérieur du tube dentifrice. C'est une des raisons pour lesquelles des agents stabilisants et ajustant le pH sont introduits dans la formulation, permettant également d'obtenir un produit sans danger pour une utilisation orale. Les produits employés sont le monophosphate de calcium, le phosphate trisodique ou citrate de zinc (pour un pH neutre), mais aussi la soude [5]. Enfin, les conservateurs empêchent le développement de microorganismes tels que des moisissures ou des bactéries. Les plus utilisés sont le benzoate de sodium et le méthyl- ou éthylparabène [21].

Les composants indispensables et conférant une spécificité au dentifrice : les agents thérapeutiques

Un dentifrice ne contient pas seulement les ingrédients de base cités ci-dessus, mais aussi des agents thérapeutiques permettant d'améliorer son efficacité [22]. Le fluor est un des ingrédients les plus importants du dentifrice, car il est très efficace dans la lutte contre les caries [23, 24]. L'hypothèse suivante est avancée à propos de son mode d'action : le fluorure et l'hydroxyapatite qui constitue l'émail interagissent pour former un composé hydroxyapatite fluoré (par remplacement d'une partie des ions hydroxyde par les ions fluorures ($Ca_5[(PO_4)_3OH]$ donne $Ca_5[(PO_4)_3F]$) qui est plus résistant aux attaques acides que l'émail lui-même. Dans le même temps, un mécanisme de reminéralisation (fixation de calcium et phosphate dans les trous de l'émail) est induit par le fluorure et permet donc une réparation des tout premiers signes de caries [5, 24].

La concentration de ce composé anti-caries dans les dentifrices varie de 1000 à 1500 ppm. Les composés fluorés majoritairement utilisés aujourd'hui sont le fluorure de sodium (NaF) et le monofluorophosphate de sodium (Na_3PO_3F). Des études cliniques ont démontré l'efficacité du fluor dans la lutte contre les caries [23]. Ainsi, la commercialisation de dentifrices fluorés dans les années 1970 a considérablement réduit le nombre de caries chez les enfants d'où l'utilisation aujourd'hui quotidienne de dentifrices fluorés, en dose contrôlée (voir encart 1) [5].

Encart 1 : Les dangers du fluor

- Malgré son action anticariogène reconnue aujourd'hui, le fluor reste dangereux en cas de surdosage. Un sous dosage serait par ailleurs totalement inefficace, d'où l'importance de contrôler la quantité de cette substance absorbée.
- De nombreuses sources de fluor différentes sont en effet présentes au quotidien, entraînant un risque de surdosage : eaux naturelles riches en fluor, sel de table (fluorisation autorisée en France depuis 1987 à la dose de 250 mg/kg de sel), dentifrices fluorés, apports supplémentaires prescrits par les praticiens sous forme de comprimés ou gouttes ainsi que bains de bouche, chewing-gums,… Cette consommation sous forme multiple peut conduire à un excès de fluor se révélant par une fluorose qui conduit à des colorations (jaunissement) et des détériorations de l'émail [25, 26].

Certains dentifrices luttent plus spécifiquement contre la plaque dentaire. Constituée de bactéries, la plaque dentaire doit être détruite ou sa formation empêchée. Deux principaux types d'agents anti-plaque dentaire existent [5] : les agents bactéricides avec ion métallique, les plus utilisés étant les sels de zinc (ex : citrate de zinc $C_{12}H_{10}O_{14}Zn_3$), et les agents anti-bactériens organiques, le plus répandu étant le trichlosan [27]. Ces différents agents peuvent parfois être utilisés simultanément pour une meilleure

Tableau 2 : Quelques exemples de dentifrices commerciaux

	Dentifrice	Colgate 2en1 dentifrice et solution dentaire Acticlean	Colgate Total plus Blancheur	Colgate oxygène pure Fraîcheur	Vademecum Homéophytol (laboratoires Vademecum)	Sensodyne soin complet (GlaxoSmithKline)
	Objectifs	nettoie les dents, rafraîchit l'haleine	nettoie les dents, rafraîchit l'haleine restaure la blan-cheur des dents	Libère de fines bulles d'oxygènes	compatible avec l'homéopathie (sans menthe) fluor	soulage les dents sensibles au chaud et au froid, anti-caries, soin fluor, renforce l'émail, protège les gencives
Agents de base	Eau	aqua	aqua	aqua	aqua	aqua
	Abrasifs	hydrated silica	hydrated silica, mica	hydrated silica	aluminium hydroxyde, silica	hydrated silica, silica
	Agents humidifiants	sorbitol, glycerin	sorbitol, glycerin	glycerin	sorbitol	sorbitol, glycerin, panthénol
	Epaississants	carrageenan	cellulose gum, carrageenan	carrageenan, cellulose gum	cellulose gum	cellulose gum
	Structurants	PEG-12	PVM/MA copolymer	propylene glycol, polyethylene	propylene glycol	
	Stabilisants et ajustement du pH		sodium hydroxyde	sodium hydroxyde		acide citrique
	Conservateurs				methylparaben, sodium benzoate	BHT
Agents « marketing	Tensioactifs	sodium lauryl sulfate, cocamidropopyl betaine	sodium lauryl sulfate	sodium lauryl sulfate	sodium lauryl sulfate	cocamidopropyl betaine
	Agents adoucissants	sodium saccharin	sodium saccharin	sodium saccharin	sodium saccharin	sodium saccharin
	Agents opacifiants		CI 77891 (TiO_2)		CI 77891	CI 77891
	Colorants	CI 42090	CI 42090	CI 42090, CI 74160 (bleus)		
	Arômes	limonene, eugenol, cinnamal	limonene, aroma	limonene, aroma	aroma	aroma
Agents thérapeutiques	Anti-tartre	tetrasodium pyrophosphate			sodium phosphate	trisodium phosphate
	Désensibilisant					potassium chloride
	Anti-plaque dentaire		trichlosan (0.3%)			zinc citrate
	Anti-caries	sodium fluoride	sodium fluoride (1450 ppm)	sodium monofluorophosphate (1000 ppm)	sodium monofluorophosphate (1000 ppm)	sodium fluoride (1400 ppm)
Les "plus" du dentifrice				calcium peroxide, sodium bicarbonate	extraits de plantes, oligo-éléments copper gluconate	Tocophérylacétate (vitamine E acétate) : antioxydant

efficacité. Contenant des sels de phosphate tels que le pyrophosphate de sodium, les dentifrices anti-tartre permettent de réduire la formation de tartre, mais ne peuvent en aucun cas l'enlever [28].

En ce qui concerne le problème des dents et gencives sensibles, notamment la douleur ressentie en présence de froid, de chaud, d'acide, de sucré ou lors du brossage, des dentifrices adaptés (par exemple Sensodyne®) permettent de bloquer l'influx nerveux responsable de la douleur au niveau des synapses ou d'obturer les tubules de la dentine, empêchant ainsi l'excitation des nerfs [28], [29]. Les agents actifs sont dans ce cas le chlorure de strontium ($SrCl_2$) et le nitrate de potassium (KNO_3) [30], mais aussi le fluoride d'étain (SnF_2). Ces agents actifs sont souvent associés à un agent antibactérien (citrate de zinc pour Sensodyne®) afin de retrouver des gencives saines. Les résultats d'une utilisation quotidienne d'un tel produit ne sont ressentis qu'au bout de quatre à six semaines.

Les "ingrédients marketing"

Présents en faible quantité, ces composants contribuent au confort du consommateur [5]. Les tensioactifs permettent la formation de la mousse lors du brossage, associée par l'utilisateur à l'efficacité du produit. C'est principalement pour cette raison qu'ils sont introduits dans la formulation mais ils participent également au nettoyage des dents et permettent de solubiliser des composants hydrophobes, tels que les parfums, en les emprisonnant au cœur de leurs micelles [21]. Les arômes et parfums sont indispensables pour améliorer le goût du dentifrice et éventuellement masquer celui d'autres ingrédients, comme le SDS, d'où un parfum habituellement fort. Mis à part les produits spéciaux tels que ceux destinés aux enfants, les goûts des dentifrices sont pour 80% d'entre eux à base de menthe, ce qui garantit par ailleurs un effet "haleine fraîche". La saccharine permet quant à elle d'adoucir le goût du dentifrice. D'autres ingrédients mineurs tels que les colorants donnent leurs caractéristiques au dentifrice. La Table 2 regroupe les ingrédients des dentifrices commerciaux cités en explicitant le rôle de chaque composant.

Quelques innovations

Aujourd'hui, avoir des dents blanches est une marque d'élégance et de bonne hygiène de vie. Pourtant, outre les colorations externes dues aux aliments tels que le vin, le café, le thé, certains fruits ou le tabac, le jaunissement des dents est naturel. La coloration naturelle de la dent s'étend du jaune au gris et dépend notamment de l'épaisseur de l'émail qui peut laisser transparaître la couleur jaune de la dentine. D'autres facteurs entrent en compte, tels que certaines affections dentaires comme la fluorose. Cependant, quasiment seules les taches d'origine extrinsèque pourront être éliminées.

Les propriétés oxydantes du peroxyde d'hydrogène peuvent être utilisées pour pénétrer dans la structure de l'émail et oxyder les dépôts de couleur [31]. L'une des méthodes utilisées (chez un praticien uniquement) est d'appliquer pendant un temps court une forte concentration en peroxyde de carbamide ($CH_6N_2O_3$, jusqu'à 35%) par exemple qui se détruit en peroxyde d'hydrogène dans la bouche. Cependant cette méthode peut conduire à des brûlures chimiques et à une sensibilité dentaire (atteinte de la dentine). D'autres techniques plus douces peuvent être utilisées, telle que l'utilisation d'une "gouttière" avec une basse concentration (3%) en agent oxydant, ou encore l'utilisation de "patchs" contenant également du peroxyde d'hydrogène (par exemple White Strips Pro® de Crest™ ou Colgate Simply White®).

Les dentifrices dits blanchissants (par exemple Colgate Total® à base de silice hydratée, Colgate Herbal White® à base de carbonate de calcium et silice…) ne permettent pas de réellement

blanchir les dents, mais seulement d'éliminer les taches à leur surface. L'action de ces produits, mise en doute par certains praticiens, est due uniquement à la présence d'abrasifs (silice, alumine, carbonate de calcium mais aussi perlite qui est un minéral d'origine volcanique dans Système Blancheur Signal®) qui peuvent endommager les tissus mous lors d'une trop grande utilisation [28, 31].

Depuis quelques années, les dentifrices transparents ont fait leur apparition. Leur formulation est assez complexe, puisqu'elle est basée sur le fait que la phase dispersée, ici principalement les abrasifs, a le même indice de réfraction que la matrice (composée essentiellement d'eau et d'humidifiants) [13]. Cependant ceci est difficile à obtenir car l'indice de réfraction de l'eau (n = 1.332) est plus bas que celui des silices (n = 1.438 à 1.451). Le pourcentage en eau devra donc être diminué au profit de celui en humidifiants, d'indice de réfraction plus proche de celui des silices (glycérol n = 1.472, sorbitol n = 1.456). Dans le brevet déposé par Kostinko, J., Fultz, W., MCGill, P. [13], le cahier des charges à remplir par les silices utilisées est le suivant : la silice doit être suffisamment abrasive, avoir un indice de réfraction assez bas entre 1.439 et 1.450 mais également un bon pouvoir de transmission de la lumière (plus de 60 %). Toutes ces propriétés dépendent de la structure et des paramètres géométriques de la silice utilisée, qui devra donc être soigneusement choisie.

Fabrication industrielle

Selon les sources, les procédés de fabrication diffèrent. Dans tous les cas, il s'agit essentiellement d'une homogénéisation par agitation mécanique suivie d'une désaération [17]. Dans le procédé décrit dans la référence [8], sont mélangés dans un premier temps agents épaississants, humidifiants, eau et sels solubles (agents thérapeutiques, adoucissants, stabilisants) pour former un gel. Ensuite les abrasifs sont introduits sous vide dans un mélangeur. Suit une désaération partielle. Enfin les arômes et tensioactifs sont ajoutés. L'étape finale est une désaération. La pâte obtenue est filtrée pour être conditionnée. Il s'agit cependant ici d'une description sommaire, chaque industriel ayant son propre procédé de fabrication à adapter selon les composants, les problèmes de solubilité et de mise en suspension (conservateurs, colorants, opacifiants, structurants…).

Conclusion

Les nombreux composants des dentifrices ne se regroupent finalement qu'en quelques catégories, dont certaines sont indispensables (abrasifs, agents thérapeutiques), tandis que d'autres sont surtout présentes pour des questions purement marketing. Aujourd'hui, des innovations apparaissent sur le marché tels que les patchs blanchissants à utiliser soi-même ou les pâtes à dentifrices dégageant de l'oxygène *"comme un souffle d'air frais"*, mais les différences se jouent surtout sur des arguments de vente, telles que l'apparence, l'odeur, la couleur (développement des dentifrices transparents,..), le packaging. Un marché important aujourd'hui est celui des dentifrices pour enfants, qui doivent être formulés de façon à ne pas rebuter les plus petits, tout en étant adaptés à leur structure buccale (dose de fluor, goût et odeur sucrés,...). Quelles seront les prochaines innovations qui séduiront le consommateur ?

Remerciements : Nous remercions Monsieur André Crutzen et Madame Danielle Bastin de Colgate Palmolive pour leur aide dans ce projet. Nous tenons également à remercier Monsieur Philippe Méléard pour son aide précieuse et ses conseils dans ce projet.

Références

[1] http://www.parentingtoddlers.com/toothpaste-history.html (consulté en novembre 2005)
[2] http://en.wikipedia.org/wiki/Dentifrice (consulté en novembre 2005)
[3] http://www.sadanet.co.za/dhw/history/toothpaste.html (consulté en novembre 2005)
[4] http://www.bium.univ-paris5.fr/aspad/dentifrice.htm (consulté en novembre 2005)
[5] Louis Ho Tan Tai (1999) in *Détergents et produits de soins corporels* (Dunod, ed.), pp.277-292, Paris
[6] http://en.wikipedia.org/wiki/Dentin
[7] http://www.colgate.ch/fr/oralcare/common_problems/ (consulté en novembre 2005)
[8] D. Bastin, Senior Research Scientist, Colgate, Présentation "Oral Care Hygiene Toothpaste Formulation"
[9] Yamane, O., Correa, F., Morisita, R. (2000) brevet Colgate-Palmolive WO 0069401
[10] http://www.saveyoursmile.com (consulté en novembre 2005)
[11] http://www.toothpasteworld.com (consulté en novembre 2005)
[12] http://en.wikipedia.org/wiki/Mohs_scale_of_mineral_hardness
[13] Kostinko, J., Fultz, W., MCGill, P. (2004), brevet WO 2004/043419 A1
[14] Hooper, S., West, N.X., Pickles, M.J., Joiner, A., Newcombe, R.G. and Addy, M. (2003), *Journal of Clinical Periodontology*, 30, 802-808
[15] Cabane, B. (2003) Formulation des dispersions, *Techniques de l'ingénieur, Traité génie des procédés* J 2 185, 2
[16] http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2001/anderson/humectants.htm#1
[17] Goupil, J.J. (1985) brevet Goupil, EP 0138705B1
[18] Simon, J.-L. (2001) Gomme de xanthane : agent viscosant et stabilisant, *Techniques de l'ingénieur, Traité agroalimentaire*, F 4 300, 4-5
[19] Jönsson, B., Lindman, B., Holmberg, K. and Kronberg, B. (1998) in *Surfactants and polymers in aqueous solution* (John Wiley & Sons), 210-213, Chichester
[20] J. Jeftic, Professeur à l'ENSC Rennes, cours "Initiation à la rhéologie"
[21] Schneller, R. and Romanowski, P. (1999) in *Beginning Cosmetic Chemistry* (Allured Publishing Corporation), p42, 87, 100, Carol Stream
[22] http://www.bupa.co.uk/health_information/html/ (consulté en novembre 2005)
[23] Topping, G., Assaf, A. (2005) *Evid Based Dent*. 6, 32
[24] http://en.wikipedia.org/wiki/fluorapathite
[25] Browne, D., Whelton, H. and O'Mullane, D. (2005) *Journal of Dentistry* 33, 177-186
[26] http://www.adf.asso.fr (consulté en novembre 2005)
[27] Brading, M.G., Cromwell, V.J., Jones, N.M., Baldeck, J.D., Marquis, R.E. (2003) *International Dental Journal* 53, Suppl. 1, 363-370
[28] Thibault, C. *L'explorateur* 9, N°1
[29] http://www.thejcdp.com/issue022/walter/06walter.htm (consulté en novembre 2005)
[30] Schiff, T., Dos Santos, M., Laffi, S., Yoshioka, M., Baines, E., Brasil, KD., McCool, JJ., De Vizio, W. (1998) *J Clin Dent*. 9, 22-5
[31] Than, C. (2003) *Québec Pharmacie* 50, N°10