

"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, émoullissants, 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.

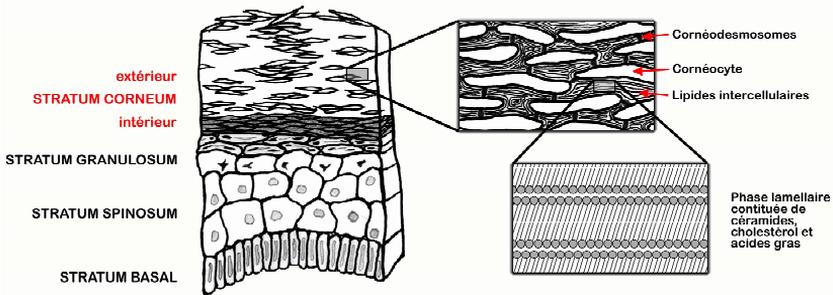


Figure 1 : Représentation schématique de l'épiderme (à gauche), inspirée de [5] et du *stratum corneum* (à droite).

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 m²), 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

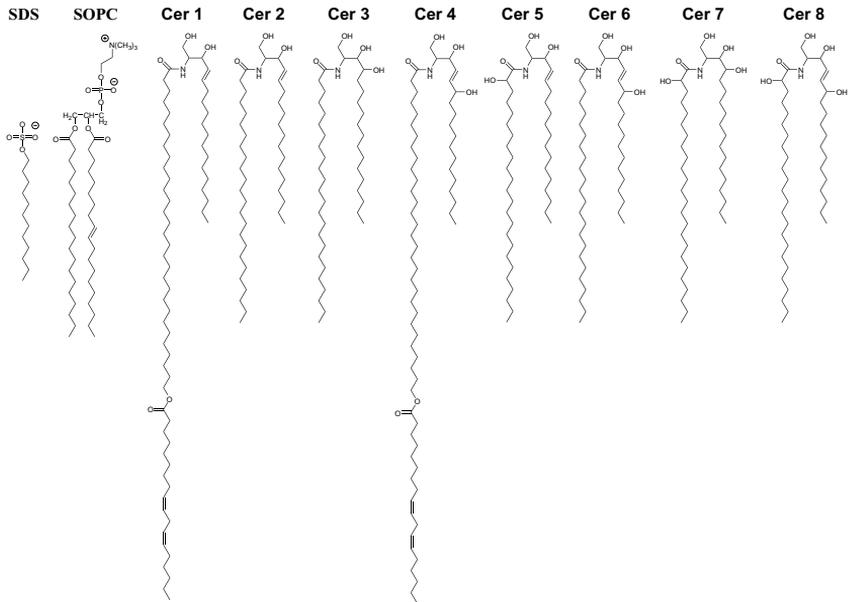


Figure 2 : Structures chimiques de différents amphiphiles. Le SDS ou sodium dodécyl sulfate, aussi connu sous le nom de SLS, est un tensioactif anionique. Le SOPC ou stéaroyloléoylphosphatidylcholine est un représentant typique des phospholipides naturels. Les céramides (Cer 1 à 8) sont des lipides atypiques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

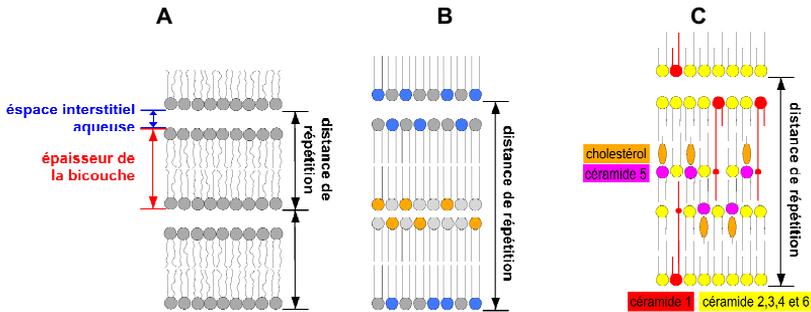


Figure 3 : Représentation schématique de différents arrangements lipidiques lamellaires et la distance de répétition correspondante. A) Phase lamellaire de phospholipides : Les bicouches sont centrosymétriques et la distance de répétition, d'environ 60 Å, inclut l'épaisseur d'une bicouche et d'une couche 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 - 0.3 μm . 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 ($\Pi_{\text{intérieur}} \gg \Pi_{\text{extérieur}}$). 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.: ichthyoses) ou un autre problème sous-jacent de santé (Ex.: diabète, hypothyroïdisme, atopie dermatitis). Cette pathologie est un désordre hyperprolifératif 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 à 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.

accentuée 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 composition 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 émoullients 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 émoullissants, (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 émoullissantes. 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 émoullissants [52]. D'autres encore utilisent le mot émoullissant de la même façon que moisturizer [53,54]. Ceci est lié à la nature de ces classements pas très chimiques, et le terme émoullissant 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, multiphasées, 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 / triglycérade caprique
	Lanoline*
Emollients	Glycérophospholipides (lécithine) et lipides de la peau (céramides)
	Glycol stéarate
	Glyceryl stéarate
	Lanoline*
	Stérol de soja
	Mono-, di- et triglycérades 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 émoullients 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 : cetylstearylalcoool, cethet-20, huile minérale, petrolatum, acide citrique anhydrique, citrate de sodium, H₂O 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 moisturizer 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 amphiphiles (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 a 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 la *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 émoullissantes 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 réapprovisionnement 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 protéases "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 méthyl-dibromoglutaronitrile 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 la 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 son 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 cornéocytes 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 vieilles 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 tretinoïne (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 dermatologues, 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 lamellae 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 corneocyte 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 structures in the permeability 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., Nijssse, 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-impaird 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 chymotryptic 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 independence 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 Dermatol.* 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 Corneum 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 corneum 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 performance *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 efficacy of a moisturizer (locobase) among cleaners and lichen 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., Lazzarini, 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 critical review of skin effects *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 5, Suppl 1, 46-47.
- [80] Datner, 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] Mammine, 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 unusual 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] Gilchrist, 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.