



HAL
open science

Prise en charge cosmétique des hyperpigmentations cutanées

Julie De La Fuente

► **To cite this version:**

Julie De La Fuente. Prise en charge cosmétique des hyperpigmentations cutanées. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01565864

HAL Id: dumas-01565864

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01565864>

Submitted on 20 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE

ANNEE 2016 - 2017

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESENTEE PAR

Julie de la Fuente

SUJET : Prise en charge cosmétique des hyperpigmentations cutanée.

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 14 Juin 2017

JURY :

Mme Malzert-Fréon

PRESIDENT DU JURY

Mme Voisin-Chiret

EXAMINATEUR

Mlle Coquelin Camille

EXAMINATEUR

Remerciements

A Mme Aurélie Malzert-Fréon,

Responsable du Département de Pharmacie galénique de la faculté des sciences

pharmaceutiques de l'UFR Santé de l'Université de Caen Normandie

Responsable de la Plateforme Screening & Drugabilité du CERMN

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

A Mme Anne-Sophie Voisin-Chiret,

Responsable de l'équipe cancérologie du CERMN

Professeur à l'université de Caen

Qui me fait l'honneur de juger ce travail.

A Mlle Coquelin Camille,

Pharmacien d'officine et amie

Qui me fait l'honneur de juger ce travail.

A ma famille,

Qui m'a permis de faire mes études dans les meilleures conditions possible

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

A mes amis,

Avec lesquels j'ai passé de formidables études et bien plus encore.

A mes collègues de la pharmacie du XXIème siècle (Mme Morel, Marie-Charlotte, Christine, Olivia, Gypsie, Marie),

Que je remercie de tout ce qu'elles ont pu m'apprendre et de ce qu'elles m'apprennent encore aujourd'hui.

Aux commerciaux de certains laboratoires qui auront pris du temps pour m'aider dans mes recherches.

Sommaire

REMERCIEMENTS.....	2
SOMMAIRE	5
INTRODUCTION.....	10
1. LA PEAU	11
1.1. L'ANATOMIE DE LA PEAU	12
1.1.1. L'épiderme	12
1.1.2. La jonction dermo-épidermique.....	19
1.1.3. Le derme	19
1.1.4. L'hypoderme	26
1.2. LES FONCTIONS ET PROPRIETES DE LA PEAU	27
1.2.1. Fonction de barrière protectrice contre les agressions extérieures.....	27
1.2.2. Fonctions d'échange avec le milieu extérieur.....	28
1.2.3. Fonction sensorielle et métabolique.....	29
1.2.4. Fonction de cicatrisation.....	30
1.3. LES DIFFERENTS TYPES DE PEAU.....	30
1.3.1. La peau normale	30
1.3.2. La peau sèche.....	30
1.3.3. La peau mixte	31
1.3.4. La peau grasse	31
1.3.5. La peau sensible	31
2. LA PIGMENTATION DE LA PEAU.....	32
2.1. PHYSIOLOGIE DE LA PIGMENTATION	32
2.1.1. Rôle de la mélanine	32
2.1.2. Mélanogénèse.....	33

DIFFERENTS PHOTOTYPES.....	38
2.2. FACTEURS INFLUENÇANT LA MELANOGENESE.....	41
2.2.1. <i>Les Ultra-Violets</i>	41
2.2.2. <i>Facteurs génétiques et mélanogénèse</i>	44
2.2.3. <i>Le vieillissement cutané</i>	44
3. LES HYPERPIGMENTATIONS	52
3.1. LES DIFFERENTS TYPES DE TACHES PIGMENTAIRES	54
3.1.1. <i>Le lentigo</i>	54
3.1.2. <i>Les éphélides ou « taches de rousseurs »</i>	56
3.1.3. <i>Taches café-au-lait</i>	56
3.1.4. <i>Hyperpigmentation cicatricielle</i>	60
3.1.5. <i>La dermatite en breloque</i>	61
3.2. DIFFERENTS ACTIFS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER LA PIGMENTATION	61
3.2.1. <i>Les dermocorticoïdes</i>	62
3.2.2. <i>Les rétinoïdes</i>	64
3.2.3. <i>Les agents dépigmentants agissant sur la mélanogénèse</i>	67
3.2.4. <i>Les agents dépigmentants agissant l'oxydation</i>	78
3.2.5. <i>Les agents dépigmentants favorisant la desquamation</i>	81
3.3. APPROCHES ENVISAGEABLES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERPIGMENTATION	83
3.3.1. <i>Approches médicamenteuses : c'est-à-dire ?</i>	83
3.3.2. <i>Approches cosmétiques</i>	84
4. GENERALITES SUR LES PRODUITS COSMETIQUES	85
4.1. DEFINITION	85
4.2. CADRE REGLEMENTAIRE DU PRODUIT COSMETIQUE	86
4.2.1. <i>Obligations pour la mise sur le marché d'un produit cosmétique en France</i>	86
4.3. NOTION D'ALLEGATION.....	91
4.4. CONTROLE DES PRODUITS COSMETIQUES	92

4.5.	LES DIFFERENTES FORMES GALENIQUES RETROUVEES EN COSMETOLOGIE	93
4.5.1.	<i>La lotion</i>	93
4.5.2.	<i>Le sérum</i>	93
4.5.3.	<i>Le fluide</i>	94
4.5.4.	<i>La crème</i>	94
4.5.5.	<i>Le baume</i>	95
5.	APPROCHES DE LUTTE CONTRE LES TACHES PIGMENTAIRES	96
5.1.	PREVENTION DES TACHES PIGMENTAIRES	96
5.1.1.	<i>Les produits de protection solaire</i>	97
6.	PRODUITS COSMETIQUES DE LUTTE CONTRE LES TACHES D'HYPERPIGMENTATION	
	108	
7.	CONCLUSION	120
	BIBLIOGRAPHIE	121
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	134
	TABLE DES TABLEAUX.....	136

Liste des abréviations

ACTH : *Adreno Cortico Tropic Hormone* ou hormone corticotrope

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé

AHA : Alpha hydroxy acides

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine Mono Phosphate cyclique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et autres produits de santé

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CDD : cellule dendritique dermique

CE : Commission Européenne

CMR : Carcinogènes, Mutagènes ou toxiques pour la Reproduction

CSP : Code de santé publique

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation, et de la Répression des Fraudes

DIP : Dossier d'information sur le produit cosmétique

DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine

IgE : Immunoglobuline de type E

JDE : Jonction dermo-épidermique

LHA : Acide salicylique

MASI : *Melasma Area and Severity Index*

MC1R : MelanoCortin 1 Receptor ou Récepteur de la mélanocortine de type 1

MEC : Matrice extracellulaire

MSH : *Melanocyte Stimulating Hormone* ou hormone mélanotrope

NMF : *Natural Moisturizing Factor* ou Facteur naturel d'hydratation

PAR-2 : *Protease-Activated Receptor 2*

PGE2 : Prostaglandine E2

POMC : *ProOpioMélanoCortine*

SIRET : Système d'Identification de Répertoire des Etablissements

SPF : *Sun protection factor*

TCAL : Tache café au lait

TNF-alpha : *Tumor Necrosis Factor* ou facteur de nécrose tumorale

TRP : Tyrosinase-related protein

UE : Union Européenne

UEM : unité épidermique de mélanisation

USF-1 : upstream transcription factor 1

UV : Ultraviolet

Introduction

L'histoire des cosmétiques repose avant tout sur le regard que nous portons sur nous-même et sur les autres. De la Préhistoire au XXI^{ème} siècle, ce regard a changé dictant des modes et édictant des règles qui tour à tour paraissent démodées ou bien au contraire le comble de la modernité.

Après la seconde guerre mondiale, on déclare la guerre aux bourrelets, aux chairs affaissées, aux rides, etc... Chaque marque y va de sa spécificité. Utilisation d'huiles essentielles, de plantes entières, d'actifs chimiques : les cosmétiques se segmentent.

Pour qu'une marque fasse parler d'elle, il faut créer un univers. Tout s'accélère, on nous parle d'acides de fruits, de collagène, d'élastine, de liposomes, d'acide hyaluronique ; les termes sont de plus en plus techniques : la cosmétologie est alors devenue une science.

Auparavant, les femmes recherchaient avant tout à éviter le soleil afin de conserver leur teint de porcelaine. Cela était un signe de richesse en contradiction avec les femmes qui devaient travailler, souvent en extérieur et qui de ce fait, avaient un teint hâlé. Cette peau hâlée qui a fait le désespoir de plus d'une par le passé est désormais le canon à atteindre. Les premiers produits solaires voient alors le jour¹.

L'objectif de cette thèse d'exercice est de faire un état des lieux non exhaustif des cosmétiques anti-taches présent sur le marché de la pharmacie en 2017.

Dans une première partie sera présentée les généralités concernant la peau puis le processus de pigmentation cutané. Ensuite seront expliqués les hyperpigmentations cutanées pour finalement détailler les diverses manières existantes de les combattre.

1 - COUTEAU Céline, COIFFARD Laurence. (Page consultée le 5 février 2017). Regard sur les cosmétiques, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/histoire-des-cosmetiques/>

1. La peau

La peau est un organe complexe constitué de trois couches superposées : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. C'est l'organe du corps le plus étendu (1,5 à 2 m² en moyenne pour un adulte) et le plus lourd. Elle constitue le revêtement du corps et par ce biais, a un rôle principal de protection contre l'extérieur. Cet organe a également un rôle sensoriel (on parle d'organe du toucher), de thermorégulation, d'échanges et a un rôle dans certaines fonctions métaboliques. Chaque strate a ses spécificités et ses fonctions qui lui sont propres.

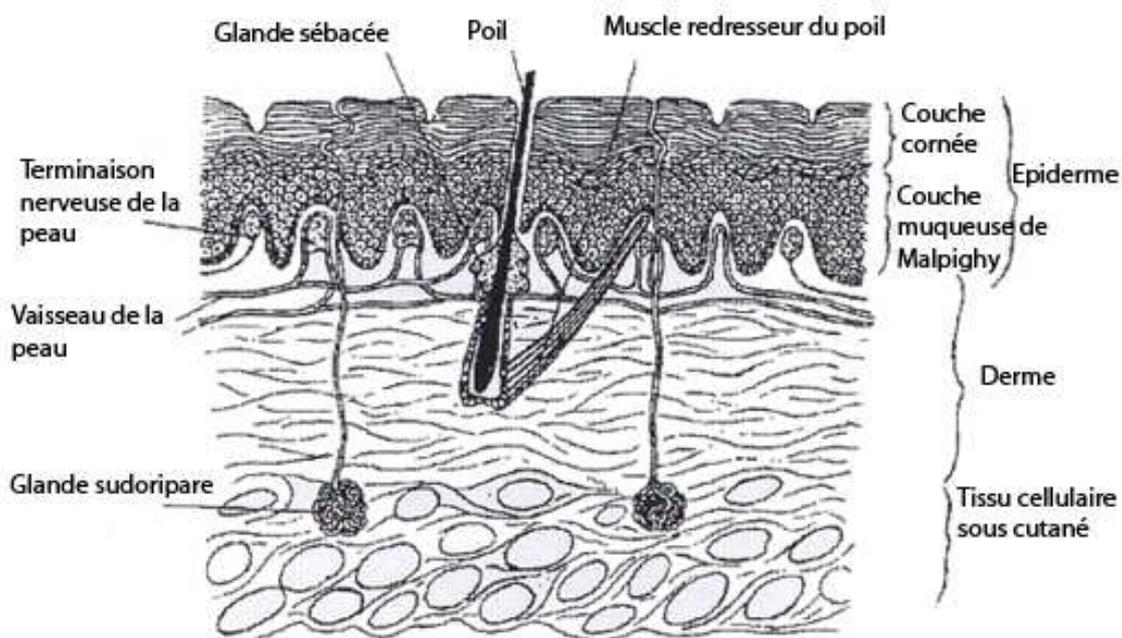


Figure 1 : Structure de la peau.²

2 - HOPITAL UNIVERSITAIRE DE GENEVE. (Page consultée le 13 octobre 2015). Site de l'hôpital universitaire de Genève, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.hug-ge.ch/procedures-de-soins/principes-generaux-pour-les-soins-de-plaies>

1.1. L'anatomie de la peau

1.1.1. L'épiderme

L'épiderme correspond à la couche la plus externe de la peau. Constitué d'un épithélium stratifié, pavimenteux et kératinisé, il fait office de revêtement du corps. Il est à noter que l'épiderme n'est pas vascularisé.

On y retrouve 4 types cellulaires : les kératinocytes (majoritairement), les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

a. Les kératinocytes

Ce sont les cellules les plus nombreuses (80% de la composition de l'épiderme). Elles sont organisées en quatre ou cinq couches superposées, ce qui confère son caractère stratifié à l'épiderme. On distingue :

- La couche basale ou germinative (la plus profonde)
- La couche épineuse ou *stratum spinosum*
- La couche granuleuse ou *stratum granulosum*
- La couche cornée ou *stratum corneum* (la plus superficielle)

La couche basale ou couche germinative correspond à la Couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est formée par une seule couche de cellules hautes, cylindriques disposées en palissade. On y trouve différents types de cellule telle que les cellules de Merkel, les mélanocytes et les kératinocytes.

C'est dans cette couche que les kératinocytes se divisent avant de migrer dans les couches supérieures de l'épiderme. La couche basale germinative joue donc un rôle fondamental dans la régénération épidermique.

Au-dessus de la couche basale se trouve la couche épineuse aussi appelée « couche à épine ». Cette couche contient des cellules polyédriques reliées les unes aux autres par des desmosomes de nature protéique qui les font apparaître hérissées d'épines sur une coupe histologique (d'où le nom de couche épineuse).

La couche granuleuse ou stratum granulosum est constituée de trois couches de cellules aplaties. C'est à ce niveau qu'il y a formation de grains de kératohyaline et apparition des corps d'Odland qui contribuent à la formation du ciment intercellulaire.

Dans la couche granuleuse, on trouve encore des cellules vivantes nucléées (avec un noyau). Ces cellules vont subir simultanément une migration verticale et une différenciation. En effet, au fur et à mesure de la kératinisation, ces cellules s'aplatissent et perdent leur noyau pour se transformer en cornéocytes et finir par constituer une couche de cellules « mortes » anucléées (sans noyau), le stratum corneum³.

La couche cornée ou stratum corneum est la dernière couche de l'épiderme, la plus superficielle. L'épaisseur du *stratum corneum* est maintenue par un équilibre entre kératinisation et desquamation. En effet, les cornéocytes finissent par s'éliminer environ toutes les trois semaines : c'est ce que l'on appelle le « turn-over » épidermique.

3 - FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE. (Page consultée le 13 octobre 2015).
Chapitre 5 – La peau et les phanères, [en ligne].
Adresse URL : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>

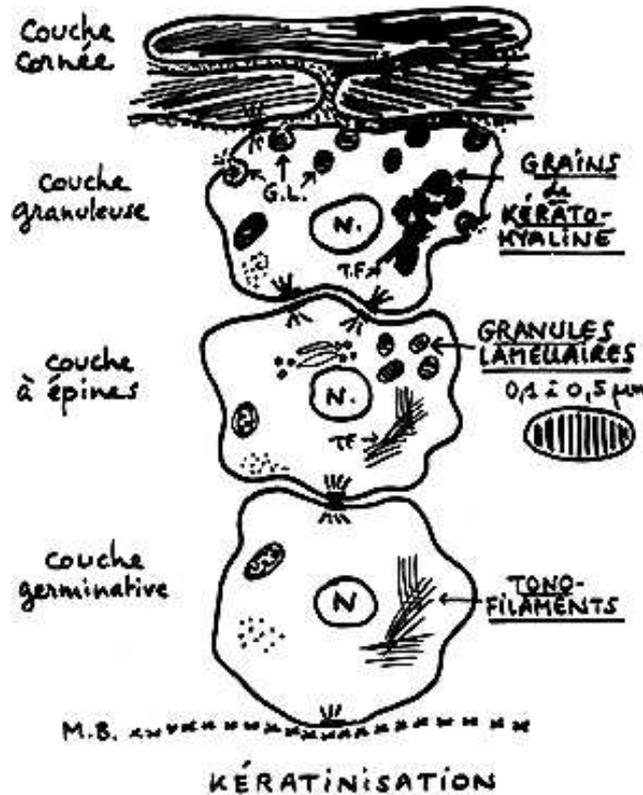


Figure 2 : Kératinisation de l'épiderme.⁴

La kératine, substance hydrofuge contenue dans les cornéocytes et le ciment intercellulaire, confèrent au stratum corneum son rôle de protection de la peau par un « effet barrière ».

Le ciment intercellulaire est composé de lipides tels que des acides gras polyinsaturés (25%), du cholestérol (25%) et des céramides (40%). On y trouve également des *cornéodesmosomes* remplaçant les desmosomes des précédentes couches. Il permet à la peau de retenir l'eau afin de conserver au maximum son hydratation.

En outre, à la surface du *stratum corneum* se trouve un film hydrolipidique, qui correspond à une émulsion H/L (c'est à dire de type « eau dans huile ») constitué de sueur pour la phase

4 - FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE. (Page consultée le 13 octobre 2015).
Chapitre 5 – La peau et les phanères, [en ligne].

Adresse URL : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau&IMG39.html>

hydrophile et de sébum pour la phase hydrophobe. Ce film participe au maintien du pH cutané acide, au maintien de l'hydratation et à l'aspect esthétique de couche cornée et participe à l'établissement de la barrière cutanée, en assurant ainsi la défense.

On trouve également le NMF (Natural Moisturizing Factor) qui est un complexe présent dans les cellules de la couche cornée et qui a un fort pouvoir de rétention d'eau. Il joue ainsi un rôle important dans le maintien de l'hydratation de l'épiderme.

Enfin, il y a les *aquaporines*, qui sont une classe de protéines membranaires qui forment des « pores » perméables aux molécules d'eau dans les membranes biologiques. Les aquaporines sont responsable de la plus ou moins grande perméabilité des membranes cellulaires biologiques à l'eau. Elles permettent aux cellules d'absorber, conserver ou excréter l'eau et jouent un rôle majeur dans le contrôle de l'hydratation cutanée. Elles permettent à l'eau d'entrer et/ou sortir d'une cellule, sans laisser passer d'autres molécules (toxiques à maintenir à l'extérieur des cellules, ou au contraire essentielles aux cellules et à maintenir dans celles-ci).

b. Les mélanocytes

Les mélanocytes constituent le deuxième grand type de cellules de l'épiderme. Situés principalement dans la couche basale de l'épiderme, ils ont un aspect étoilé.

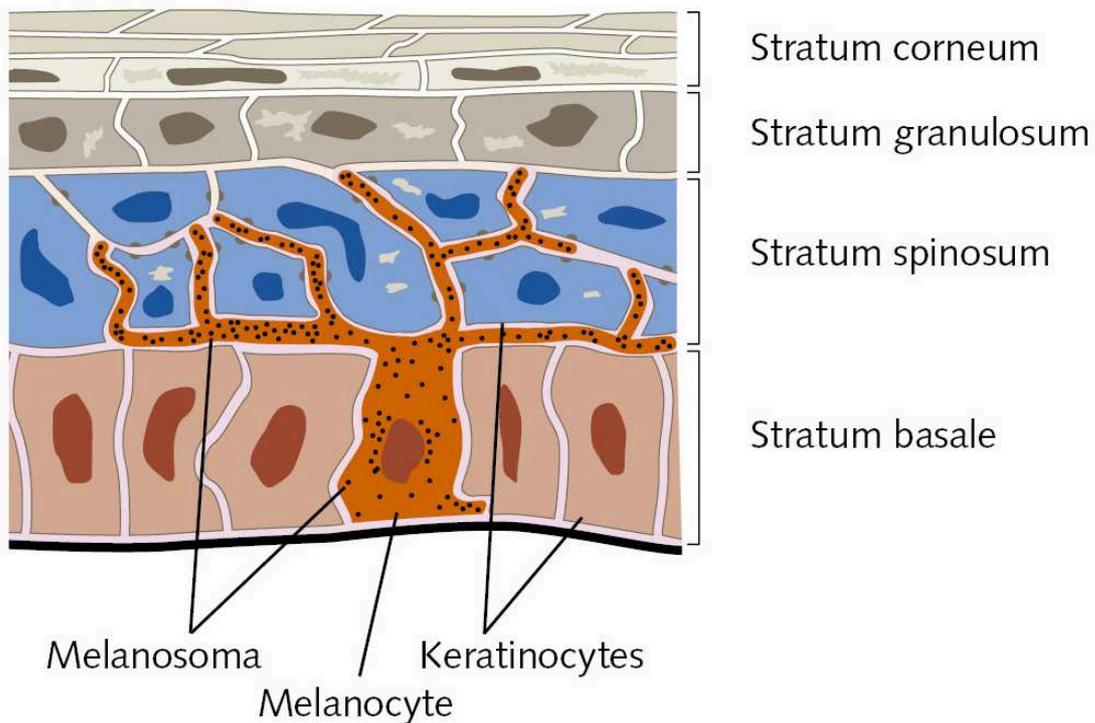


Figure 3 : Les mélanocytes.⁵

Le rôle principal des mélanocytes est la production et le transfert de mélanine vers les kératinocytes : c'est la **mélanogénèse**. Pour cela, les mélanocytes possèdent un organe intracellulaire spécifique : le **mélanosome**. Les mélanosomes font partie de la famille des lysosomes sécrétoires.

Ils possèdent plusieurs stades de maturation :

- Le « prémélanosome » ou mélanosome de stade 1 (sphérique)
- Le mélanosome de stade 2 (ovalaire)
- Le mélanosome de stade 3 avec des dépôts matriciels de mélanine
- Le mélanosome « mature » ou de stade 4 à matrice uniformément opaque.

5 - PROMOCELL. (Page consultée le 13 octobre 2015). Mélanocytes, [en ligne].
 Adresse URL : <http://www.promocell.com/products/human-primary-cells/melanocytes>

Les mélanocytes possèdent des expansions cytoplasmiques appelées « dendrites mélanocytaire » qui leur permettent de rentrer en contact avec les kératinocytes. Chaque mélanocyte est en relation avec environ 36 kératinocytes, formant ainsi une « unité épidermique de mélanisation » (UEM).

Cette mélanine absorbe les rayons UV du soleil et participe ainsi physiologiquement à la photoprotection de la peau.

Les mélanosomes résultent de la fusion de vésicules dérivées de l'appareil de Golgi et des vésicules contenant les composants structurels des mélanosomes produites par le réticulum endoplasmique granulaire.

c. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans représentent 2 à 5% de la population cellulaire épidermique. Elles sont le siège de la *protection immunitaire* de la peau. En effet, ces cellules initient et propagent des réponses immunes dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau. Ce sont les « macrophages » de la peau, elles ont donc un rôle important de phagocytose (ingestion de particules étrangères y compris de micro-organismes). Une fois la phagocytose terminée, la cellule de Langerhans est dite activée et elle peut rejoindre les ganglions lymphatiques satellites ou elles présentent les déterminants antigéniques aux lymphocytes T.

Elles jouent également un rôle dans la régulation des mitoses, la maturation des cellules épidermiques et la kératinisation.

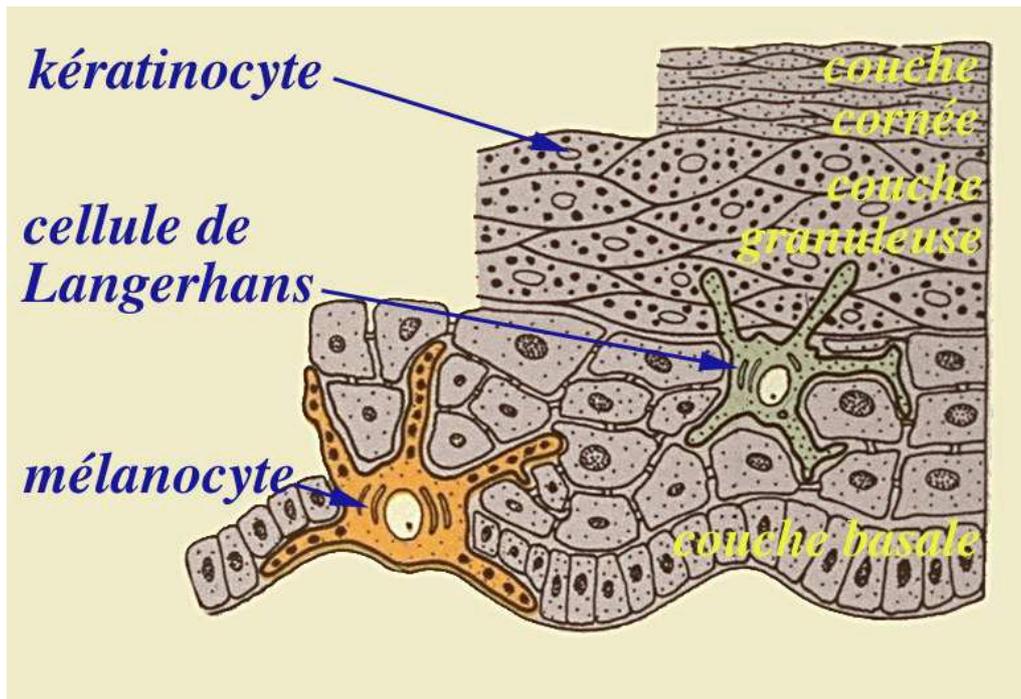


Figure 4 : Les cellules de Langerhans.⁶

d. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont peu nombreuses (1% environ des cellules de l'épiderme). On les retrouve principalement dans la couche germinative de l'épiderme. Leurs prolongements cytoplasmiques s'infiltrant entre les kératinocytes. Une fibre nerveuse non myélinisée peut entrer en contact étroit avec une cellule de Merkel créant ainsi le corpuscule de Merkel, participant à l'innervation de la peau.

Ce sont des cellules neuroendocrines qui expriment des marqueurs neuronaux et épithéliaux. Les cellules de Merkel sont des mécanorécepteurs qui auraient également des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses de l'épiderme et sur les annexes cutanées.

6 - UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOFONE. (Page consultée le 13 octobre 2015).
Sémiologie dermatologique, [en ligne].

Adresse URL : http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_1/site/html/iconographie.html

1.1.2. La jonction dermo-épidermique

Il s'agit d'une membrane basale responsable de l'adhérence entre le derme et l'épiderme. Elle est essentiellement composée de collagène (notamment de collagène de type IV) et de glycoprotéines (à savoir la laminine, le nidogène et le perlécan).

Chez les peaux jeunes, l'ensemble couche basale et jonction dermo-épidermique forme une structure ondulée qui va s'aplatir au cours du temps et finir par conduire à un relâchement cutané. Cette jonction a, d'une part, un rôle de soutien pour les cellules, et d'autre part un rôle biologique pour la filtration de sels et molécules.

1.1.3. Le derme

Le derme est un tissu conjonctif ordonné. Il est composé d'une matrice extracellulaire (MEC) synthétisée par des fibroblastes qui constituent la principale population cellulaire dermique avec les fibres de collagène et les fibres élastiques. C'est un tissu de soutien compressible, extensible et élastique dont les qualités physiques protègent l'épiderme. Son épaisseur varie selon les régions de l'organisme : elle est plus mince au niveau du visage, du cou, des plis de flexion et plus épaisse au niveau du dos et du ventre par exemple. Le derme est classiquement divisé en deux régions qui diffèrent par la composition et l'organisation de leur matrice extracellulaire. Ainsi, on retrouve le derme papillaire et le derme réticulaire.

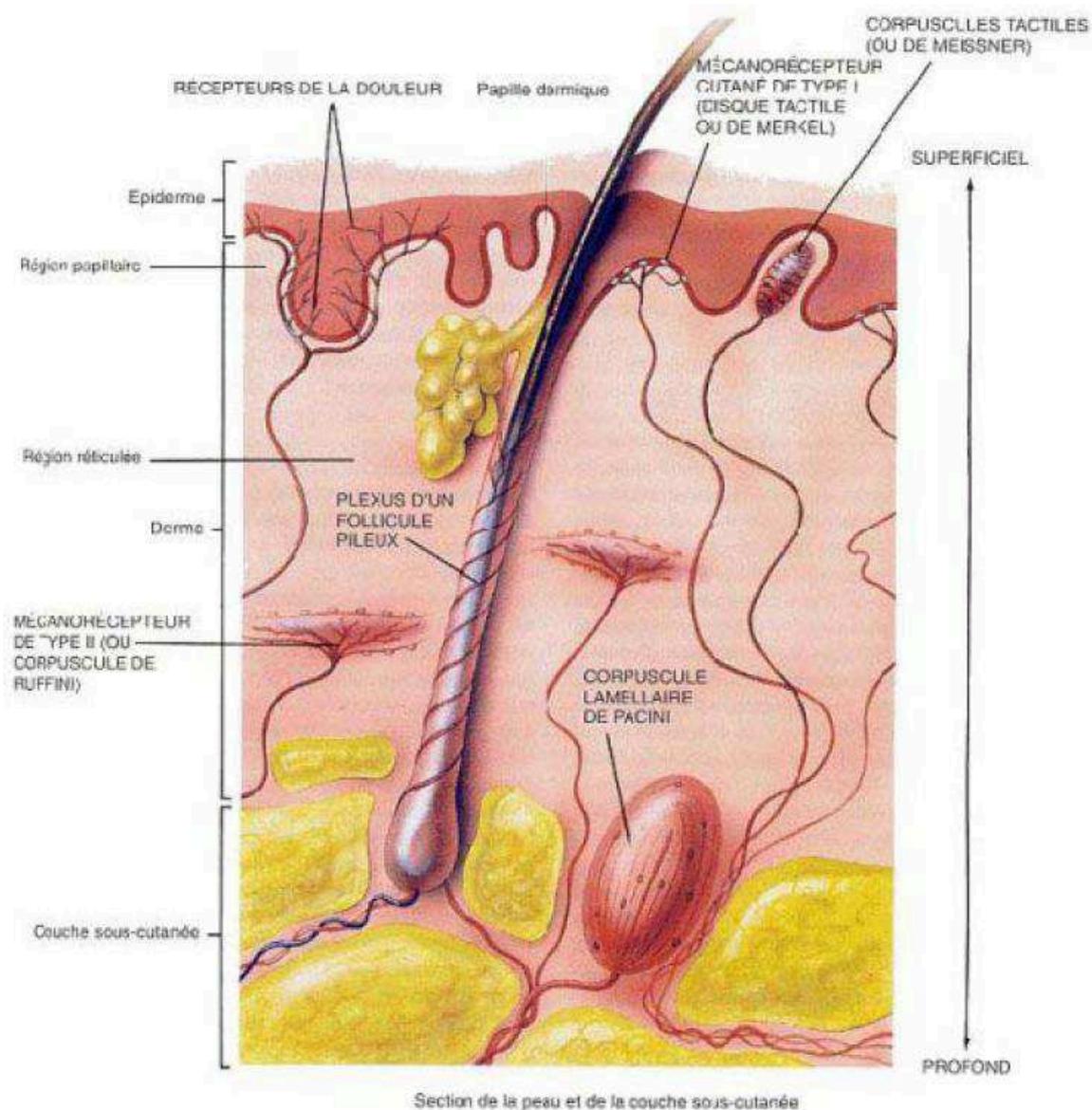


Figure 5 : Coupe du derme.⁷

Le ***derme papillaire*** est le plus superficiel car il est sous-jacent à l'épiderme. C'est un tissu conjonctif lâche constitué de fines fibrilles de collagène de type I et III, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport à la jonction dermo-épidermique. Il est très vascularisé. Le plexus vasculaire sous les crêtes papillaires délimite la limite

7 - UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE. (Page consultée le 13 octobre 2015). [en ligne].

Adresse URL : <http://chainedit.univ-nantes.fr/chainedit/projets/introhisto/site/html/iconographie2.html>

inférieure du derme papillaire. C'est dans cette partie du derme que s'effectuent les échanges nutritifs avec les couches profondes de l'épiderme.

Le derme réticulaire constitue la majeure partie du derme (soit 80% de l'épaisseur totale du derme). Il est composé d'un tissu conjonctif plus dense où s'entrecroisent des faisceaux de fibres de collagène et de fibres élastiques orientées parallèlement à la surface de la peau. Un plexus vasculaire profond et la transition entre un tissu fibreux et un tissu adipeux marque la limite inférieure du derme réticulaire.

C'est au niveau du derme que les fibroblastes et fibrocytes synthétisent le collagène et l'élastine.

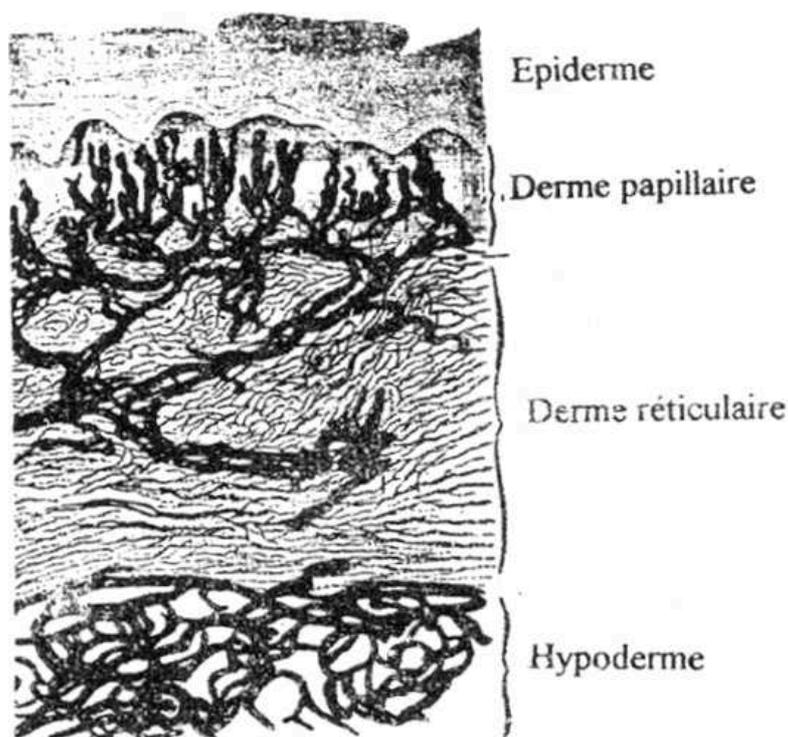


Figure 6 : Les différentes couches du derme.⁸

8 - DEMATICE. (Page consultée le 13 octobre 2015). [en ligne]

Adresse URL :

<http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/histologie/HISTOLOGIE%20DE%20L'APPAREIL%20TEGUMENTAIRE/Web/co/Contenu2-1-1.html>

Le derme héberge des vaisseaux lymphatiques, sanguins, des nerfs et des terminaisons nerveuses spécialisée qui comprennent les récepteurs nerveux sensitifs de Merkel et les corpuscules de Meissner (pour le toucher), les corpuscules de Pacini (pour la pression), et les corpuscules de Ruffini (récepteurs mécaniques).

Le derme abrite également les glandes sudorales eccrines et apocrines ainsi que les follicules pilo-sébacés. Le derme contient également des cellules du système immunitaire : les cellules dendritiques dermiques, des macrophages et des mastocytes.

Au sein de ces différents dermes, on retrouve différentes structures qui sont les cellules résidentes du derme, la MEC et la substance fondamentale.

a. Les cellules résidentes du derme

Elles sont plus abondantes dans le derme papillaire et se divisent en deux populations de cellules qui sont les fibroblastes et les cellules du système immunitaire (macrophages, cellules dendritiques dermiques et mastocytes).

b. Les fibroblastes



Figure 7 : Les fibroblastes.⁹

9 - (Page consultée le 13 octobre 2015). [en ligne].

Adresse URL : <http://mapageweb.umontreal.ca/cabanat/bio2412/Chapitre3.html>

Les fibroblastes sont des cellules présentes dans le tissu conjonctif du derme. Parfois appelés cellule de soutien, ils font partie des « cellules résistantes du derme ». Ils ont pour rôle la production de la matrice extracellulaire, structure de base du derme.

La MEC est constituée de protéoglycanes, de composants fibreux (le collagène et l'élastine) et de glycoprotéine de structure.

c. Les cellules du système immunitaire

Les macrophages

Provenant de la moelle osseuse, ils se différencient en monocytes dans le sang, puis en macrophages dans le derme où ils perdent leur potentiel prolifératif. Leur rôle est de phagocyter les débris cellulaires et les pathogènes, de les digérer vers les lymphocytes et autres cellules immunitaires pour déclencher une réponse immunitaire spécifique. Les macrophages secrètent également des facteurs impliqués dans la régulation des réponses immunitaires et le développement de l'inflammation - interleukine-1, certaines prostaglandines, de l'interféron et des facteurs de croissance notamment -.

Les cellules dendritiques dermiques (CDD)

Localisées dans le derme profond, ce sont des cellules présentatrices d'antigène qui peuvent déclencher des réponses immunitaires et constituent donc une deuxième ligne de défense derrière les cellules de Langerhans. Les cellules dendritiques dermiques vont capturer les antigènes, se différencier en cellule présentatrice d'antigène et migrer vers le ganglion lymphatique satellite pour présenter l'antigène apprêté aux cellules T et B.

Les mastocytes

Ce sont des cellules granuleuses qui se caractérisent par la présence dans leurs cytoplasmes de très nombreuses granulations, contenant des médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine, la tryptase ou l'héparine. Lorsqu'ils entrent en contact avec un allergène et qu'ils présentent à leurs surfaces les IgE spécifiques de celui-ci, ils déclenchent des réactions allergiques immédiates, parfois graves, comme un choc anaphylactique. La même activation induit de façon plus retardée (quelques heures) la synthèse de nombreuses cytokines (TNF-alpha) et chimiokines (Interleukine 8). Ils ont donc un rôle important dans l'allergie et l'inflammation.

d. La matrice extracellulaire (MEC)

La matrice extracellulaire est une structure complexe formée d'un réseau très organisé de fibres de collagène, de fibres élastiques et de fibres réticulaires.

Le *collagène* est la protéine la plus abondante dans le corps humain. Il confère à la peau sa force et il est essentiel à son intégrité tissulaire. Le réseau de collagène est organisé et maintenu sous une tension mécanique dynamique fournie par les fibroblastes responsables de sa production.

Tous les collagènes fibrillaires ont la caractéristique d'être formés d'une triple hélice due à l'association de trois chaînes peptidiques (synthétisée avec des acides aminés la rendant soluble, dans le fibroblaste) : c'est le pro-collagène. Il sera ensuite transformé en collagène après excrétion.

Les *fibres élastiques* sont, comme leur nom l'indique, responsables des propriétés élastiques de la peau. En effet, c'est l'élastine qui leur confère élasticité et leur résistance permettant à la peau

de reprendre sa position d'origine quand elle est pincée ou étirée. Les fibres élastiques sont structurées pour maintenir leur fonction élastique pour la durée de la vie. Toutefois, diverses enzymes ont la capacité de couper les molécules de la fibre élastique entraînant alors une perte de l'élasticité.

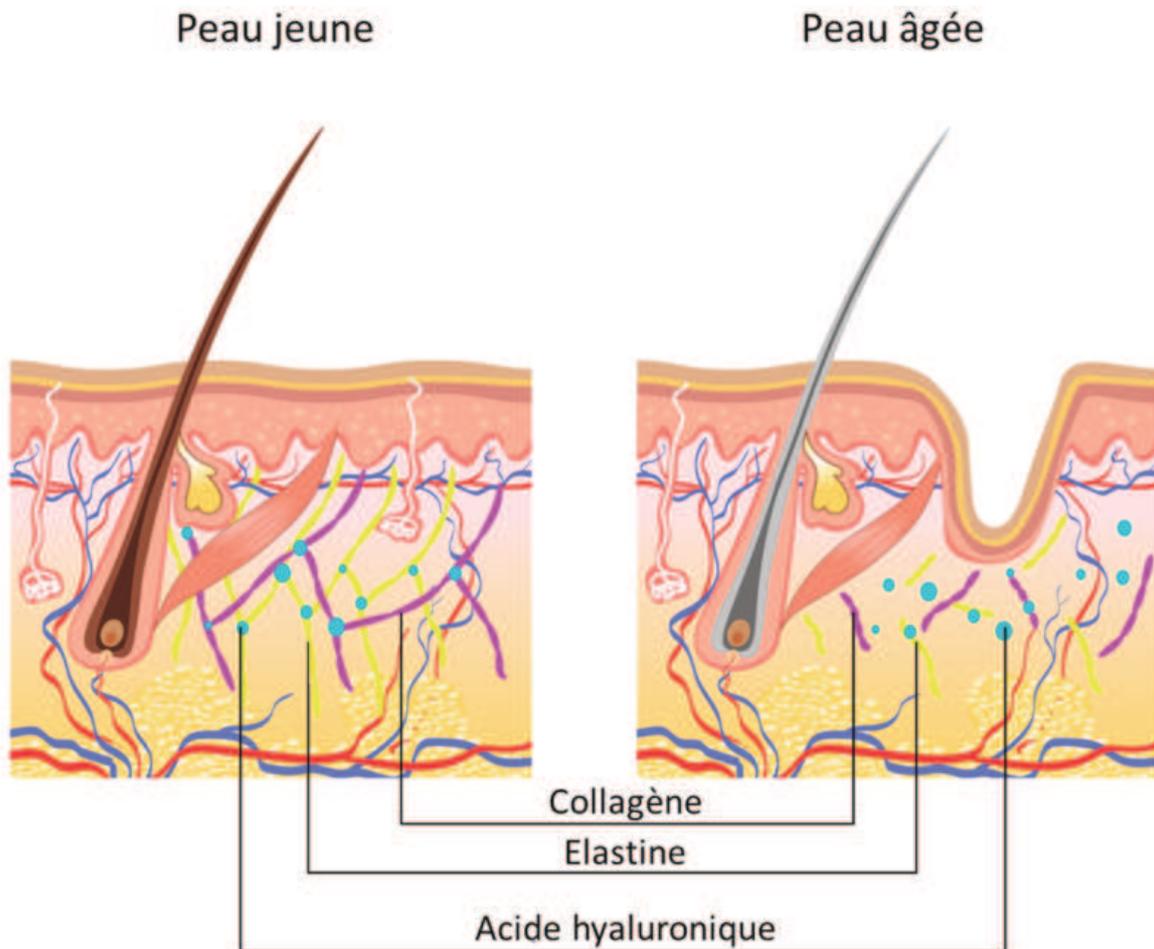


Figure 8 : Organisation du collagène et de l'élastine¹⁰.

e. La substance fondamentale

Elle est extracellulaire et est composée d'un mélange complexe de protéoglycanes, de glycoprotéines, d'eau et d'acide hyaluronique. Elle joue un rôle de lubrifiant du tissu conjonctif, absorbe les chocs et facilite la diffusion de nombreux éléments à travers ce tissu.

10 - NUTRIXEAL. (Page consultée le 5 avril 2017). Collagène, [en ligne].
Adresse URL : <https://www.nutrixeal.fr/collagene>

1.1.4. L'hypoderme

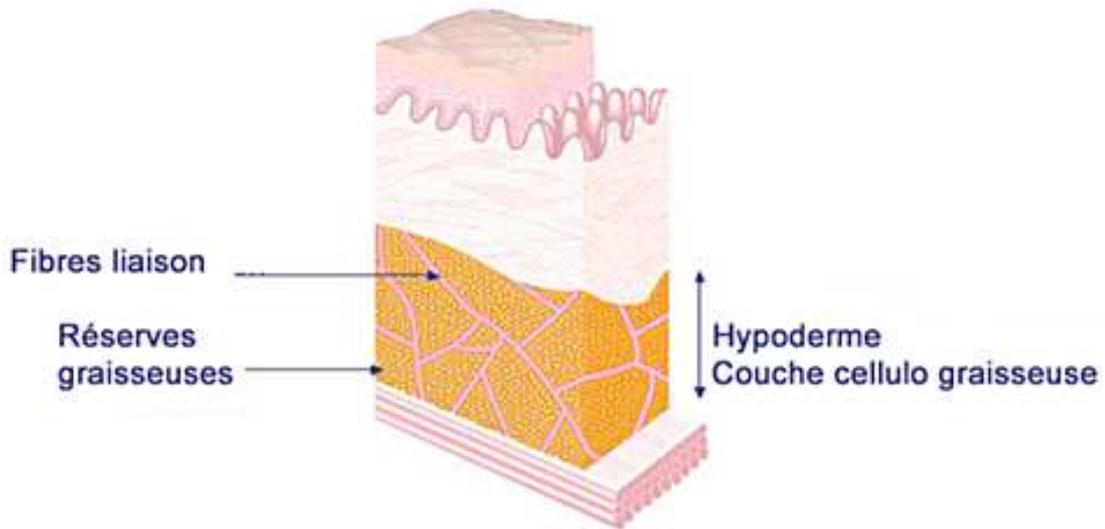


Figure 9 : L'hypoderme.¹¹

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux.

Le tissu adipeux blanc a une structure très proche du derme. Néanmoins, il possède des cellules particulières appelées adipocytes.

Les **adipocytes** ont une grande vacuole composée en grande partie de triglycérides (95%). Sa taille importante repousse les organites, le noyau et le cytoplasme à la périphérie cellulaire.

Leur volume peut être augmenté de presque trente fois par rapport à la minimale. Ils se réunissent en lobules graisseux délimités par des cloisons de tissu conjonctif issues du derme, et ces derniers se regroupent en lobes. Une importante vascularisation et innervation se trouvent au sein des cloisons conjonctives.

11 - LE VIEILLISSEMENT DE LA PEAU. (Page consultée le 13 octobre 2015). Définition et fonctionnement des cellules de la peau et du vieillissement, [en ligne]. Adresse URL : <http://vieillissement-de-la-peau-2010.e-monsite.com/pages/i-le-vieillissement-general-facteurs-intrinseques/definition-et-fonctionnement-des-cellules-de-la-peau-et-du-vieillissement.html>

La fonction principale de l'hypoderme est avant tout sa réserve en énergie car il assure le stockage (lipogenèse) et la libération de l'énergie sous forme de lipides (lipolyse). Le maintien de l'homéothermie ainsi que la protection contre les chocs font également partie de ses fonctions.

1.2. Les fonctions et propriétés de la peau

Les fonctions de la peau sont aussi multiples que complexes. La peau joue un rôle de barrière protectrice contre les agressions extérieures mais elle remplit également des fonctions d'échanges, une fonction sensorielle, une fonction métabolique et une fonction de cicatrisation afin de maintenir son intégrité.

1.2.1. Fonction de barrière protectrice contre les agressions extérieures

L'histologie de la peau permet d'expliquer son **imperméabilité** et sa **résistance**. Néanmoins, selon le tissu considéré, cette résistance sera plutôt chimique, physique voire thermique. La kératine confère à la peau sa grande résistance chimique et le sébum sa résistance aux variations de température et aux frottements (le sébum permettant de diminuer les forces de friction).

L'élastine confère en outre à la peau d'incroyables propriétés d'extensibilité, lui permettant ainsi de résister aux étirements, frottements et autres « traumatismes » auxquels elle est soumise en permanence. Cette résistance est renforcée grâce à la membrane basale qui peut répartir les efforts mécaniques entre les kératinocytes et le derme. Toutefois, cette élasticité est dépendante de l'état d'hydratation de la peau.

La peau est également une **barrière antimicrobienne**. Lorsque la peau est saine, la couche cornée est pratiquement infranchissable pour l'ensemble des bactéries. Cela est dû au

phénomène de desquamation (qui a l'avantage d'éliminer en permanence les bactéries adhérentes), au pH acide de la peau (défavorable à la survie des bactéries), au film hydrolipidique de surface et à la flore saprophyte de la peau (qui entre en compétition avec les pathogènes).

La peau possède des propriétés immunologiques qui lui sont propres, lui permettant de lutter contre les agressions extérieures, notamment infectieuses et tumorales ce qui fait d'elle une **barrière immunitaire**.

1.2.2. Fonctions d'échange avec le milieu extérieur

Malgré ce que l'on a vu précédemment, la fonction de barrière de la peau n'est pas absolue puisqu'elle peut être perméable à différentes substances.

La pénétration se fait selon différentes voies :

- Une voie intercellulaire au travers des espaces intercellulaires du *stratum corneum* (voie majoritairement empruntée),
- Une voie empruntant les annexes cutanées, le long des follicules pilo-sébacés en particulier,
- Une voie transcellulaire, à travers les cornéocytes.

La pénétration cutanée se fait par une diffusion passive au travers du *stratum corneum*. Elle est d'autant plus facilitée que les molécules sont de petite taille (< 500 Da), amphiphiles, non ionisées, avec un point de fusion bas, amorphes plutôt que cristallines. Cette pénétration peut être modulée par différents facteurs parmi lesquels une occlusion de la peau par des dispositifs externes (sparadraps par exemple) ou l'application de formes galéniques formulées à partir d'excipients hydrophobes comme la vaseline. L'absorption vasculaire requiert une pénétration de la substance au-moins jusqu'au derme puisque l'épiderme n'est pas vascularisé.

Ces échanges sont importants aussi dans le phénomène de thermorégulation. Les échanges d'énergie assurés grâce au vaste réseau vasculaire en font un véritable « radiateur » cutané.

1.2.3. Fonction sensorielle et métabolique

La peau est le siège de perception diverses : la température, le toucher, la douleur, qu'elle transmet au système nerveux central, permettant défense et adaptation au milieu environnant.

Elle est aussi le siège de la synthèse de la vitamine D produite grâce aux rayonnements UV.

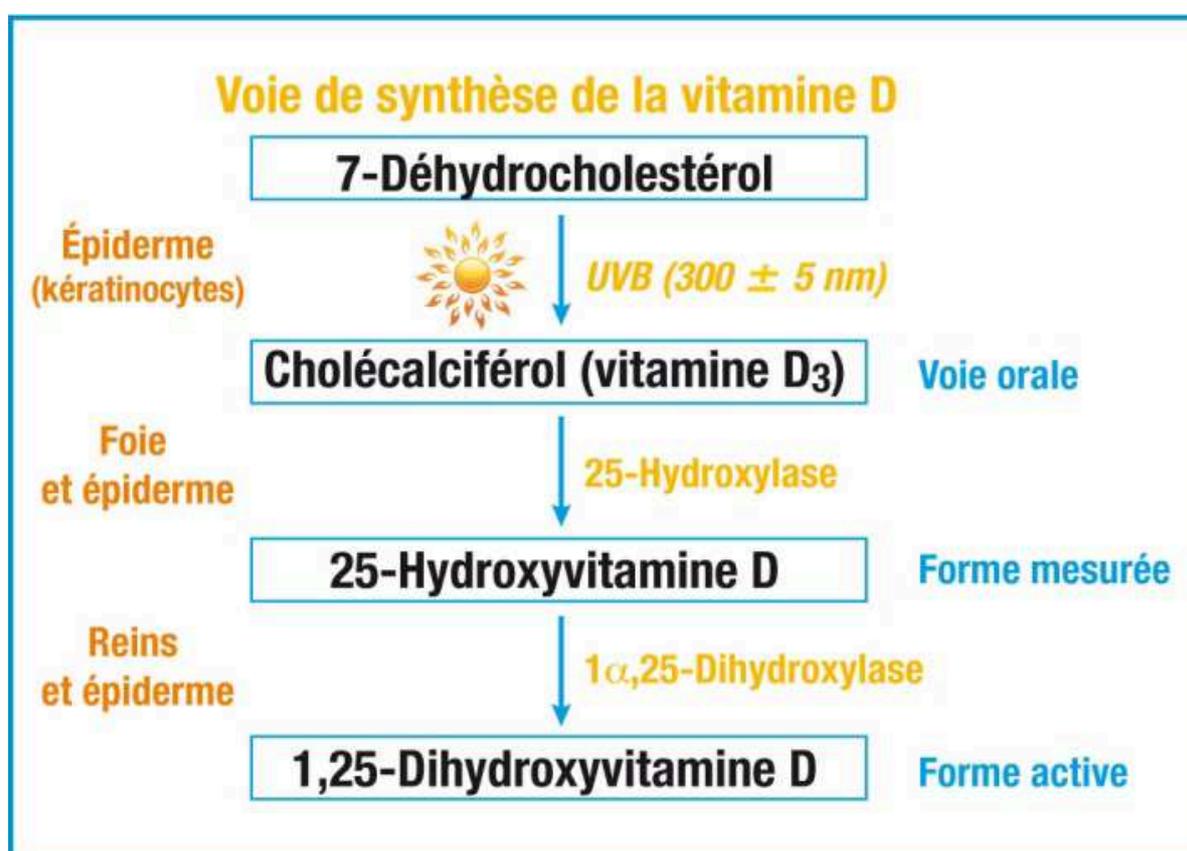


Figure 10 : Synthèse de la vitamine D₃¹².

12 - UV-DAMAGE. (Page consultée le 5 avril 2017). UV, un facteur de risque à maîtriser, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.uv-damage.org/fr/article/Les-UV-A-SAVOIR/a241.aspx>

1.2.4. Fonction de cicatrisation

La peau possède la capacité de cicatrisation après toute atteinte de son intégrité. Pour cela, plusieurs phases se succèdent, notamment la granulation, le bourgeonnement (avec migration et prolifération de cellules) et enfin un remodelage grâce à un équilibre entre dégradation et élaboration de tissu.

1.3. Les différents types de peau¹³

Malgré toutes ces caractéristiques communes d'une personne à l'autre, il existe différents types de peau. Ces types de peau vont dépendre de l'état d'hydratation et de nutrition de celle-ci mais aussi de sa sensibilité.

1.3.1. La peau normale

La peau est confortable (pas de tiraillements). Sa teneur en eau et en lipides est en parfait équilibre. Elle a un aspect mat et son grain de peau régulier.

Elle ne présente pas de problème particulier mais elle est restée susceptible aux agressions extérieures (pollution, soleil, vent) et doit faire face au vieillissement cutané.

Ses besoins : préserver son équilibre.

1.3.2. La peau sèche

Son grain de peau est plutôt fin et elle tiraille. Elle a tendance à manquer d'éclat.

C'est une peau qui est déficiente en sébum et donc mal protégée. Elle a tendance à se déshydrater et se fragilise.

¹³ SAMPAR. (Page consultée le 16 avril 2017). Les différents types de peau, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.sampar.com/differents-types-de-peau/>

Cette déshydratation permanente entraîne de l'inconfort et des tiraillements.

Ses besoins : soins nourrissants afin de rééquilibrer la peau et réveiller le teint.

1.3.3. La peau mixte

C'est une peau qui présente un excès de sébum sur la zone « T » (à savoir le front, le nez, et le menton). Cet excès de sébum favorise un grain de peau irrégulier et des pores dilatés (visible) tandis que les joues présentent une peau normale avec un aspect mat et uniforme.

Ses besoins : stabiliser l'excès de sébum médian tout en préservant l'hydratation des joues.

1.3.4. La peau grasse

Elle présente un grain de peau irrégulier, des pores dilatés et visibles.

C'est une peau à l'aspect luisant, sujette aux imperfections.

Toujours déséquilibrée, elle se déshydrate facilement.

Les agressions extérieures telles que la pollution, le soleil et le vent vont accentuer l'excès de sébum.

Ses besoins : Réguler l'excès de sébum tout en respectant l'équilibre fragile, grâce à des produits de soin adaptés.

1.3.5. La peau sensible

La peau sensible est réactive et intolérante. Elle est sujette aux picotements, aux tiraillements et aux rougeurs. Des facteurs internes et/ou externes tels que le soleil, l'alternance chaud/froid, l'utilisation de cosmétiques inappropriés, le stress, ou encore des facteurs hormonaux auront tendance à provoquer de l'inconfort.

Ses besoins : la protéger.

2. La pigmentation de la peau

La pigmentation est une réponse normale de la peau face au soleil : en réponse à l'exposition aux UV, les mélanocytes produisent un pigment brun, la mélanine, qui colore de manière uniforme la peau.

2.1. Physiologie de la pigmentation

2.1.1. Rôle de la mélanine

Les mélanines sont des pigments synthétisés, entre autres, par la peau afin de la colorer et de la protéger des effets néfastes des rayons UV. Cette synthèse a lieu dans les mélanosomes et s'appelle la mélanogénèse.

On retrouve, au niveau de la peau, deux types de mélanines : les eumélanines qui sont des pigments bruns à noirs responsables en grande partie de la photoprotection et les phaeomélanines qui sont des pigments jaune ou rouge n'ayant pas d'effet photoprotecteur mais pouvant libérer des radicaux libres.

En effet, lorsque la peau est exposée au soleil, elle réagit en augmentant sa pigmentation de base : on parle alors de pigmentation photo-induite. Cette pigmentation se fait en deux étapes.

- Une **pigmentation immédiate**, peu protectrice également appelée phénomène de Meirowski. Cette pigmentation légère apparaît quelques minutes après l'exposition solaire. Elle correspond uniquement à l'oxydation des mélanines déjà présentes dans les mélanocytes et n'induit donc pas d'augmentation de la population mélanocytaire, ni d'activation de la synthèse mélanique.

- Une **pigmentation retardée** à l'effet protecteur plus important communément appelé « bronzage ». Cette pigmentation implique la stimulation de tous les stades de la mélanogénèse. Elle constitue une réponse adaptative du mélanocyte, qui s'active pour jouer son rôle protecteur. Il y aura alors migration des mélanocytes de la couche basale vers les couches superficielles et une pigmentation de la peau sera alors visible.

L'intensité de cette pigmentation additionnelle est variable selon les individus et dépend notamment de leur phototype.

2.1.2. Mélanogénèse

a. Biochimie de la mélanogénèse

La mélanogénèse comprend la synthèse et la répartition de la mélanine dans l'épiderme.

La **synthèse des mélanines** passe par un ensemble de réactions à la base desquelles se situe un acide aminé, la tyrosine et qui font intervenir une enzyme majeure la tyrosinase. En effet, c'est cette tyrosinase qui catalyse l'oxydation de la tyrosine en DOPA (ou 3,4-dihydroxyphénylalanine qui est un précurseur dans la synthèse des catécholamines) puis en DOPAquinone (les deux premières étapes de la mélanogénèse). A partir de cette DOPAquinone seront synthétisées la phaeomélanine et l'eumélanine en fonction de la présence ou non de composés soufrés : le glutathion et la cystéine (voir *Figure 9*).

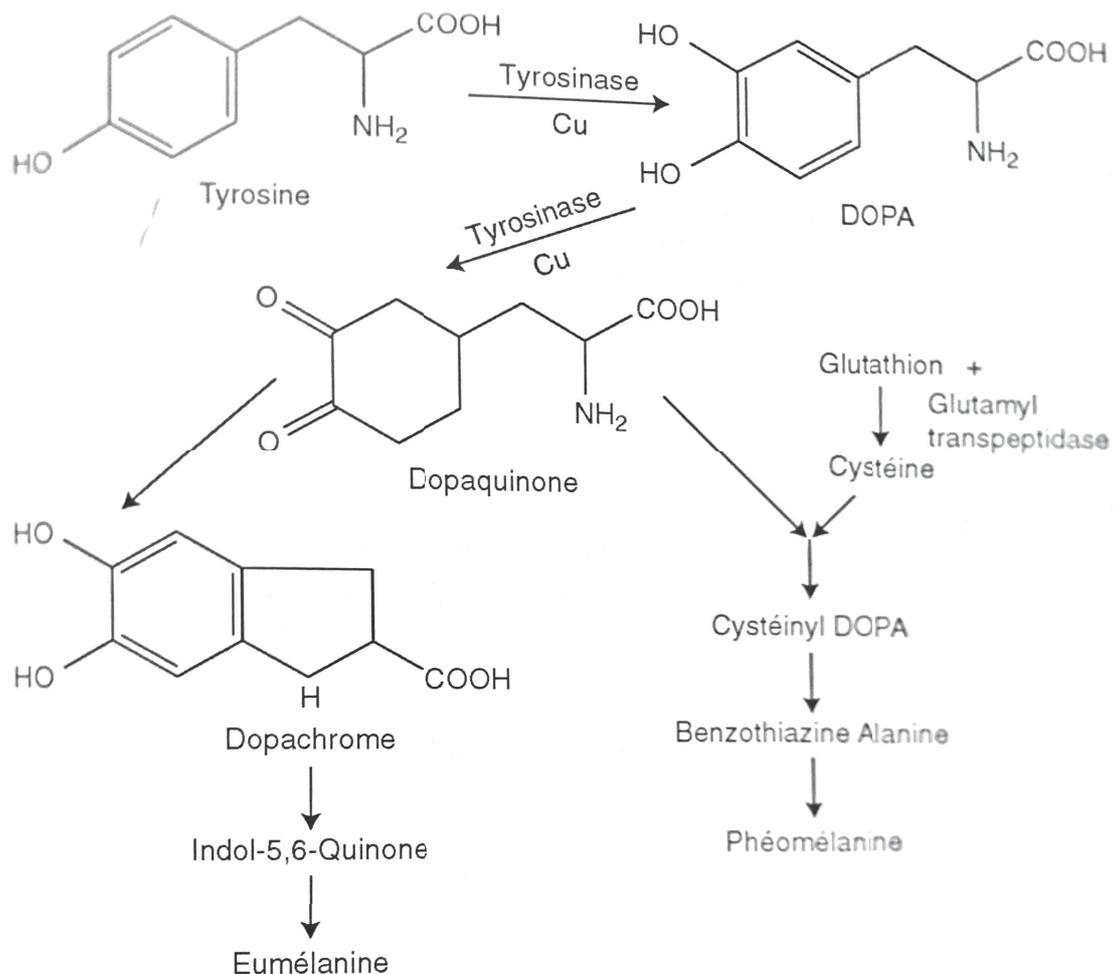


Figure 11 - Biosynthèse des mélanines¹⁴.

Parallèlement à ces réactions chimiques, les mélanosomes vont subir une maturation : c'est ce que l'on appelle la **mélanisation**.

Conjointement à cette mélanisation, les mélanosomes sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Après avoir atteint l'extrémité des dendrites, les mélanosomes sont transférés aux kératinocytes afin d'atteindre la surface de la peau.

Une fois transférés, les mélanosomes sont progressivement éliminés avec les kératinocytes lors de leur différenciation qui s'accompagne de leur ascension vers la surface de l'épiderme.

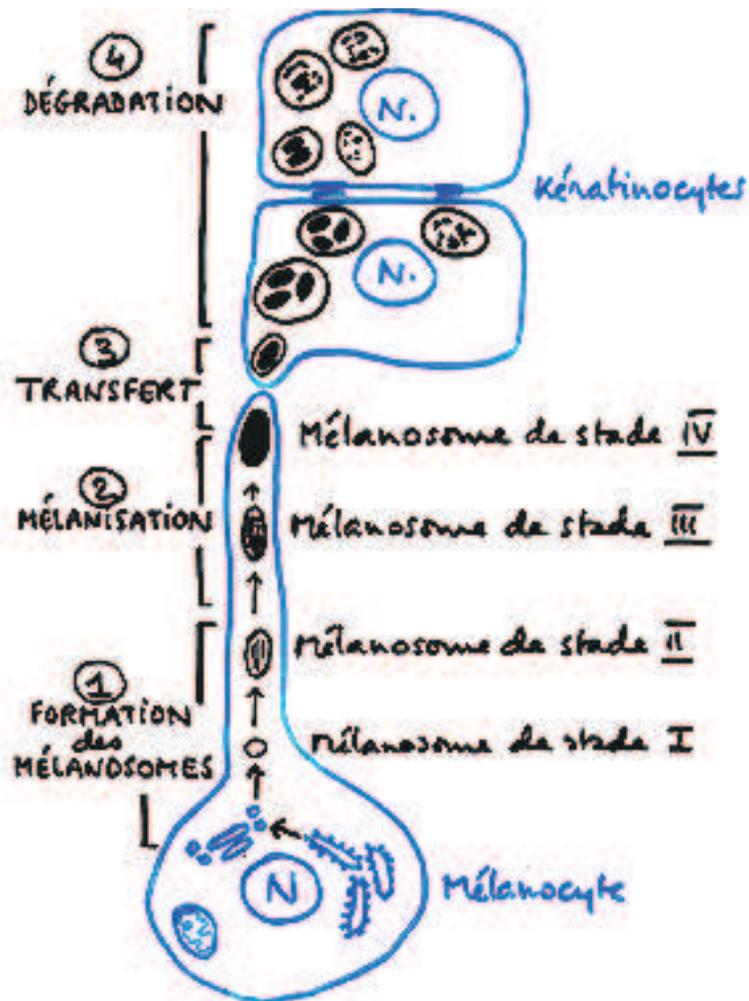


Figure 12 : cycle de maturation du mélanosome.¹⁵

L'étape d'élimination sera différente d'une personne à l'autre et sera responsable de la pigmentation basale de l'individu. Cela sera fonction du phototype cutané (détaillé dans le chapitre 2.2. Différents phototypes).

15 - BIODIS. (Page consultée le 5 Novembre 2015). Organogénèse, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.vdsciences.com/pages/sciences-biologiques/biologie-animale/organogenese/organogenese-generale-et-anatomie-comparee-vertebre-2.html>

b. Facteurs modulant l'activité des mélanocytes

La mélanogénèse est principalement régulée par les rayonnements UVA et UVB de la lumière solaire. Ces rayonnements pénètrent jusqu'à la couche basale de l'épiderme et peuvent ainsi agir sur les mélanocytes et les kératinocytes.

Ce sont principalement les UVB qui stimulent la mélanogénèse, notamment par l'activation du facteur de transcription USF-1 *via* la protéine de stress p38 (**Figure 11**). Ainsi, il y a stimulation de la prolifération des mélanocytes, de leur activité mélanogénique, aboutissant à une augmentation de la pigmentation cutanée autrement dit au bronzage.

Concernant les agents d'origine kératinocytaire dont la production est stimulée par les UV, l' **α -MSH** (*Melanocyte Stimulating Hormone*) et l'**ACTH** (*Adreno Cortico Tropic Hormone*) sont les plus puissants activateurs de la mélanogénèse. Ces hormones sont générées par le clivage d'un précurseur, le POMC (*ProOpioMélanoCortine*) sous l'action des UV et de l'activation de la protéine p53. Cela explique notamment les hyperpigmentations cutanées observées lors de maladies de Cushing ou d'Addison liées à une hypersécrétion d'ACTH pathologique.

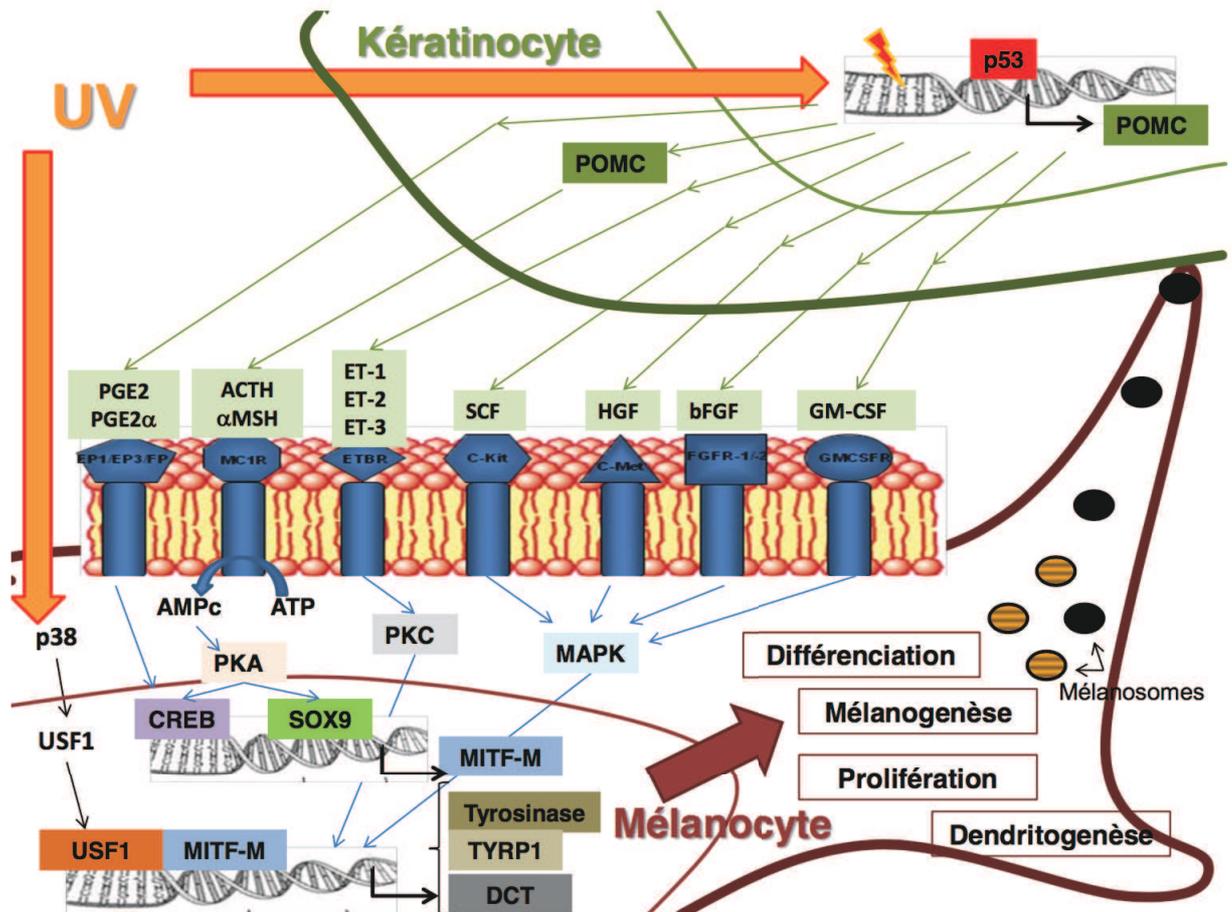


Figure 13 : Facteurs influençant la mélanogénèse¹⁶.

D'autres facteurs influencent la mélanogénèse.

Les *oestrogènes et la progestérone* stimulent la mélanogénèse par action directe ou par intervention des hormones hypophysaires. Lors d'une imprégnation oestrogénique (prise de contraceptifs, grossesse par exemple), on observe un fonctionnement accru des mélanocytes. Ainsi, on peut dire que les oestrogènes ont une action pigmentogène en stimulant les

16 - UNIVERSITE DE LYON SUD. (Page consultée le 24 mars 2017). La pigmentation cutanée, [en ligne]. Adresse URL : http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.util.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320397714651

mélanocytes. Aussi, l'utilisation concomitante de progestérone aurait un effet synergique sur la stimulation des mélanocytes¹⁷.

Les *prostaglandines* (PGE2 et PGE2- α) aussi vont stimuler la pigmentation cutanée (voir *Figure 13*). Ce sont aussi les prostaglandines qui seront responsable de l'hyperpigmentation post-inflammatoire en augmentant l'activité de la tyrosinase.

Indirectement, la *vitamine D3* (ou cholécalciférol) stimule également la mélanogénèse puisqu'elle participe à la synthèse des prostaglandines.

A l'inverse, les *corticoïdes* diminuent la synthèse de la mélanine.

Il ne faut pas oublier les gènes responsables de la pigmentation qui sont à l'origine de la distribution des mélanocytes. Ils seront responsables de notre phototype.

2.2. Différents phototypes

L'intensité de la pigmentation est extrêmement variable selon les individus et dépend du niveau de leur pigmentation basale. Cette diversité de pigmentation est elle-même le reflet de différences notoires dans le processus de mélanogénèse, puisque chaque mélanocyte synthétise et libère les deux types de pigments mélaniques mais en quantité plus ou moins importante et dans des proportions variables.

Afin de classer les sujets, Fitzpatrick proposait ce tableau.

17 - LA SANTE. (Page consultée le 19 avril 2017). Conseils : hypermélanose, [en ligne]. Adresse URL : <https://lasante.net/fiches-conseil/pathologies/hypermelanose-taches-brunes.htm>

Phototypes	Coups de soleil	Bronzage
I	Constant	Jamais
II	Habituel	Parfois mais discret
III	Fréquent	Intensité moyenne
IV	Jamais	Intense
V sujets asiatiques et arabes	-	Intense
VI Sujets à peau noire	-	-

Tableau 1 : Classification phototypique de Fitzpatrick.

Cette classification a été réadaptée par Michel Jeanmougin qui a alors proposé d'associer pour chaque phototype des critères phénotypiques tels que la couleur des cheveux, des yeux, la présence ou non de taches de rousseurs.

Phototypes	Caractéristiques (Peau, cheveux...)	Réaction solaire (1^{re} exposition)
0	Sujet albinos	Brûle toujours sans acquérir de hâle protecteur
I	Sujet roux à peau laiteuse porteur de multiples taches de rousseur	Brûle toujours sans acquérir de hâle protecteur
II	Sujet blond à peau claire porteur de nombreuses taches de rousseur	Brûle puis acquiert un hâle protecteur
III	Sujet châtain à peau mate	Brûle rarement puis acquiert un hâle protecteur
IV	Sujet brun à peau mate	Ne brûle pas puis acquiert un hâle protecteur rapidement
V	Sujet à peau brune (type méditerranéen)	Ne brûle pas, bronze intensément)
VI	Sujet à peau noire	Absence de coups de soleil

Tableau 2 : Adaptation de la classification de Fitzpatrick par Jeanmougin.

Il faut savoir que les mélanocytes sont en nombre constant d'un individu à l'autre. Ce qui change d'un phototype à l'autre c'est la taille des mélanocytes (plus gros chez les individus de phototype IV) et les pigments qu'ils produisent.

En effet, les personnes ayant un phototype I ou II produisent majoritairement de la phaeomélanine (pigment jaune à rouge n'ayant pas ou très peu de protection vis-à-vis des UV) tandis que les phototypes III et IV produisent des eumélanines (pigments marrons à bruns)¹⁸.

En Juillet 2011, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), aujourd'hui et ce, depuis 2012, remplacée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et autres produits de santé) a établi sa propre classification en fonction du type de peau afin de guider le consommateur sur la photoprotection en fonction de leur phototype.

Sujet extrêmement sensible au soleil		<ul style="list-style-type: none"> - Sujet à peau « blanc-laiteux » avec de nombreuses taches de rousseur, des cheveux roux. - Sujet prenant toujours des coups de soleil lors de l'exposition solaire et ne bronçant que très difficilement. - Sujet ayant des antécédents de cancers cutanés ou de pathologies s'accompagnant d'une photosensibilité.
Sujet sensible au soleil		<ul style="list-style-type: none"> - Sujet à peau claire, avec souvent quelques taches de rousseur et/ou cheveux blond vénitien ou auburn. - Sujet prenant souvent des coups de soleil lors de l'exposition solaire, mais pouvant obtenir un hâle.
Sujet à peau intermédiaire		Peau claire bronçant assez facilement, ne prenant des coups de soleil que lors des expositions intenses.
Sujet à peau assez résistante		Peau mate bronçant facilement sans prendre de coups de soleil.

Tableau 3 : Classification des différents phototypes de peau selon l'AFSSAPS¹⁹.

18 - COUTEAU C. ; COIFFARD L. La formulation cosmétique à l'usage des professionnels et des amateurs, page 58.

19 - ANSM. (Page consultée le 1 avril 2017). Bon usage des produits de protection solaire – Recommandations (04/07/2011) page 10, [en ligne]. Adresse URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4#paragraphe_7231](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4#paragraphe_7231)

Ainsi, en fonction des conditions d'expositions (cf. tableau 4), l'AFSSAPS conseille l'application de produits solaires d'indice de protection adapté (comme cela sera détaillé au chapitre 5.1.1. Les produits de protection solaire).

Exposition modérée		Vie au grand air
Exposition importante		Plages, activités extérieures longues, ...
Exposition extrême		Glaciers, tropiques, ...

Tableau 4 : Critères d'intensité d'exposition¹⁴.

2.3. Facteurs influençant la mélanogénèse

2.3.1. Les Ultra-Violets

a. Les différents types de rayonnement UV

Il existe trois types de rayonnement UV : les UVA, les UVB et les UVC qui se différencient par leurs longueurs d'onde et leur capacité à traverser certains milieux (ozone, verre, ...).

L'énergie du rayonnement solaire est d'autant plus forte que la longueur d'onde est courte. A l'inverse, leur effet pénétrant au travers de la peau est différent selon leurs longueurs d'onde : plus la longueur d'onde est élevée, plus la pénétration dans la peau est profonde.

- Les UVC (100 à 290 nm) ont les longueurs d'onde les plus courtes et sont donc les plus dangereux par les dommages cellulaires directs qu'ils peuvent générer. Néanmoins, ils sont entièrement arrêtés par la couche d'ozone et de ce fait, ils n'atteignent pas la peau.

- Les **UVB** (290 à 320 nm) sont absorbés essentiellement par l'épiderme. Ils sont arrêtés par le verre.
- Les **UVA** (320 à 400 nm) pénètrent plus profondément dans le derme et ne sont pas arrêtés par le verre.

b. Effets nocifs des UV sur la peau

Les UVA et les UVB sont capables d'induire des dommages au niveau de l'ADN de nos cellules (première étape des cancers cutanés) et des modifications du système immunitaire, directement ou par production de radicaux libres.

Même si le bronzage est recherché comme quelque chose de positif, il n'est en fait que la conséquence de l'agression des UV sur la peau. Contrairement aux idées reçues, il ne protège que très faiblement des effets nocifs du soleil.

Voici un tableau qui résume les effets nocifs des UV à court et long terme.

UVB	UVA
Coup de soleil +++	Coup de soleil +
Lucites +	Lucites ++
Photosensibilisations médicamenteuses, cosmétiques, ...+	Photosensibilisations médicamenteuses, cosmétiques, ...++
Vieillissement cutané +	Vieillissement cutané ++
Cancers cutanés ++	Cancers cutanés ++

Tableau 5 : Effets néfastes des UVA et UVB à court et long terme²⁰.

20 - ANSM. (Page consultée le 1 avril 2017). Bon usage des produits de protection solaire – Recommandations (04/07/2011) page 5, [en ligne]. Adresse URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4#paragraph_7231](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4#paragraph_7231)

On comprend donc qu'une protection efficace implique une protection contre les UVA et les UVB (cf. chapitre 4.3.2.1 *produits de protection solaire*).

c. Effets des UV sur la mélanogénèse.

Les UVA et les UVB n'ont pas les mêmes actions sur la mélanogénèse.

Les UVA vont activer la mélanine déjà présente dans les cellules superficielles de la peau. Ils entraînent une coloration rapide de la peau (ce qui nous donne l'impression d'avoir pris des couleurs après une journée d'exposition solaire) mais ce bronzage est éphémère.

Sous l'effet des UVB, la synthèse des mélanines augmente et le transfert vers les kératinocytes est accéléré. La production de mélanines est une réponse adaptative de l'organisme à des expositions solaires prolongées. C'est un mécanisme plus long (quelques jours) mais aussi plus durable²¹.

Après stimulation par les UV, les mélanocytes produisent une pigmentation facultative traduisant la capacité de chaque individu à développer un bronzage. Cette pigmentation absorbe plus de 90% des UV ayant franchi le *stratum corneum*.

Les mélanines constituent un filtre pour les rayonnements visibles et UV. Après une exposition solaire, les mélanosomes se rassemblent autour du noyau (phénomène appelé le capping) dans le but de protéger le matériel génétique des kératinocytes.

Les eumélanines ont un pouvoir photoprotecteur bien supérieur à celui des phaeomélanines. En effet, elles sont capables d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les UV empêchant que l'ADN ne soit endommagé. On comprend donc que les personnes ayant un

21 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. (Page consultée le 14 avril 2017. Les effets connus des UV sur la santé, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.who.int/uv/faq/uvhealthfac/fr/>

phototype clair (I et II) seront plus à risque de développer un cancer cutané que les personnes ayant un phototype foncé (III et IV).

Les UV ont également un rôle dans ce que l'on appelle le photovieillissement (détaillé ci-après).

2.3.2. Facteurs génétiques et mélanogénèse

Les effets de l' α -MSH et de l'ACTH sont initiés par la liaison de l'hormone au récepteur MC1R présent à la surface des mélanocytes. Certaines variations du gène codant pour ce récepteur sont d'ailleurs associées au phénotype « roux », à la présence d'éphélides (grains de beauté) voire au risque de survenue de mélanome. Ce gène est couplé à une protéine G qui active l'adénylate cyclase et augmente la concentration intracellulaire en AMPc (*Adénosine Mono Phosphate cyclique*). De nombreuses études *in vitro* ont d'ailleurs montré le rôle crucial de l'AMPc dans la régulation de la mélanogénèse et le transport des mélanosomes.

2.3.3. Le vieillissement cutané

Le vieillissement cutané est le résultat de divers facteurs intrinsèques (conditionnés par la génétique) et de facteurs extrinsèques (liés à l'environnement) tels que l'exposition solaire excessive ou le tabac²².

a. Le vieillissement intrinsèque

Le vieillissement intrinsèque ou vieillissement lié à l'âge est génétiquement programmé.

En effet, à partir du deuxième quart de notre vie, notre système immunitaire faiblit et ne nous permet plus de nous défendre complètement. Les germes alors présents vont générer des

22 - BEYLOT C. Vieillissement cutané – Prévenir, corriger, rajeunir, 2007, page 13

radicaux libres (molécules chimiques instables et donc très réactives responsables de réactions avec des structures de la cellule entraînant des dégâts en leur sein) : c'est le stress oxydatif.

Cette oxydation entraîne une multitude de phénomènes tel que :

- Cytotoxicité
- Dépolymérisation de macromolécules comme le collagène ou l'élastine (impliquant une perte d'élasticité du tissu cutané)
- Altération de structure et de fonctions des protéines de la MEC (Matrice Extra Cellulaire)
- Désorganisation structurelle et fonctionnelle de la membrane cellulaire entraînant une altération de l'ADN.

Modifications histologiques²³

❖ **Au niveau de la couche cornée :**

- Augmentation et amincissement de l'épaisseur du *stratum corneum* entraînant un déséquilibre et une altération du processus de desquamation de la couche cornée impliquant une déshydratation superficielle ;
- Diminution de la synthèse des lipides dénaturant le ciment lipidique intercellulaire impliquant une perte de la fonction de barrière et une déshydratation superficielle ;
- Ralentissement dans la production des composants du NMF (*Natural Moisturising Factor* ou *facteur d'hydratation naturel*), ainsi la peau devient incapable de retenir l'eau ;

23 - AUFFRET ANNA. (Page consultée le 24 mars 2017). Dossier « Vieillissement de la peau », [PDF]
Adresse URL : http://www.sbssa.ac-versailles.fr/IMG/pdf/Dossier_vieillissement_de_la_peau.pdf

- Modification du réseau microdépressionnaire de surface conduisant à un relâchement cutané.

❖ **Au niveau de l'épiderme :**

- Diminution de la capacité de prolifération des kératinocytes entraînant un amincissement de l'épiderme
- Diminution du nombre de mélanocytes
- Altération de l'UEM (Unité Epidermique de Mélanisation) provoquée par le dérèglement de la mélanogénèse aboutissant à l'apparition de taches d'hyperpigmentation
- Ralentissement de la production de vitamine D
- Perte d'activité des aquaporines

❖ **Au niveau de la jonction dermo-épidermiques (JDE)**

- Diminution de l'adhésion des kératinocytes à la matrice
- Diminution de l'activité des fibroblastes
- Aplatissement de la JDE provoqué par l'aplatissement des papilles dermiques

❖ **Au niveau du derme :**

- Détérioration de la communication intercellulaire responsable de la synthèse du collagène
- Diminution de la taille et du nombre de fibroblastes perturbant l'organisation architecturale du derme
- Diminution de la sécrétion hormonale (après la ménopause notamment) et altération des fibres élastiques du derme impliquant perte de fermeté

- Modification du collagène : phénomène de glycation (processus chimique qui fixe les sucres en excès dans l'organisme sur les fibres de collagène) entraînant une rigidification et donc une perte d'élasticité.
- Perte en acide hyaluronique entraînant une déshydratation
- Ralentissement de la microcirculation sanguine perturbant la thermorégulation

❖ **Au niveau de l'hypoderme :**

- Les adipocytes perdent du volume et l'hypoderme s'amincit sur certaines zones

A ce vieillissement génétiquement programmé s'ajoutent des facteurs environnementaux qui vont accélérer le processus : les agressions climatiques, pathologiques, l'hygiène de vie (tabac, alcool, exposition solaire), la pollution etc.

b. Le vieillissement lié aux facteurs extrinsèques

Le photovieillissement

Egalement appelé *héliodermie* ou *vieillissement actinique*, le photovieillissement est le vieillissement cutané lié au rayonnement solaire. On observe alors une accumulation des facteurs génétiques (vus précédemment) aux facteurs environnementaux tels que l'exposition solaire. Cela engendre donc une grande variabilité du photovieillissement selon les individus.

On sait que le « capital soleil » n'est pas égal pour tous en fonction du phototype de peau. Ainsi, les peaux les plus blanches vont vieillir plus rapidement que les peaux mates ou foncées. On sait également que la durée et l'intensité de l'exposition solaire va jouer dans le photovieillissement de la peau. On remarque d'ailleurs que l'état de vieillissement de la peau chez un même individu est corrélé à la durée et à l'intensité de l'exposition (figure 14).



Figure 14 : Photovieillissement, la peau exposée semble avoir 30 ans de plus que la peau couverte chez cette cultivatrice²⁴.

Au niveau du visage, on voit apparaître fréquemment des taches de lentigos solaires brunâtres voire des kératoses actiniques grisâtres et rugueuses (figure 15 et 16).

24 - BEYLOT C. Vieillissement cutané – Prévenir, corriger, rajeunir, 2007. Page 16, photo 6.



Figure 15 : Photovieillissement, Lentigos solaires²⁵.



Figure 16 : Photovieillissement, nombreuses kératoses actiniques, rouge brun, rugueuses²⁶.

On voit également apparaître des rides, marqueur le plus frappant du vieillissement cutané pour les patients (Figure 17).

25 - BEYLOT C. Vieillissement cutané – Prévenir, corriger, rajeunir,2007. Page 17, photo 7.

26 - BEYLOT C. Vieillissement cutané – Prévenir, corriger, rajeunir,2007. Page 17, photo 8.

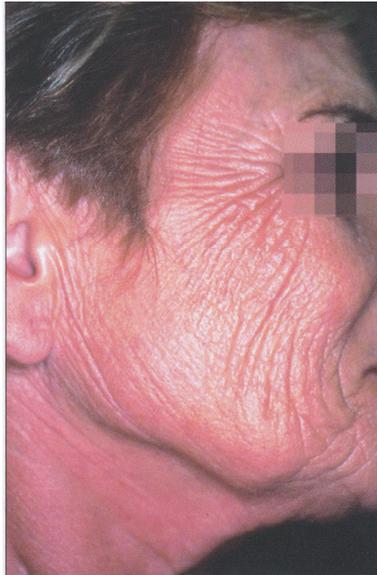


Figure 17 : Rides profondes au niveau du visage. Elastose solaire majeure (type IV de la classification de Glogau²⁷.

On remarque une peau parcourue de rides plus ou moins profondes avec ce que l'on appelle le « plissé soleil » au niveau de la lèvre supérieure qui est caractéristique d'un excès d'exposition solaire (figure 18).

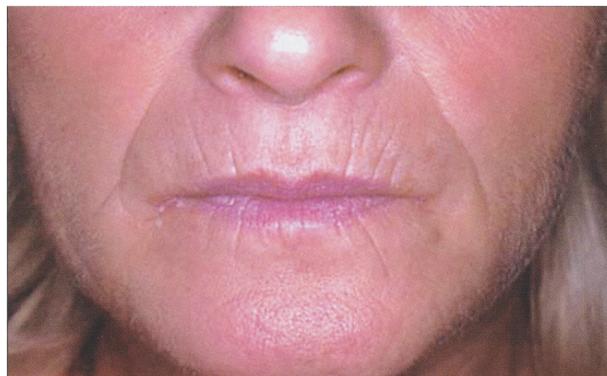


Figure 18 : "Plissé soleil" de la lèvre supérieure. Rides profondes aussi de la lèvre inférieure²⁸.

Il existe une classification des signes du vieillissement cutané : la classification de Glogau.

27 - BEYLOT C. Vieillissement cutané – Prévenir, corriger, rajeunir,2007. Page 18, photo 13.

28 - BEYLOT C. Vieillissement cutané – Prévenir, corriger, rajeunir,2007. Page 18, photo 14.

Elle se compose de quatre types :

- Type I ou stade 0 : pas de rides, photovieillissement discret et débutant (quelques anomalies pigmentaires).
- Type II ou stade 1 : Rides d'expression, lentigos solaires précoces et visibles.
- Type III ou stade 2 : Rides permanentes avec photovieillissement évolué (lésions dyschromiques nettes).
- Type IV ou stade 3 : des rides partout avec photovieillissement sévère.

Le vieillissement lié au tabac

Le tabac est un facteur environnemental qui va majorer fortement le vieillissement cutané, surtout le photovieillissement. Plusieurs facteurs sont en causes :

- Le tabac entraîne une augmentation de la vasopressine et donc une diminution du flux sanguin : la peau est moins bien vascularisée.
- Le tabac favorise la production de radicaux libres délétères entraînant la dégradation des fibres élastiques etc.
- Augmentation du cross-linking du collagène. Le cross-linking est une réaction chimique qui vise à créer des liaisons covalentes entre des atomes ou des molécules. Ces liaisons supplémentaires apportent une rigidité au matériau ou tissu traité.
- Effet anti-estrogène

3. Les hyperpigmentations

L'hyperpigmentation est l'assombrissement d'une zone de la peau ou des ongles causée par une augmentation locale de la mélanine.

Ces taches sont bénignes et indolores, mais souvent considérées comme inesthétiques. Il y a différentes étiologies responsable d'une hyperpigmentation : facteurs génétiques, l'exposition solaire, l'âge, des modifications hormonales, des prédispositions génétiques ou encore des traumatismes cutanés. Selon la cause, l'hyperpigmentation prendra alors différentes formes.

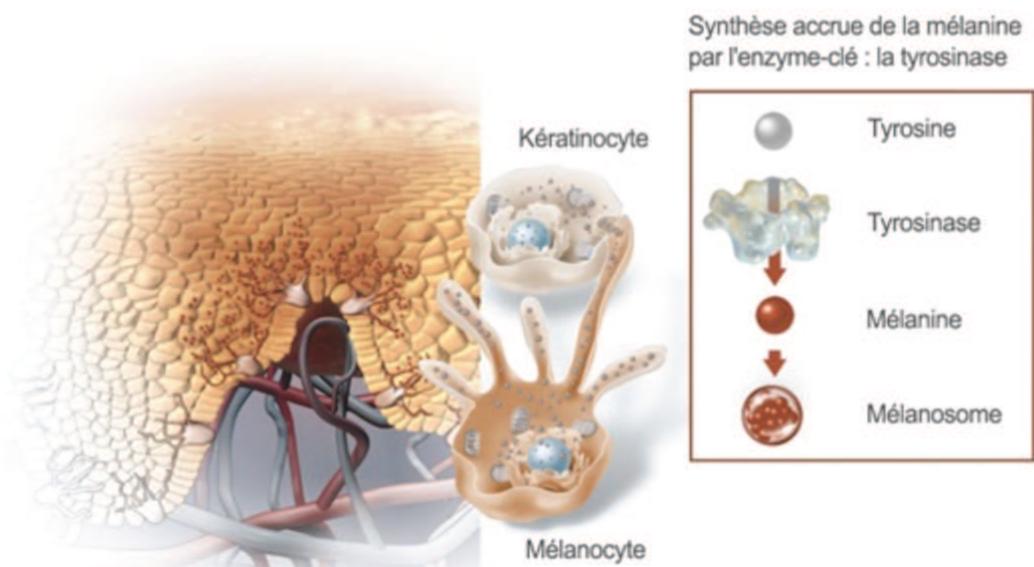


Figure 19 : L'hyperpigmentation.²⁹

Il faudra être vigilant et ne pas confondre taches pigmentaires (bénignes) et mélanome superficiel.

Le mélanome est une tumeur qui atteint des personnes de tout âge. L'exposition aux UV naturels ou artificiels est un facteur augmentant son risque de survenue.

29 - EUCERIN. (Page consultée le 20 octobre 2015). Hyperpigmentation : melasma, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.eucerin.fr/a-propos-de-la-peau/indications/melasma>

Le mélanome peut survenir dans un tiers des cas sur un “grain de beauté” qui existait auparavant mais il survient le plus fréquemment sur une peau saine.

Le mélanome superficiel a une évolution progressive (pendant plusieurs mois voire des années) et son extension est, comme son nom l’indique, superficielle. Son pronostic est bien meilleur que le mélanome nodulaire (qui se présente donc sous la forme d’un nodule le plus souvent pigmenté, d’évolution rapide et pouvant parfois s’ulcérer²⁸).

Le mélanome superficiel se présente sous la forme d’une lésion asymétrique, d’une taille dépassant les 5 mm le plus souvent, avec des différences de teinte. C’est la forme la plus fréquente de mélanome²⁷.



Figure 20 : Mélanome superficiel³⁰.

30 - SYNDICAT NATIONAL DES DERMATOLOGUES VENEREOLOGUES. (Page consultée le 1 avril 2017). Mélanome SSM, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-ssm/>



Figure 21 : Mélanome nodulaire³¹.

3.1. Les différents types de taches pigmentaires

3.1.1. Le lentigo

Les **lentigos** sont des macules de petite taille (moins de 5 mm), bien limitées, de teinte brun-foncée à noir.

Les **macules** sont des taches colorées de la peau, généralement ovales ou arrondies et planes. Leur couleur est très variable, les taches pouvant être blanches, roses, rouges, pourpres, bleues, brunes. Parfois elles peuvent se réunir pour donner des « placards » aux contours plus ou moins réguliers, et plus ou moins étendus.

Le lentigo peut être sénile, simplex (dû à l'âge) ou actinique (lié à l'exposition solaire). Ils montrent une incapacité de l'épiderme à gérer les effets néfastes des UV. Les personnes ayant une peau claire et donc plus vulnérables au soleil, sont les plus concernées par les lentigos.

31 - SYNDICAT NATIONAL DES DERMATOLOGUES VENEREOLOGUES. (Page consultée le 1 avril 2017). Mélanome nodulaire, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-nodulaire/>



*Figure 22 : Lentigo simplex.*³²

Le lentigo actinique, comme dit précédemment, est un lentigo qui survient à la suite d'une exposition solaire. La topographie sera donc le visage, les mains et les dos, zones les plus exposées aux rayons UV. Ils ont une taille variable de quelques millimètres à quelques centimètres.



*Figure 23 : Lentigo actinique.*³³

32 - DERMQUEST. (Page consultée le 6 novembre 2015). Lentigo simplex, [en ligne].
Adresse URL : <https://www.dermquest.com/image-library/image/5044bfd0c97267166cd64317>

33 - SKINSIGHT. (Page consultée le 6 novembre 2015). Solar lentigo, [en ligne].
Adresse URL : <http://www.skinsight.com/adult/solarLentigo.htm>

3.1.2. Les éphélides ou « taches de rousseurs »

Elles concernent principalement les personnes ayant une peau très claire (phototype I ou II). Ce sont des petites taches qui se développent sur le nez, les joues, les membres et le dos, qui sont dus à une mauvaise répartition des mélanocytes.

Elles apparaissent dès l'enfance et s'atténuent avec l'âge. L'association d'un phototype clair et d'éphélides est un marqueur de risque de cancer cutané.



Figure 24 : Exemple d'éphélides.³⁴

3.1.3. Taches café-au-lait

Les taches café-au-lait (TCAL) sont des macules brunes, de couleur homogène, dont la taille peut varier de quelques centimètres à plusieurs dizaines de centimètres. Histologiquement, elles sont très proches des éphélides. Ces pigmentations, le plus souvent présentes à la naissance, sont en général isolées.

34 - DERMIS (Dermatology Information System). (Page consultée le 06 novembre 2015). Ephélides, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.dermis.net/dermisroot/fr/37770/image.htm>



Figure 25 : Exemple de tache café-au-lait.³⁵

Le masque de grossesse est lié à des modifications hormonales et sera aggravé par l'exposition au soleil. En effet, les oestrogènes majoritaires lors de la grossesse stimulent la production de mélanine par les mélanosomes. A la différence des lentigos, il touche plus fréquemment les personnes brunes à la peau mate.

Il est particulièrement courant chez les femmes enceintes (2/3 d'entre elles seront touchées, et particulièrement entre le 4^{ème} et le 6^{ème} mois de grossesse, période à partir de laquelle les taux d'œstrogène et progestérone seront significatives, *Figure 26*) : on l'appelle alors « masque de grossesse » ou « chloasma », et il disparaît habituellement quelques mois après l'accouchement (si ça n'est pas le cas, il est nécessaire de consulter un dermatologue qui pourra prescrire un traitement adapté dépigmentant). Il peut aussi se former suite à la prise d'un contraceptif oral, ou en lien avec certaines maladies hormonales.

35 - JOURNAL INTERNATIONAL DE MEDECINE. (Page consultée le 6 novembre 2015). Melasma, [en ligne]. Adresse URL : http://www.jim.fr/mon_compte/login.phtml

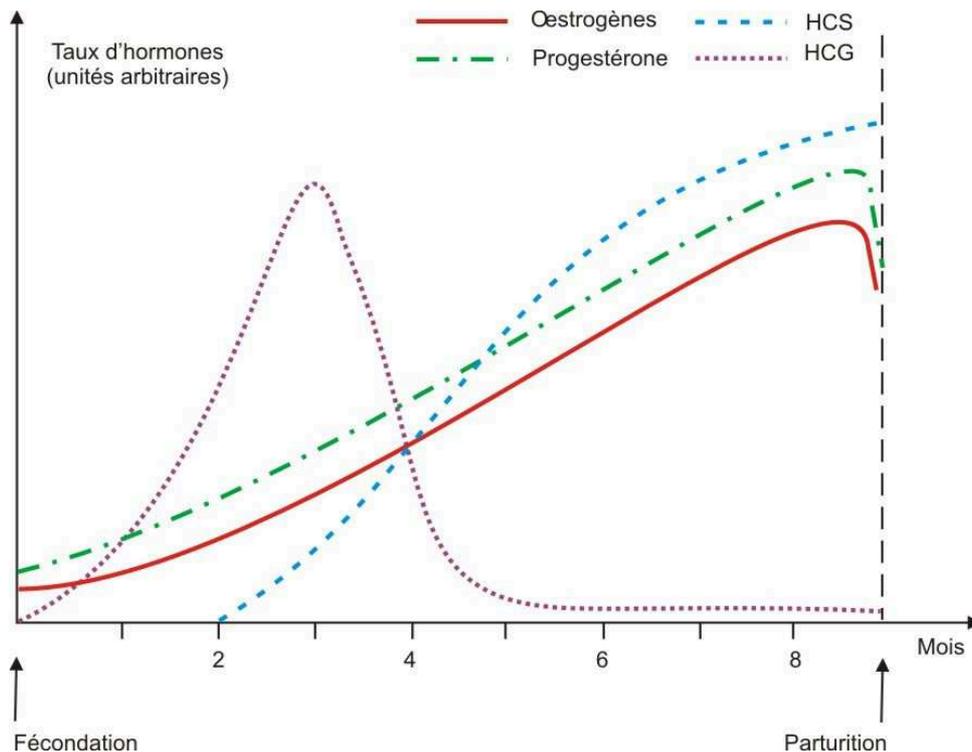


Figure 26 : Variations hormonales pendant la grossesse³⁶.

a. Les origines du melasma

La grossesse s'accompagne d'un accroissement d'œstrogènes qui ont un effet stimulant sur les mélanocytes. Dans certaines zones du visage, les mélanocytes se dérèglent face à cette stimulation et produisent de la mélanine en excès qui vient s'accumuler et former des taches.

On observe deux situations :

- **Taches superficielles** (70 % des cas) : les grains de mélanine se déposent uniquement au niveau de l'épiderme. Le pronostic de guérison est alors très favorable.

36 - UNIVERSITE DE LILLE. (Page consultée le 19 avril 2017). Hormones et gestation, [en ligne]. Adresse URL : http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation_web.publi/web/co/05_3_hormones.html

- **Taches plus profondes** (30% des cas) on appelle cela le chloasma : les amas de mélanine colonisent le derme ou le derme et l'épiderme à la fois. La disparition du chloasma est plus difficile à obtenir.

b. Topographie du melasma

On distingue trois types de melasma en fonction de la localisation des lésions :

- Un type centrofacial qui est le plus fréquent : front, joues, nez, menton
- Un type malaire : joues, nez
- Un type maxillaire : partie supérieure des joues.

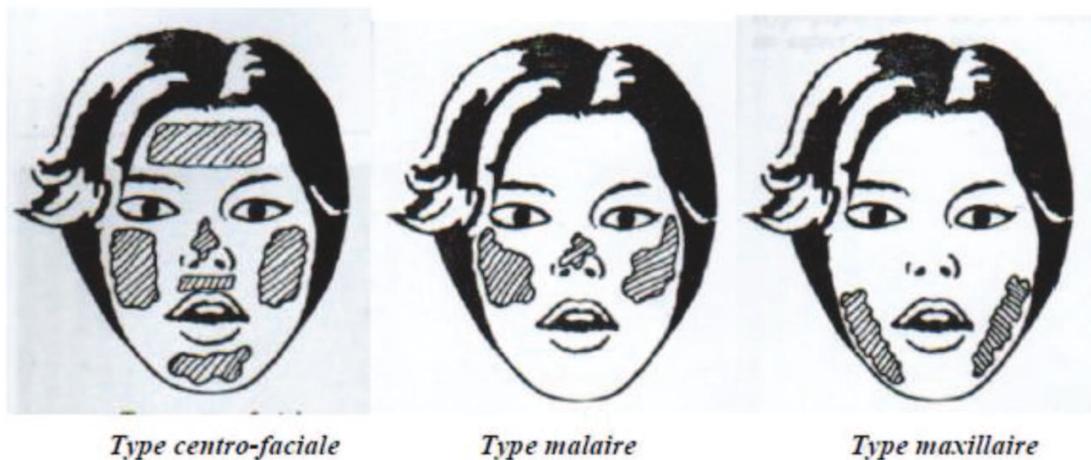


Figure 27 : Topographies du melasma.³⁷

Il existe un outil permettant de mesurer la sévérité d'un melasma et d'évaluer l'efficacité d'un traitement : c'est l'échelle MASI (*Melasma Area and Severity Index*)³⁸. On mesure dans un

37 - OUALID Eve. Les produits dépigmentant : le point en 2011. Thèse d'exercice : pharmacie : Grenoble, 2011.

38 - GLOBAL DERMATOLOGY. (Page consultée le 29 janvier 2017). MASI, [en ligne]. Adresse URL: <http://www.globale-dermatologie.com/masi-melasma-area-and-severity-index-echelle-de-masi-pour-les-professionnels.html#.WI4X6Bh7S8o>

premier temps la surface atteinte par le melasma en mesurant à quatre endroits : le front, la région maxillaire droite et gauche et le menton.

Cela permet de différencier 6 grades :

- Grade 1 : moins de 10% de la surface atteinte
- Grade 2 : de 10% à 29% de la surface atteinte
- Grade 3 : de 30% à 49% de la surface atteinte
- Grade 4 : de 50% à 69% de la surface atteinte
- Grade 5 : de 70% à 89% de la surface atteinte
- Grade 6 : de 90% à 100% de la surface atteinte.

Aussi, on mesurera le degré de pigmentation et son homogénéité qui seront alors gradés selon l'échelle suivante :

- Grade 1 : léger
- Grade 2 : modéré
- Grade 3 : marqué
- Et grade 4 : maximal.

Ensuite, une formule chimique mettant en lien ces divers grades permet d'aboutir à un Score dit Score de MASI.

Le problème de cette méthode est qu'elle est subjective car l'évaluation de chaque critère dépend vraiment du dermatologue qui prend les mesures.

3.1.4. Hyperpigmentation cicatricielle

Ces taches font suite à un traumatisme (coupure, brûlure), une infection, une réaction cutanée à un médicament ou encore des troubles cutanés comme l'eczéma ou l'acné.

La peau peut rester plus foncée dans les zones affectées. Ce type d'hyperpigmentation s'observe tout particulièrement sur les peaux mates ou sombres, plus riches en mélanine.

C'est le cas par exemple des taches liées à l'acné (à ne pas confondre avec les cicatrices d'acné qui elles sont en reliefs et ne seront pas traitées par les traitements anti taches). Ces taches sont dues à l'explosion des mélanosomes qui libèrent alors brutalement leur mélanine dans la couche cornée, responsable des taches.

3.1.5. La dermatite en breloque

Ce sont des taches brunes liées à l'application de parfum contenant notamment de l'essence de bergamote. En effet, la bergamote contient du bergaptène (5-méthoxypsoralène) qui est une furocoumarine et donc photosensibilisante (elle abaisse le seuil de réaction des mélanocytes aux UV).

Le terme « en breloque » est lié à l'utilisation ancienne du parfum qui consistait à déposer une goutte dans le décolleté. La tache prenait alors l'aspect d'un pendentif.

3.2. Différents actifs susceptibles de modifier la pigmentation

Avant toute chose, il faut savoir qu'on ne peut pas agir sur tous les types d'hyperpigmentations. En effet, certaines comme les éphélides ou les taches café-au-lait sont liées à une prédisposition génétique et ne peuvent pas être modifiées.

Néanmoins, on pourra agir sur le lentigo, le melasma, les hyperpigmentations cicatricielles et la dermatite en breloque. Différentes substances actives présentent potentiellement des effets sur la pigmentation. Selon les cas, ils seront utilisables dans la formulation de produits cosmétiques et/ou de médicaments, comme détaillé ci-après.

3.2.1. Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes représentent une classe de médicaments soumis à prescription médicale principalement utilisés pour leur puissante action anti-inflammatoire mais également pour leur propriétés antiallergiques et immunosuppressives. Le choix de la voie d'administration sera fonction de la pathologie traitée. Lorsqu'ils sont utilisés de manière locale, on parle de dermocorticoïdes.

Malgré l'intérêt thérapeutique de ces molécules, les dermocorticoïdes sont pourvus d'un nombre important d'effets indésirables parmi lesquels on retrouve un fort pouvoir dépigmentant cutané. C'est une des raisons pour laquelle les dermocorticoïdes sont fréquemment détournés de leur usage premier.

Leur mécanisme d'action n'est pas bien connu. En effet, les dermocorticoïdes inhiberaient, par inhibition des stéroïdes endogènes, la production de mélanine et limiteraient également la desquamation et donc l'apport de pigments mélaniques dans la peau³⁹.

Voici une classification non exhaustive des divers topiques corticoïdes retrouvés sur le marché en France, du plus fort pouvoir anti-inflammatoire au plus faible.

39 - Dadzie OE, Petit A, Skin bleaching: highlighting the misuse of cutaneous depigmenting agents, J. of European Academy of Dermatology and Venereology, 2009, 23, 741-750

Dermocorticoïdes	Puissance d'action Anti-inflammation
<ul style="list-style-type: none"> • Dermoval® - Clobétasol • Diprolène® - Bétaméthasone 	Très fort
<ul style="list-style-type: none"> • Betneval® ou Diprosone® - Bétaméthasone • Flixovate® - Fluticasone • Epitepic® - Difluprednate 	Fort
<ul style="list-style-type: none"> • Locapred® - Désonide 	Modéré
<ul style="list-style-type: none"> • Hydrocortisone 	Faible

Tableau 6 : Dermocorticoïdes et puissance d'action⁴⁰.

Il est important de noter que ces produits sont couramment détournés de leur usage par les populations africaines pour leurs propriétés dépigmentants⁴¹.

Aussi, l'utilisation chronique (supérieure à 1 mois) de dermocorticoïdes entraîne un syndrome d'addiction aux stéroïdes. Lors d'un arrêt brutal de l'utilisation de ces dermocorticoïdes, les tissus souffrent de brûlures intenses, calmées uniquement par l'application de corticoïdes⁴².

Outre ces effets d'addiction aux corticoïdes, on observe également, comme effets indésirables un amincissement de la peau et une fragilité accrue de cette dernière, que l'on appelle atrophie de la peau. On observe également une sécheresse accrue de la peau ainsi qu'une augmentation des infections cutanées types mycoses, infections parasitaires, bactériennes et virales, en lien avec l'immunosuppression locale qu'entraîne l'application de corticoïdes⁶⁷.

40 - Nnruka E, Okoye O, Topical steroid abuse: its use as a depigmenting agent, Journal of the National Medical Association, 2006, 98, 934-939

41 - Prescrire rédaction. Cosmétiques éclaircissants : beaucoup d'effets indésirables parfois graves. 2011, 31, 350-357

42 - Dadzie OE, Petit A, Skin bleaching: highlighting the misuse of cutaneous depigmenting agents, Journal of European Academy of Dermatology and Venereology, 2009, 23, 741-750

Aussi, l'application de corticoïdes sur la peau peut être responsable d'un passage systémique de ces molécules, certes variable d'un individu à l'autre notamment en fonction de la présence de lésions ou non sur la surface traitée. Néanmoins, au vu des applications parfois répétées et sur de grandes surfaces cutanées, les effets indésirables peuvent être graves et donc non négligeables. On peut notamment constater un hypercorticisme, une insuffisance surrénalienne, une hypertension artérielle, des troubles de la glycémie, de l'ostéoporose etc.⁴³

Il est également important de mettre en garde les utilisatrices en âge de procréer. En effet, les dermocorticoïdes exposent à un passage systémique mais aussi à un passage transplacentaire et donc expose le fœtus aux mêmes effets systémiques que détaillés précédemment. Par ailleurs, une application de corticoïdes sur l'abdomen lors de la grossesse entraîne un défaut de cicatrisation notamment lors des accouchements par césarienne⁶⁸.

3.2.2. Les rétinoïdes

C'est une famille de molécule dérivée de la vitamine A.

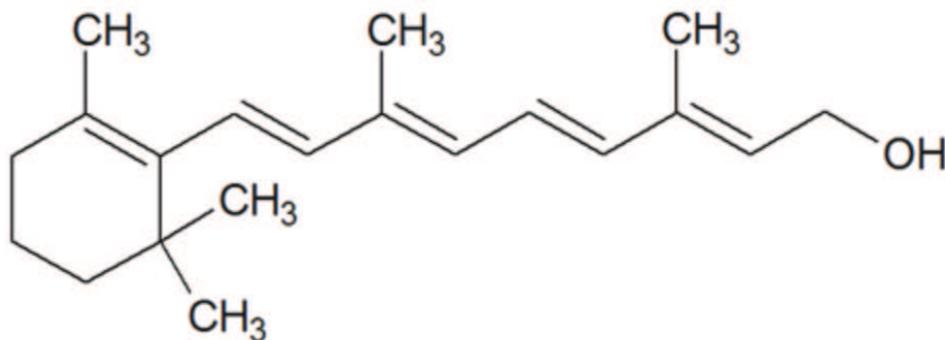


Figure 28 - Structure de la vitamine A ou Rétinol⁴⁴.

43 - Prescrire rédaction. Cosmétiques éclaircissants : beaucoup d'effets indésirable parfois grave. 2011, 31, 350-357

44 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 12 octobre 2016). Vitamine A, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_A

Ils sont très utilisés en cosmétique pour lutter contre les signes du vieillissement cutané et, plus récemment, pour lutter contre les taches pigmentaires.

Il y a différentes molécules utilisées :

Le **rétinaldéhyde** (ou rétinol) est le précurseur de l'acide rétinoïque.

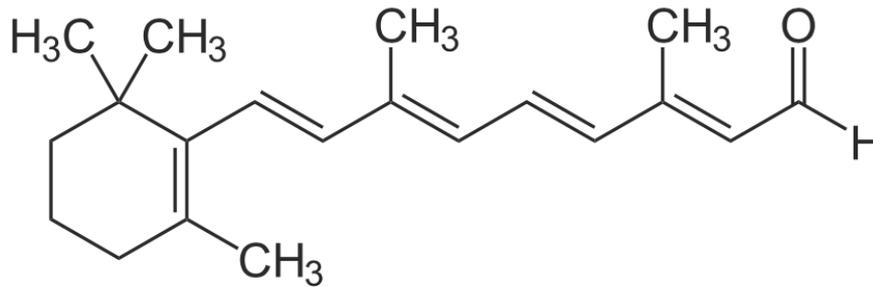


Figure 29 - Structure du rétinaldéhyde⁴⁵.

Une étude montre que ce précurseur est plus efficace à dose équivalente que l'acide rétinoïque lui-même, démontrant alors les propriétés dépigmentante propres au rétinaldéhyde.

On le retrouve en cosmétique à faible dose (ex. Gamme Triacnéal des laboratoires Avène).

La **trétinoïne** et **l'isotrétinoïne** (isomères de l'acide rétinoïque) ont un rôle puissant lors des différentes étapes de la mélanisation. Ce sont des molécules qui nécessitent une prescription médicale.

45 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 12 octobre 2016). Rétinal, [en ligne]. Adresse URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Rétinal>

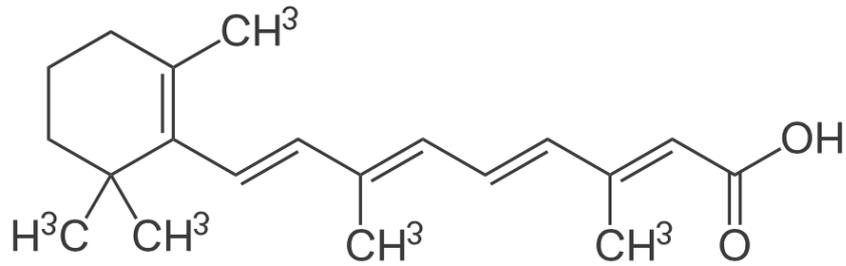


Figure 30 - Structure de la trétinoïne⁴⁶.

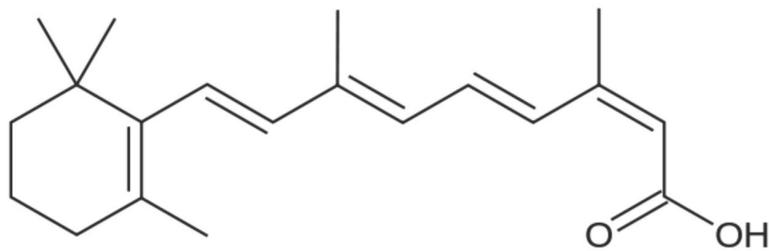


Figure 31 - Structure de l'isotrétinoïne⁴⁷.

Il y a à la fois une action directe en agissant sur le mélanocyte et une action indirecte en agissant sur les kératinocytes en favorisant la desquamation et la migration des mélanocytes dans les kératinocytes. Ainsi, utilisés en association avec d'autres agents dépigmentants, ils vont potentialiser leurs effets⁴⁸.

Les effets recherchés ne seront visibles qu'au bout de 24 semaines de traitement.

L'adapalène et la *tazarotène*, dérivés rétinoïques plus récent, sont deux molécules utilisées en dermatologie pour des problèmes de peaux autres que l'hyperpigmentation⁴⁹. L'adapalène que l'on retrouve dans la spécialité Differine® ou Epiduo® (en association avec le peroxyde de

46 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 12 octobre 2016). Trétinoïne, [en ligne]. Adresse URL :

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Trétinoïne>

47 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 12 octobre 2016). Isotrétinoïne, [en ligne]. Adresse URL :

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Isotrétinoïne>

48 - Ortonne JP, Retinoid therapy of pigmentary disorders, *Dermatology Therapy*, 2006, 19, 280-288

49 - Grimes P, Callender V, Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin : a double-blind, randomized, vehicle-controlled study, *Cutis*, 2006, 77, 45-50

benzoylé) est indiquée dans le traitement de l'acné vulgaire tandis que la tazarotène (spécialité Zorac®) est indiquée dans le traitement du psoriasis.

Cependant, des études ont permis de mettre en avant l'action dépigmentante de ces deux produits avec des résultats observés assez rapidement (2 à 4 semaines après le début du traitement pour la tazarotène)⁵⁰.

Il faut néanmoins être vigilant quant à l'utilisation locale de ses produits. En effet, de nombreux effets indésirables d'irritations cutanées sont observés. On préconise donc d'application de ces crèmes à distance des muqueuses. Il faut aussi savoir que des troubles locaux de la pigmentation peuvent être observés, mais ce sont des effets réversibles et transitoires. Aussi, la barrière cutanée étant fragilisée par l'application de ces produits, la pénétration cutanée d'autres médicaments éventuels sera décuplée. Il est connu que ces molécules, lorsqu'elles sont administrées par voie orale ont des effets tératogènes, il ne faut pas exclure le risque malformatif lié à une absorption cutanée et il est donc préférable de ne pas délivrer ces produits à une femme enceinte⁵¹.

Ce sont des molécules qui nécessitent une prescription médicale.

3.2.3. Les agents dépigmentants agissant sur la mélanogénèse

Les agents dépigmentants vont agir sur la mélanogénèse. Ils peuvent agir en jouant sur diverses enzymes : la tyrosinase, la TRP-1, la TRP-2, la peroxydase mais aussi en jouant, comme dit précédemment, sur le transfert des mélanosomes vers les kératinocytes, en dégradant la mélanine ou les mélanosomes.

Divers actifs pourront être utilisés, chacun avec sa cible. Ils pourront parfois être associés pour combiner les différents mécanismes et augmenter l'efficacité.

50 - Ortonne JP, Retinoid therapy of pigmentary disorders, Dermatology Therapy, 2006, 19, 280-288 page282

51 - Prescrire le guide 2012 "3-1-4 Patients sous rétinoïdes topiques" 2012, page 131.

a. L'hydroquinone



Figure 32 - Structure de l'hydroquinone⁵².

L'hydroquinone (1,4 dihydrobenzène) est un des premiers dépigmentants utilisés sur le marché (depuis 1986), c'est un dépigmentant de référence. Son efficacité est proportionnelle à sa concentration (qui peut varier de 2 à 10% dans les produits cosmétiques en France)⁵³.

L'hydroquinone agit de trois façons :

- Elle agit comme un leurre lors de la synthèse de la mélanine. En effet, sa structure étant très proche de celle des précurseurs de la mélanine, l'hydroquinone va alors être en compétition et ainsi inhiber sa synthèse.
- Elle va inhiber la tyrosinase par interaction avec celle-ci
- Aussi, elle va donner des quinones qui vont oxyder les membranes des lipides et des protéines de la tyrosinase empêchant la formation de DOPA en mélanine⁵⁴.

Retrouvé à l'état naturel dans le café, le thé, la bière et le vin, l'hydroquinone est aussi synthétisée chimiquement. Cette molécule désormais interdite dans les produits cosmétiques depuis le 6 février 2001 (sauf dans les produits capillaires, mais à une concentration maximum de 0,3%)⁵⁵.

52 - INRS. (Page consultée le 12 octobre 2016). Hydroquinone, [en ligne]. Adresse URL :

http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_159

53 - Sarkar R, Arora P et al, Cosmeceutical for hyper pigmentation : What is available, 2013, Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery, 6, 4-11

54 - Davis E, Callender V, Postinflammatory for hyperpigmentation : What is available, 2013, Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery, 6, 4-11

55 - Règlement (CE) N° 1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. (Page consultée le 12 octobre 2016), [PDF]. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF>

En effet, en plus de ses effets indésirables d'irritation de la peau, il a été observé que les métabolites de l'hydroquinone tels que le para-benzoquinone et l'hydroquinone, associés au glutathion sont responsable de la survenue de cancer sur le long terme.

Par mesure de précaution, l'usage local de ces produits dans les crèmes à visée éclaircissante est également interdit.

Cependant, l'hydroquinone peut encore être utilisée mais sous prescription médicale (comme médicament et non plus cosmétique). On la retrouve notamment dans des préparations magistrales sous le nom de formule originale de Kligman (avec corticoïdes) ou formule modifiée de Kligman (sans corticoïdes)⁵⁶. Cette préparation est photosensibilisante (par la présence de rétinoïdes notamment), il est donc important d'utiliser conjointement et ce pendant toute la durée du traitement, un produit de protection solaire d'indice SPF 50. Il faudra également être très vigilant quant à l'utilisation de ce produit sur le long terme, chez la femme en âge de procréer car il y a risque de passage systémique et d'atteinte hépatique et squelettique.

b. Le méquinol

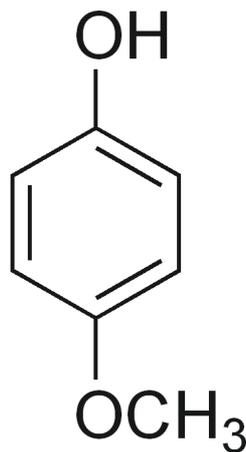


Figure 33 - Structure du méquinol⁵⁷.

56 - Sarkar R, Arora P et al, Cosmeceutical for hyperpigmentation : What is available, 2013, Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery, 6, 4-11

57 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 12 octobre 2016). Méquinol, [en ligne]. Adresse URL : <https://en.wikipedia.org/wiki/Mequinol>

Le méquinol est le seul dérivé phénolique de l'hydroquinone à être commercialisé en France. On retrouve ce composé dans des spécialités non listées telles que, Clairodermyl® (dosé à 5 ou 10%), Any® (dosé à 8%) ou encore Leucodinine® (dosé à 10%). Ces spécialités ne sont pas soumises à prescription médicale.

Ses propriétés mélanocytotoxiques sont proches de celle de l'hydroquinone. En effet, il agit d'une part en inhibant la synthèse de mélanine par inhibition de la DOPA. Cependant, le mécanisme d'action complet est aujourd'hui inconnu⁵⁸.

Il pourra être appliqué deux fois par jour jusqu'à obtention des résultats souhaités (il faut savoir que plus longtemps ce produit est appliqué, meilleur seront les résultats). Les résultats seront visibles après 4 à 12 mois de traitement lorsqu'il est utilisé seul. Bien souvent, on l'associe avec un faible taux de trétinoïne (0,001 %) permettant d'accélérer les résultats (24 semaines en moyenne). Cependant, la dépigmentation n'est pas irréversible, il convient donc de protéger la peau d'une éventuelle exposition solaire afin d'éviter la récurrence⁵⁹.

Les effets indésirables principalement observés sont des irritations (avec sensation de brûlure) et une dépigmentation irrégulière avec apparition de taches blanches⁶⁰.

Par précaution, ce traitement ne sera pas appliqué sur les femmes enceintes, allaitantes et sur les enfants de moins de 12 ans.

58 - Sarkar R, Arora P et al, Cosmeceutical for hyperpigmentation: What is available, 2013, Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery, 6, 4-11

59 - Davis E, Callender V, Postinflammatory for hyperpigmentation: What is available, 2013, Journal of Cutaneous and Anesthetic Surgery, 6, 4-11

60 - Gupta D, Kumari R et al, Depigmentation therapies for vitiligo, Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 202, 78, 49-58

c. L'arbutine et dérivés

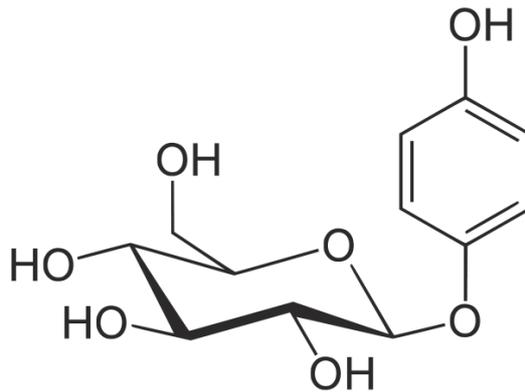


Figure 34 - Structure de l'arbutine⁶¹.

L'arbutine est un hétéroside phénolique dont la structure est proche de l'hydroquinone. On le retrouve notamment dans les feuilles de la busserole (*Arctostaphylos uva-ursi*) et en quantité moindre dans les feuilles de canneberges (*Vaccinium oxycoccos*) et de myrtilles (*Vaccinium myrtillus*)⁶².

Son activité tout comme sa formule est proche de l'hydroquinone : elle diminue l'activité de la tyrosinase par inhibition compétitive et empêche la maturation du mélanosome⁶³.

L'action de l'arbutine est dose-dépendante et elle présente une toxicité inférieure à l'hydroquinone, ce qui en fait l'un des plus efficaces dépigmentants retrouvé dans les cosmétiques. Cependant, l'utilisation de fortes doses d'arbutine entraîne une hyperpigmentation paradoxale⁶⁴.

Différents travaux de recherche ont permis de mettre en évidence des dérivés de l'arbutine⁴¹.

61 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 17 octobre 2016). Arbutine, [en ligne]. Adresse URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Arbutine>

62 - Davis E, Callender V, Postinflammatory Hyperpigmentation, The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2010, 3, 20-31

63 - Chamla S, deLong MA et al, Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyarbutin and its second-generation derivatives, British Journal of Dermatology Symposium Proceedings, 2008, 13, 20-24

64 - Chamla S, deLong MA et al, Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyarbutin and its second-generation derivatives, British Journal of Dermatology Symposium Proceedings, 2008, 13, 20-24

La **déoxyarbutine** est un dérivé de première génération obtenu par dés-hydroxylation de l'arbutine. A la différence de l'arbutine, la déoxyarbutine détruit de manière réversible les mélanocytes.

Une étude a permis de démontrer qu'en plus d'une efficacité supérieure de ce dérivé, la cytotoxicité est moins forte et donc la déoxyarbutine est mieux tolérée par la peau⁴³.

L'efficacité de ce dérivé fut démontré par une étude comparative entre l'arbutine et la déoxyarbutine. Il en ressort que le plus efficace des dérivés d'arbutine est la déoxyarbutine suivie des autres dérivés d'arbutine et de l'arbutine elle-même⁶⁵.

Le **déoxyfurane**, le **thiodéoxyarbutine** et le **fluorodéoxyarbutine** sont les dérivés de deuxième génération. Ils auront une meilleure tolérance cutanée.

d. L'acide kojique

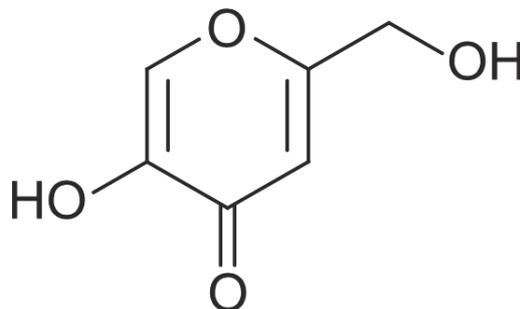


Figure 35 - Structure de l'acide kojique⁶⁶.

L'acide kojique ou 5-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-4-pyrone est un métabolite fongique produit par quelques espèces d'*Acetobacter*, d'*Aspergillus* et *Penicillium*. Son action provient de sa capacité à inhiber l'action de la tyrosinase par chélation du cuivre au niveau du site d'action de l'enzyme. Il agit par inhibition de la production de tyrosinase libre⁶⁷.

65 - Zhu W, Gao J, The use of botanical extracts as topical skin lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, 2008, 13, 20-24

66 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 25 octobre 2016). Acide kojique, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_kojique

67 - Bandyopadhyay D, Topical treatment of melasma, Indian Journal of Dermatology, 2009, 54, 303-309

C'est un dépigmentant dont l'action reste controversée. En effet, il est reconnu comme sensibilisant (il peut être responsable de dermatite de contact et d'érythème)⁶⁸ et certaines études ont établi un possible effet mutagène. Pour ces raisons, il est interdit au Japon. L'innocuité de l'acide kojique a été récemment réévaluée par le Comité scientifique européen sur les produits cosmétique. La substance a été identifiée comme sensibilisatrice mais pas photo sensibilisatrice⁶⁹.

e. L'extrait de réglisse

Les extraits de racine de réglisse sont des composés fréquents dans les cosmétiques dépigmentants. Ces produits seraient des agents prometteurs dans le traitement des troubles pigmentaires⁷⁰.

La **Glabridine** est le principal composé extrait de la racine de réglisse. Elle agit par inhibition de la tyrosinase.

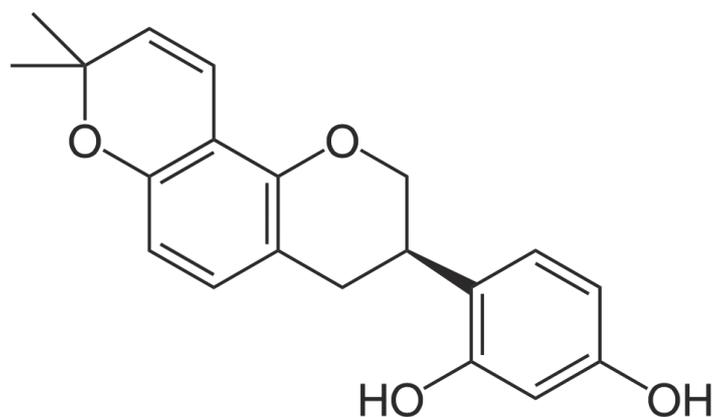


Figure 36 - Structure de la Glabridine⁷¹.

68 - Chamla S, deLong MA et al, Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyarbutin and its second-generation derivatives, British Journal of Dermatology Symposium Proceedings, 2008, 13, 20-24

69 - PREMIUM BEAUTY NEWS. (Page consultée le 25 octobre 2016). Opinion on kojic acid, [PDF]. Adresse URL : http://www.premiumbeautynews.com/IMG/pdf/sccp_kojic-2.pdf

70 - Davis E, Callender V, Postinflammatory Hyperpigmentation, The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2010, 3, 20-31

71 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 26 octobre 2016). Glabridin, [en ligne]. Adresse URL : <https://en.wikipedia.org/wiki/Glabridin>

Une étude a montré que la pigmentation provoquée par les UVB est inhibée par l'application topique de 0,5% de glabridine⁷².

Son action dans la mélanogénèse permet l'inhibition de l'oxydation des o-diphénols en o-quinones, soit l'activité diphénolase de la tyrosinase⁷³.

La **liquiritine** est un flavonoïde retrouvé dans la réglisse, c'est d'ailleurs lui qui est responsable de sa couleur jaune.

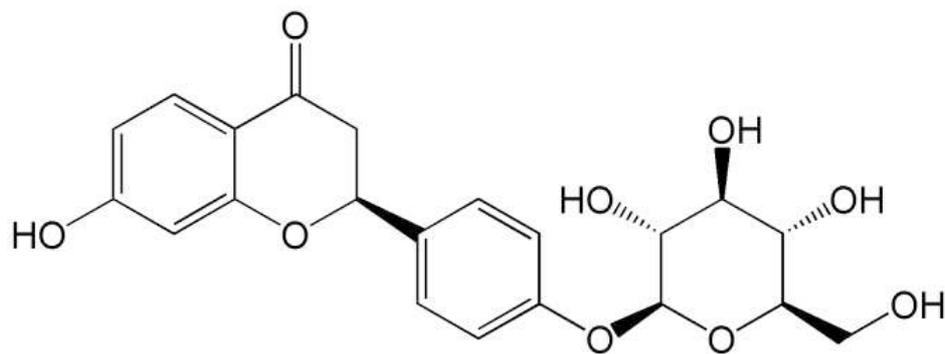


Figure 37 - Structure de la Liquiritine⁷⁴.

Son mécanisme est différent des autres dépigmentants vu jusqu'à maintenant car elle n'agit pas sur la tyrosinase. En effet, elle agit sur la dépigmentation cutanée en dispersant la mélanine et en favorisant son élimination au niveau épidermique.

Une étude a montré l'efficacité de la liquiritine lors d'une application journalière à 1 gramme pendant au moins 4 semaines. Alors, on peut observer un éclaircissement de la tache, une diminution voire une disparition. Les effets secondaires semblent être minimes⁷⁵.

72 - Yokota T, Nishio H et al, The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation, *Pigment Cell Research*, 1998, 11, 355-361

73 - Kim YJ, Uyama H, Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2005, 39, 299-301

74 - RESEARCHGATE. (Page consultée le 26 octobre 2016). Chemical structure of liquiritin, [en ligne]. Adresse URL : https://www.researchgate.net/figure/262814556_fig1_Chemical-structure-of-liquiritin

75 - Davis E, Callender V, Postinflammatory Hyperpigmentation, *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2010, 3, 20-31

f. Le Niacinamide

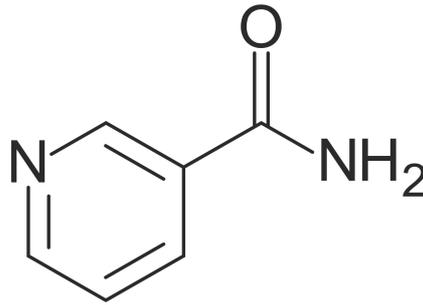


Figure 38 - Structure du Niacinamide⁷⁶.

Le niacinamide (3-pyridinecarboxamide) est l'amide physiologiquement actif de l'acide nicotinique, la vitamine B3. Cette molécule a de nombreux effets sur la peau : elle présente une action anti-inflammatoire dans l'acné, une action anti-oxydante, préviendrait la photo-immunosuppression et la photo-carcinogénèse. C'est un produit utilisé localement dans le traitement des lésions cutanées des dermatites.

Une étude anglaise a démontré que le niacinamide empêcherait le transfert des mélanosomes dans les kératinocytes. Cette même étude a comparé l'effet du niacinamide à celui d'un placebo de manière à vérifier l'efficacité de cette molécule. Il ressort de cette étude que le niacinamide a en effet une réelle efficacité sur les hyperpigmentations cutanées et ce pendant une durée de 4 semaines. A partir de ce temps de traitement, il est observé une diminution de l'efficacité du niacinamide mais qui reste néanmoins plus efficace à 8 semaines qu'un placebo (cf. graphique suivant)⁷⁷ : on parle d'effet plateau, effet que l'on rencontre également avec les rétinoïdes.

76 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 26 octobre 2016). Nicotinamide, [en ligne]. Adresse URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Nicotinamide>

77 - Hakoziaki T, Minwalla L, The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer, British Journal of Dermatology, 2002, 147, 20-31

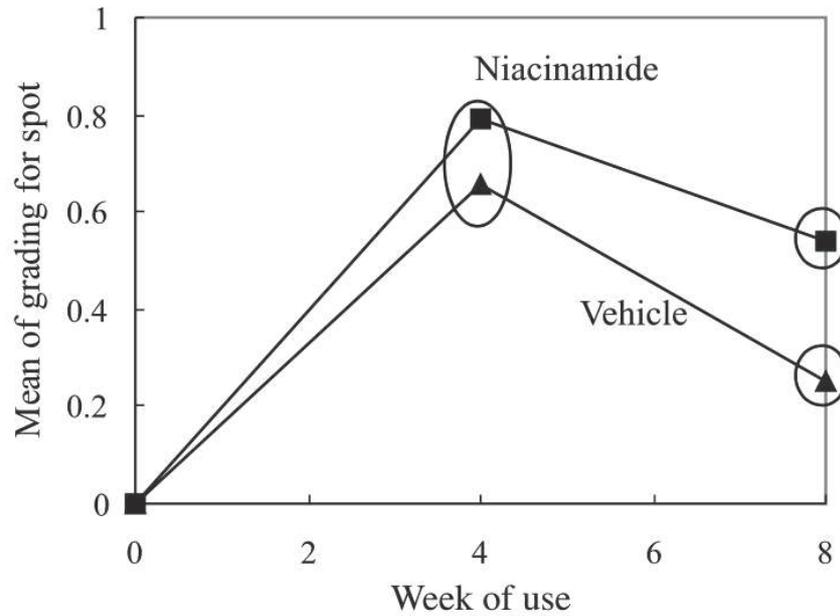


Figure 5. Mean visual grading for reduction of area of hyperpigmentation: pretreatment vs. 4 and 8 weeks post-treatment. Individual points circled at same week of use indicate significant difference ($P < 0.05$); pairs of points circled at same week of use indicate no significant difference.

Figure 39 - Effets du niacinamide vs placebo sur les hyperpigmentations⁷⁸.

g. Le N-acétyl-glucosamine

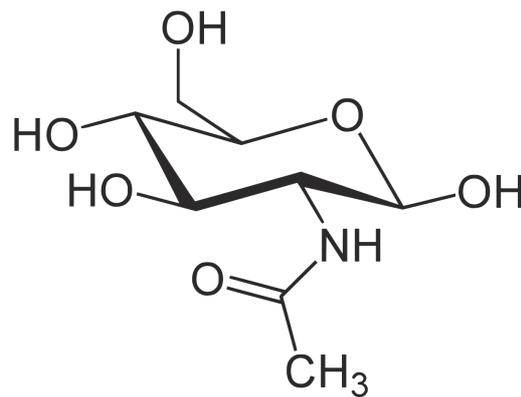


Figure 40 - Structure du N-acétyl-glucosamine⁷⁹.

78 - Hakoziaki T, Minwalla L, the effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer, *British Journal of Dermatology*, 2002, 147, 20-31

79 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 26 octobre 2016). N-Acétyleglucosamine, [en ligne]. Adresse URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/N-Acétyleglucosamine>

C'est une molécule retrouvée dans tous les tissus humains. Il est connu pour être le précurseur de l'acide hyaluronique, un polymère très connu et très utilisé dans les cosmétiques notamment pour sa capacité à attirer et retenir l'eau dans la peau. Le N-acétyl-glucosamine aurait donc un effet positif sur la synthèse de l'acide hyaluronique, mais pas que.

En effet, cette molécule aurait aussi la faculté d'accélérer la cicatrisation et de diminuer la taille des rides. Elle inhiberait la tyrosinase (en inhibant la glycosylation enzymatique) et donc la synthèse de mélanine, ce qui semble particulièrement intéressant pour une modification de la mélanogénèse.

Cette étude a permis également d'établir l'intérêt de l'association du niacinamide et du N-acétyl-glucosamine. En effet, ces deux molécules ont un mode d'action différent et leur association permettrait une distribution homogène de la mélanine dans la peau et donc une diminution des taches pigmentaires.

Ce composé est globalement bien toléré en usage local, quelques cas de sensation d'irritation modérée ont été rapportés par un petit nombre de patients⁸⁰.

h. Les dérivés du soja

Les molécules extraites du soja possèdent plusieurs propriétés intéressantes en cosmétologie. En effet, beaucoup d'études *in vitro* ont montré que les extraits du soja avaient de nombreuses actions : ils stimulent la synthèse de collagène, amorcent le processus de réparation de l'élastine, possèdent des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes.

En plus de ces propriétés, des études mettent en avant leur capacité à inhiber le récepteur membranaire des kératinocytes appelé PAR-2 (*Protease-Activated Receptor R*), récepteur qui régule la phagocytose des mélanosomes par les kératinocytes. Ainsi, son inhibition provoque

80 - Kimball AB, Kaczvinsky JR et al, Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine : results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial, *British Journal of Dermatology*, 2010, 162, 435-441

une diminution du transfert des mélanosomes qui se traduit par une dépigmentation réversible et une amélioration de l'éclat du teint.

Les dérivés du soja sont également reconnus pour leur capacité à protéger la peau face aux rayons UVB. Or, on sait que ces rayonnements sont néfastes pour la peau et jouent un rôle primordial dans l'apparition des taches pigmentaires⁸¹.

Les dérivés de soja semblent donc apporter une réponse très complète à la problématique des taches pigmentaires cutanées.

3.2.4. Les agents dépigmentants agissant l'oxydation

a. L'acide azélaïque

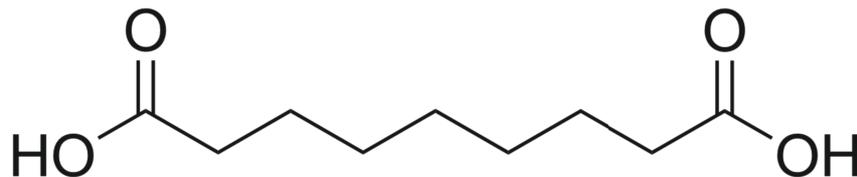


Figure 41 - Structure de l'acide azélaïque⁸².

L'acide azélaïque (ou nonanedioïque) est obtenu à partir de culture du champignon responsable du pityriasis versicolor (*Pityrosporum ovale* ou *Malassezia furfur*)⁸³. Son indication principale est le traitement de l'acné vulgaire mais il est également utilisé pour le traitement des hyperpigmentations de la peau.

81 - Leyden JJ Shergill B et al, Natural options for the management of hyperpigmentation, Journal of the European Academy of dermatology and Venereology, 2011, 25, 1140-1145.

82 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 17 octobre 2016). Acide azélaïque, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_azélaïque

83 - Davis E, Callender V, Postinflammatory Hyperpigmentation, The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2010, 3, 20-31.

Les mécanismes d'action de l'acide azélaïque ne sont pas bien connus. En effet, il aurait une activité d'oxydo-réduction au niveau de la mitochondrie lui conférant un effet cytotoxique et antiprolifératif sur les mélanocytes. Aussi, il aurait une action inhibitrice sur la synthèse de la mélanine en inhibant la tyrosinase³⁸.

Une étude menée sur 52 patients atteints d'hyperpigmentations (melasma ou hyperpigmentation post-inflammatoire) montre une diminution des taches plus importante chez ceux traités par acide azélaïque dosée à 20% par rapport aux patients traités par placebo.

L'acide azélaïque a également été comparé à l'hydroquinone lors d'une étude en double aveugle. Ainsi, l'acide azélaïque dosée à 20% aurait une efficacité similaire à l'hydroquinone dosée à 4% mais sans les effets secondaires de ce dernier. L'acide azélaïque aurait une action supérieure à l'hydroquinone dosée à 2%.

Concernant ses effets indésirables, ils sont modérés et transitoires (quelques picotements à l'application). Ce dépigmentant reste plus sûr d'utilisation et moins irritatif que l'hydroquinone. De ce fait, l'acide azélaïque peut être utilisé en association avec les rétinoïdes de manière à potentialiser les effets dépigmentants : 34,8% de diminution des taches contre 5,3% lorsqu'elle est utilisée seule, et ce en étant très bien tolérés⁸⁴.

En France, on retrouve l'acide azélaïque dans deux spécialités médicamenteuses ayant toutes les deux une AMM dans le traitement de l'acné⁸⁵ :

- Finacea® Acide azélaïque à 15%
- Skinoren® Acide azélaïque à 20%.

Ces deux spécialités nécessitent une prescription médicale.

84 - Fitton A, Goa KL, Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders, *Drugs*, 1991, 780-798

85 - VIDAL OFFICINE. (Page consultée le 17 octobre 2016). Adresse URL : www.vidalofficine.fr

L'acide azélaïque est également un des composants de la gamme « *Melascreen* » des Laboratoires Ducray®. On le retrouve également dans la gamme Liérac *prescription*® pour peaux à imperfections adultes.

b. L'acide ascorbique

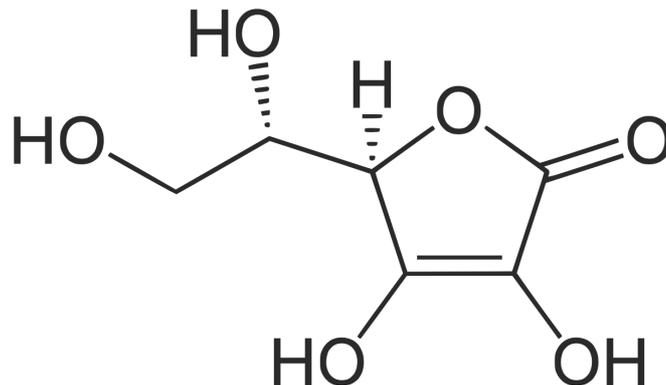


Figure 42 - Structure de l'acide ascorbique⁸⁶.

L'acide ascorbique ou vitamine C est un antioxydant reconnu, extrait de certains fruits ou légumes. Il montre une grande efficacité dans le traitement du photovieillissement. En effet, la vitamine C est capable d'interagir avec les ions cuivre retrouvés au niveau du site actif de la tyrosinase et peut ainsi réduire la dopaquinone oxydée (substrat de la voie de synthèse de la mélanine).

Cette vitamine présente d'autres avantages comme celui de protéger la peau des dommages provoqués par les radicaux libres lorsqu'elle est exposée aux rayons UV ou lors du vieillissement cutané naturel.

86 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 25 octobre 2016). Acide ascorbique, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_ascorbique

Cependant, les premières formulations d'acide ascorbique étaient instables. Des dérivés estérifiés ont donc été synthétisés (tels que l'ascorbyl-6-palmitate ou le phosphate d'ascorbyl de magnésium)⁸⁷.

L'acide ascorbique est généralement utilisé à des concentrations de 5 ou 10% et peut être formulé en association avec d'autres dépigmentants tels que l'hydroquinone (qui est alors mieux toléré)⁸⁸.

3.2.5. Les agents dépigmentants favorisant la desquamation.

a. Les alphahydroxyacides (AHA)

Plus connus dans le monde des cosmétiques sous le nom « d'acides de fruit », les AHA sont des molécules agissant sur l'éclat du teint, plus particulièrement sur les irrégularités pigmentaires en provoquant un peeling. Les actifs les plus connus sont l'acide glycolique et l'acide lactique.

Les effets bénéfiques des AHA sont reconnus depuis longtemps notamment dans les desquamations chimiques. Leur mécanisme d'action est dû à leur capacité à réorganiser l'épiderme et à accélérer la desquamation aboutissant à une rapide dispersion du pigment. En plus de cette action mécanique, les acides de fruits auraient une action inhibitrice sur l'activité de la tyrosinase et auraient donc un effet direct sur la synthèse de la mélanine⁸⁹.

87 - Espinal-Perez LA, Moncada B et al, A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs 4% hydroquinone in melasma, International Journal of Dermatology, 2004, 43, 604-607

88 - Farris PK, Topical vitamin C : a useful agent for treating photoaging and another dermatologic conditions, Dermatologic surgery, 2006, 31, 814-818

89 - Usuki A, Ohashi A et al, The inhibitory effect of glycolic acid and lactic acid on melanin synthesis in melanoma cells, Experimental Dermatology, 2003, 12, 43-50.

L'acide glycolique est le plus connu et le plus utilisé des acides de fruits. Une étude a montré que l'application d'acide glycolique dosé à 52,5% sur le visage pendant 3 minutes avait un bénéfice évident et avec peu d'effets secondaires notables⁹⁰.

L'acide glycolique peut également être utilisé en adjuvant d'autres traitements topiques. Une étude montre une amélioration du score de MASI lorsque l'acide glycolique est conjointement utilisée avec une formule modifiée de Kligman (à savoir 5% d'hydroquinone, 1% d'hydrocortisone et 0,05% d'acide rétinoïque). En effet, lorsque cette formule est utilisée seule on obtient une diminution du score de MASI de 63,1% contre 79,9% lorsqu'on ajoute l'acide glycolique. Une autre étude montre également une diminution significative du score de MASI lorsque l'on ajoute un peeling à l'acide glycolique à une routine avec acide azélaïque plus ou moins adapalène (83% avec peeling contre 69% en cas d'utilisation isolée du dépigmentant). L'ajout d'un peeling à l'acide glycolique peut donc avoir un intérêt dans le traitement de melasma épidermique réfractaire aux traitements par dépigmentant seuls⁹¹.

L'acide lactique est un autre acide de fruit utilisé en cosmétologie pour apporter de l'éclat à la peau. Cet acide permet d'obtenir une diminution du score de MASI de 57% sur les phototypes IV⁷³. L'avantage de l'acide lactique est qu'aucune rechute n'est signalée durant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

90 - Gupta RR, Mahajan BB et al, Chemical peeling – Evaluation of glycolic acid in varying concentrations and time intervals, Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology, 2001, 67, 28-29

91 - Sheth VM, Pandya AG, Melasma : a comprehensive update : Part II, Journal of the American Academy of Dermatology, 2011, 65, 699-714.

3.3. Approches envisageables pour la prise en charge de l'hyperpigmentation

3.3.1. Approches médicamenteuses

Les spécialités pharmaceutiques sont réparties en deux catégories : les médicaments à prescription médicale obligatoire et ceux dont la délivrance au patient ne nécessite pas obligatoirement une ordonnance.

Sont soumises à prescription médicale obligatoire les spécialités susceptibles de présenter un risque pour la santé, les spécialités nécessitant une surveillance particulière ou contenant des substances classées comme substances vénéneuses.

En fonction de leur degré de dangerosité, les spécialités concernées sont inscrites sur la liste des stupéfiants ou sur les listes I (les plus « à risque » ou II)⁹².

C'est le cas notamment des dermocorticoïdes qui sont des molécules inscrites à la Liste I.

3.3.2. La microdermabrasion

La microdermabrasion est un processus qui utilise les qualités abrasives de cristaux chimiquement inertes pour réaliser une ablation partielle de la peau. C'est une technique que l'on peut retrouver dans les cabinets de dermatologie et dans certains salons de beauté et qui a pour but d'améliorer et corriger la qualité de la peau.

Une étude a permis d'évaluer l'intérêt de la dermabrasion dans le traitement des hyperpigmentations cutanées. Il en ressort que 97% des personnes traitées par ce biais ont obtenus des résultats satisfaisant. Aussi, seulement 12 des personnes traitées sur 410 ont

92 - VIDAL. (Page consultée le 03 mai 2017), Prescription et délivrance des médicaments, principes et modalités [en ligne]. Adresse URL : <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id9390.htm>

développé des effets néfastes tels que qu'un rebond de leur hyperpigmentation, l'apparition de cicatrices voire une hypomélanose permanente.

Toutefois, cette technique pouvant provoquer des hyperpigmentations post-inflammatoires fréquentes, notamment chez les populations asiatiques ou à peau mates, est proscrite chez ces personnes.

3.3.3. Approches cosmétiques

Comme expliqué au préalable (chapitre 4), l'hyperpigmentation est un problème qui s'aggrave avec l'âge. Aujourd'hui, les patients prennent de plus en plus soin de leur peau et de leurs « problèmes ». De nombreuses gammes de produits contre l'apparition des taches pigmentaires ont fait leur apparition ces dernières années en pharmacie.

Plusieurs pistes permettent de traiter ou de limiter la venue de ces taches :

- La prévention (utilisation de produit de protection solaire)
- Inhiber la mélanogénèse : soit en inhibant la tyrosinase (enzyme nécessaire à la mélanogénèse), soit en bloquant le transfert des mélanosomes, soit en réduisant le nombre de mélanocytes.
- Réduire l'oxydation responsable du vieillissement de la peau et de la pigmentation
- Favoriser la desquamation : le fait d'éliminer les couches supérieures de la peau permet une élimination des pigments qui s'y trouvent et ainsi redonner de l'éclat à la peau en « gommant » les taches pigmentaires légères.

C'est cette partie qui va être détaillée ensuite. Nous définirons les produits cosmétiques dans un premier temps, puis nous étudierons leur réglementation et leurs différentes formes galéniques. Enfin, nous détaillerons les approches de lutte et les produits cosmétiques contre les taches pigmentaires.

4. Généralités sur les produits cosmétiques

4.1. Définition

Selon l'article Article L5131-1 (modifié par LOI n°2011-12 du 5 janvier 2011 - art. 8) du Code de la Santé Publique :

« On entend par **produit cosmétique** toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles »⁹³.

Un produit cosmétique ne peut donc pas être présenté comme un produit ayant une finalité médicale.

Il peut être précisé que les produits destinés à être ingérés, inhalés, injectés ou implantés dans l'organisme ne sont pas des produits cosmétiques même s'ils revendiquent une action sur la peau, les dents, la muqueuse buccale et/ou les phanères (cheveux et ongles)⁹⁴.

93 - LEGIFRANCE. (Page consultée le 05 avril 2017). Article L5131-1 [en ligne]. Adresse URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000023385246&cidTexte=LEGITEX T000006072665&dateTexte=20110419>

94 - ANSM. (Page consultée le 11 décembre 2016). Recommandation de bon usage des produits cosmétiques à l'attention des consommateurs, [en ligne]. Adresse URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Bon-usage-des-produits-cosmetiques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Bon-usage-des-produits-cosmetiques/(offset)/0)

4.2. Cadre réglementaire du produit cosmétique⁹⁵

Les produits cosmétiques sont réglementés :

- Par le **Code de la Santé Publique** (articles L.5131-1 à L. 5131-8 et L. 5431-1 à L.5431-9 issus de la loi n° 2014-201 du 24 février 2014⁹⁶) portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union européenne dans le domaine de la santé (article 3, I et II).
- Par le **règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen⁹⁷** et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques depuis le 11 juillet 2013 (à l'exception de certaines dispositions qui ont été applicables avant cette date). Les dispositions du règlement cosmétique sont identiques dans toute l'Union européenne et directement applicables dans tous les Etats membres. Les annexes de ce règlement sont régulièrement mises à jour par des règlements de la Commission européenne. L'ensemble du document, constitué du règlement (CE) n°1223/2009 et des règlements modifiant ses annexes, est dénommé « règlement cosmétique ».

4.2.1. Obligations pour la mise sur le marché d'un produit cosmétique en France⁹⁸

Différents points sont à contrôler avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique en France.

95 - ANSM. (Page consultée le 5 avril 2015). Réglementation des produits cosmétiques, [PDF]. Adresse URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6733575728ba78af0829d41102651e82.pdf

96 - LEGIFRANCE. (Page consultée le 5 avril 2017). Lois, [en ligne]. Adresse URL : https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?numJO=0&dateJO=20140225&numTexte=4&pageDebut=03250&pageFin=03254

97 - JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENE. (Page consultée le 5 avril 2017). Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, [PDF]. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF>

98 - ANSM. (Page consultée le 5 avril 2017). Réglementation des produits cosmétiques, [PDF]. Adresse URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6733575728ba78af0829d41102651e82.pdf

a. La composition des produits cosmétiques

Le choix des ingrédients est primordial. Ils doivent être conformes aux annexes II, III, IV, V et VI de l'article 14 du règlement cosmétique.

En effet, certains composés sont interdits dans la formulation de produits cosmétiques. C'est le cas par exemple des ingrédients classés CMR (Carcinogènes, Mutagènes ou toxiques pour la Reproduction).

De plus en plus de produits cosmétiques peuvent contenir des nanomatériaux. Le règlement cosmétique a donc introduit des dispositions visant à les identifier et anticiper leur évaluation.

b. Constitution du dossier d'information sur le produit cosmétique (DIP)

Un dossier d'information sur le produit formalisé et structuré autour du rapport d'évaluation de la sécurité, doit être établi, pour chaque produit cosmétique mis sur le marché, conformément aux articles 10 et 11 du règlement cosmétique.

Le contenu de ce dossier est précisé par l'article 11 du règlement cosmétique. On doit y trouver :

- Une description du produit permettant une identification sans ambiguïté et d'établir un lien clair entre le produit cosmétique et son DIP
- Le rapport sur la sécurité du produit cosmétique (voir chapitre *c. Rapport sur la sécurité du produit cosmétique*)
- Une description de la méthode de fabrication et de conditionnement ainsi qu'une déclaration de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
- Les preuves de l'effet revendiqué lorsque la nature ou l'effet du produit le justifie : c'est ce que l'on appelle l'allégation du produit. Toute revendication ou allégation est étayée et justifiée.
- Les données relatives aux expérimentations animales réalisées tout au long de la fabrication du produit cosmétique.

c. Rapport sur la sécurité du produit cosmétique

Le rapport sur la sécurité du produit cosmétique doit être conforme à l'annexe 1 du règlement cosmétique.

Il comporte deux parties distinctes.

Partie A

Cette partie regroupe les informations permettant de prouver la sécurité du produit cosmétique.

Pour cela, elle doit contenir :

- La formule qualitative et quantitative du produit et leur fonction (en indiquant les allergènes présents)
- Les caractéristiques physico-chimiques et les données de stabilité du produit dans des conditions de stockage raisonnablement prévisible.
- La qualité microbiologique. Cette information est essentielle à l'évaluation du système de conservation.
- Les impuretés, traces et informations concernant l'emballage
- La description des conditions d'utilisation normale et raisonnablement prévisibles.
- L'exposition au produit cosmétique
- L'exposition aux substances
- Le profil toxicologique des substances. Toutes les voies d'absorption toxicologiques importantes sont examinées ainsi que les effets systémiques.
- Les effets indésirables et les effets indésirables graves (données de cosmétovigilance).
- Toute autre information pertinente sur le produit cosmétique doit être indiquée.

Partie B

Cette partie concerne l'évaluation de la sécurité du produit cosmétique. Elle comprend :

- Les conclusions de l'évaluation
- Les avertissements et instructions d'utilisation figurant sur l'étiquette
- Le raisonnement scientifique aboutissant à la conclusion de l'évaluation.
- Les références de la personne chargée de l'évaluation et approbation de la partie B.

d. Les règles d'étiquetage sur le récipient ou l'emballage du produit cosmétique

Les règles d'étiquetage du contenant et de l'emballage de chaque unité de produit cosmétique figurent à l'article 19 du règlement cosmétique.

Un certain nombre d'informations doivent y figurer :

- Le **nom** (ou la raison sociale) **et l'adresse de la personne responsable** établie dans la Communauté
- Le **pays d'origine** des produits lorsqu'ils sont importés
- Le **contenu nominal**, en masse ou en volume, au moment de leur conditionnement
- La **date de durabilité minimale** (date jusqu'à laquelle le produit cosmétique, conservé dans des conditions appropriées, continue à remplir sa fonction initiale et reste sûr pour la santé humaine).

Elle est obligatoire pour les produits dont la durabilité n'excède pas 30 mois.

- La **durée d'utilisation après ouverture**. Il s'agit de la durée d'utilisation pendant laquelle le produit est sûr après ouverture et peut être utilisé sans dommages pour le consommateur.

Elle est obligatoire sur l'étiquetage uniquement pour les produits dont la durabilité minimale est supérieure à 30 mois.

- Les **précautions particulières d'emploi**
- Le **numéro de lot** de fabrication
- La **fonction** du produit
- La **liste des ingrédients** dans l'ordre décroissant de leur quantité au moment de leur incorporation dans le produit.

e. La notification à la Commission européenne

Avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique, la personne responsable doit transmettre à la Commission européenne un certain nombre d'informations sur le produit.

Les informations à fournir sont les suivantes :

- La catégorie du produit cosmétique et son nom commercial complet
- Le nom et l'adresse de la personne responsable du DIP
- Le pays d'origine si le produit est importé
- L'Etat membre dans lequel le produit doit être mis sur le marché
- Les coordonnées d'une personne physique à contacter en cas de nécessité
- En cas de présence de substances sous forme de nanomatériaux, leur identification et les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles
- Le nom et le numéro CAS ou CE des substances CMR de catégorie 1A ou 1B
- La formulation cadre

Une notification doit être effectuée par les distributeurs lorsqu'ils mettent à disposition dans un autre Etat membre que celui d'origine un produit cosmétique, afin de se conformer aux exigences nationales.

f. La déclaration d'établissement auprès de l'ANSM

L'ouverture et l'exploitation de tout établissement de fabrication, de conditionnement ou d'importation de produits cosmétiques, de même que l'extension de l'activité d'un établissement à de telles opérations, sont subordonnées à une déclaration auprès de la Direction de l'Inspection de l'ANSM (article L. 5131-2 du CSP).

Chaque établissement situé sur le territoire français qui fabrique, conditionne ou importe des produits cosmétiques pour la première fois d'un état non membre de l'Union européenne ou non partie à l'Espace économique européen doit se déclarer auprès de l'ANSM. Cette déclaration est à effectuer par chaque établissement concerné de l'entreprise, chacun disposant d'un numéro SIRET.

g. La fabrication

La fabrication des produits cosmétiques est réalisée en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) conformément à l'article 8 du règlement cosmétique.

Le respect de ces BPF est présumé dès lors que la fabrication et le conditionnement sont effectués conformément à la norme harmonisée NF EN ISO 22716 dont les références sont publiées au JOUE C123/3 du 21/4/2011.

4.3. Notion d'allégation⁹⁹

Comme cela a déjà été évoqué, un produit cosmétique ne peut pas être présenté comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, le produit relevant

99 - JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENE. (Page consultée le 5 avril 2017). Règlement (UE) n° 655/2013 de la commission du 10 Juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisés, [PDF]. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:FR:PDF>

dans ce cas de la définition du médicament par présentation au sens de l'article L. 5111-1 du code de la santé publique (CSP).

C'est le règlement (UE) N° 655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 qui établit les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées (dit « règlement allégations »)¹⁰⁰.

Les critères retenus par la Commission sont les suivants :

- Conformité avec la législation
- Véracité des allégations
- Apport d'éléments probants
- Sincérité
- Equité
- Choix en connaissance de cause

4.4. Contrôle des produits cosmétiques¹⁰¹

En France, la surveillance du marché des produits cosmétiques est assurée par l'ANSM et la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation, et de la Répression des Fraudes).

Ces contrôles de marché permettent la vérification des obligations applicables prévues par les textes, la vérification des conditions de fabrication et la réalisation de contrôles en laboratoire par les services de l'une et/ou l'autre selon les spécificités et les compétences techniques de chacune afin d'optimiser l'intervention publique.

100 - JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENE. (Page consultée le 5 avril 2017). Règlement (UE) n° 655/2013 de la commission du 10 Juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisés, [PDF]. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:FR:PDF>

101 - ANSM. (Page consultée le 5 avril 2015). Réglementation des produits cosmétiques, [PDF]. Adresse URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6733575728ba78af0829d41102651e82.pdf

Ils peuvent notamment :

- Examiner le dossier d'information du produit (DIP)
- Effectuer des vérifications physiques
- Effectuer des contrôles en laboratoires sur la base d'échantillons pertinents.

4.5. Les différentes formes galéniques retrouvées en cosmétologie

La galénique est la discipline qui traite des différentes formulations et formes que peuvent prendre les produits pharmaceutiques ou cosmétiques.

Les différentes formes que prennent le plus souvent les produits cosmétiques destinés à avoir une action contre l'hyperpigmentation sont présentées ci-après.

4.5.1. La lotion

La lotion est un produit cosmétique liquide qui a pour but d'être appliqué sur la peau sans frictions, généralement avec un coton ou du bout des doigts. Elles sont généralement composées d'une base aqueuse ou alcoolique dans laquelle sont dilués divers actifs en fonction de l'indication recherchée.

En pharmacie, on retrouve peu de marques qui proposent dans leurs gammes « anti taches » une lotion.

4.5.2. Le sérum

Dans une gamme, le sérum est le « traitement » par excellence car il contient un concentré d'actifs. Le sérum est un soin qui convient à tous les types de peau. Il est très concentré en

molécules actives et permet de les véhiculer en profondeur. Le sérum convient à tous les types de peaux et s'utilise sous un soin de jour et/ou de nuit.

C'est un incontournable en cosmétique et toutes les marques présentent dans leurs gammes un sérum.

Exemple : *Sérum Vinoperfect* – Caudalie®

4.5.3. Le fluide

Le fluide est la texture la plus « légère » retrouvée dans les produits de cosmétiques. C'est une texture de choix pour les peaux mixtes ou grasse puisqu'elle contient très peu de lipides.

Le fluide est une émulsion. En effet, c'est une préparation multiphasique non limpide mais stable d'un point de vue cinétique grâce notamment à l'incorporation dans la formule de tensio-actifs qui favorisent la dispersion des deux phases.

Toutes les marques présentent dans leurs gammes un fluide qui est généralement destiné aux peaux mixtes à grasses.

4.5.4. La crème

La crème est également une émulsion. A la différence du fluide, elle contient une plus grande proportion de phase lipophile la rendant plus « riche » et plus nutritive pour la peau : elle sera alors indiquée pour les peaux normales à sèches. Elle peut même parfois être enrichie d'avantage et porte alors la mention sur le packaging de « crème riche » alors adaptée aux peaux sèches à très sèches.

La crème est la forme galénique la plus communément utilisée en cosmétique.

4.5.5. Le baume

Le baume est la texture la plus riche pour la peau. C'est une crème plus enrichie en lipides. Cette texture ne convient qu'aux peaux extrêmement sèches (ayant tendance à former des dartres de sécheresse). On retrouve peu cette formulation dans le cadre d'un cosmétique anti-taches. Il est davantage retrouvé pour la formulation de produit pour les peaux atopiques qui nécessitent une grande nutrition.

5. Approches de lutte contre les taches pigmentaires

5.1. Prévention des taches pigmentaires

Comme cela a été évoqué précédemment, les taches pigmentaires de la peau sont étroitement liées à l'exposition anarchique au soleil : soit il en est la cause, soit l'exposition solaire aggrave ces taches. On comprend donc que la première prévention contre l'apparition des hyperpigmentations de la peau passe par une protection solaire efficace.

Cette prévention va, certes, passer par l'application de produits solaires (ou plutôt produit anti-solaire) mais également et surtout par une bonne information de la population qui doit prendre conscience de l'importance de cette protection.

Une étude multicentrique randomisée a été menée afin d'évaluer la bonne connaissance de la population concernant l'exposition solaire. De cette étude ressort un bon niveau global des connaissances avec néanmoins certaines idées reçues qui persistent¹⁰².

En effet, 82 % des personnes ayant participé à cette étude ont connaissance des conséquences néfastes qu'ont les coups de soleil mais 51% d'entre eux, pensent encore que le bronzage protège des coups de soleil. 92% sont conscients que l'exposition solaire et les coups de soleil sont responsables d'un vieillissement prématuré et accéléré de la peau. 89% sont conscients du risque cancéreux de cette exposition anarchique. Cette étude met également en avant que la population connaît les moyens de photoprotection mais que l'observance n'est pas toujours respectée. Les produits solaires notamment ne sont pas utilisés comme ils le devraient. Il faut savoir que les études menées par les laboratoires prennent en compte des quantités importantes de produit (2 mg/cm²) or la moyenne de produit appliquée est de 0,3 mg/cm². La moitié des personnes interrogées pense que l'application de crème solaire permet une prolongation de

102 - Stoebner-Delbarre A, Thezenas S et al, Connaissances, attitudes et comportements vis-à-vis du soleil en France, Edition Elsevier Masson, 2005

l'exposition solaire alors qu'en réalité, elle permet une diminution des risques durant un temps donné (temps qui dépend de l'indice de photoprotection de la crème et de la quantité appliquée).

Enfin, 99% des personnes interrogées seraient demandeuses de complément d'information concernant les risques d'exposition solaire et le pharmacien a ici un rôle à jouer.

Les principaux conseils à donner sont les suivants :

- Éviter l'exposition solaire aux heures les plus chaudes (de 10h à 16h)
- Rechercher l'ombre au maximum lors des activités réalisées à l'extérieur
- Privilégier une protection « mécanique » plus efficace (chapeau, lunettes, vêtements)
- Ne pas exposer un enfant en bas âge (y compris avec protection mécanique ou chimique)
- Utilisation de produits solaires à fort indice de protection
- Vigilance quant à l'exposition indirecte. A titre d'exemple, un parasol ne protège pas des rayonnements indirects générés par la réverbération des rayons sur le sable

5.1.1. Les produits de protection solaire

Les produits solaires ont un rôle de prévention mais il faut bien comprendre que la photoprotection n'éradique pas le risque de cancer cutanés, d'où l'importance de la photoprotection « mécanique ».

a. Contexte réglementaire des produits de protection solaire en France

Un produit de protection solaire est un produit cosmétique. Il est défini comme étant toute préparation destinée à être mise en contact avec la peau humaine dans le but exclusif ou

principal de la protéger du rayonnement ultraviolet en absorbant et/ou en réfléchissant ce rayonnement¹⁰³.

Le règlement cosmétique (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques fixe la liste des filtres UV qui peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques, dans les limites et conditions fixées pour chacun d'eux (Tableau 8).

103 - ANSM. (Page consultée le 06 avril 2017). Document : « Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateur » page 6, [en ligne]. Adresse URL : [http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4#paragraph_7231](http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4#paragraph_7231)

Nom INCI (<i>nom commun</i>)	Protection		Concentration maximale autorisée (% , m/m)
	UVB	UVA	
Sulfate de méthyle de N,N,N-triméthyl [(oxo-2bornylidène-3) méthyl]-4 anilinium	X		6%
Ester 3,3,5-triméthylcyclohexylique de l'acide 2-hydroxybenzoïque (<i>Homosalate</i>)	X		10%
2-Hydroxy-4-méthoxybenzophénone (<i>Oxybenzone</i>)	X	X	6%
Acide 2-phényl-benzimidazol 5 sulfonique et ses sels de potassium, de sodium et de triéthanolamine	X		8% (en acide)
3,3'-(1,4-Phénylènediméthylène) bis (7,7-diméthyl-2-oxobicyclo-[2,2,1]hept-1-ylméthanesulfonique acide) et ses sels (<i>Mexoryl SX</i>)		X	10% (en acide)
1-(4-tert-Butylphényl)-3-(4-méthoxyphényl)propane-1,3-dione (<i>Avobenzone</i>)		X	5%
Acide α -(oxo-2 borny idène-3)-toluène-4-sulfonique et ses sels	X		6% (en acide)
2-cyano-3,3-diphényl-acide acrylique, ester 2-éthylhexyl (<i>Octocrylene</i>)	X		10% (en acide)
Polymère de N-{(2 et 4)-[(2-oxoborn-3-ylidène)méthyl]benzyl}acrylamide (<i>Mexoryl SW</i>)	X		6%
4-Méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle (<i>Octinoxate</i>)	X		10%
Ethyl-4-aminobenzoate éthoxylé (<i>PEG-25 PABA</i>)	X		10%
Isopentyl-4-méthoxycinnamate (<i>Amiloxate</i>)	X		10%
2,4,6-Trianiino- ρ -carbo-2'-éthylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazine (<i>Ethylhexyl triazone</i>)	X		5%
Phénol,2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-méthyl-6-(2-méthyl-3-(1,3,3,3-tétraméthyl-1-(triméthylsilyl)oxy)-disiloxanyl)propyl (<i>Drometrizole trisiloxane</i>)	X		15%

Acide benzoïque, 4,4-((6-((4-(((1,1-diméthyléthyl)amino)carbonyl)phényl)amino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)diimino)bis-,bis(2-éthylhexyl)ester) (<i>Iscotrizinol</i>)	X		10%
3-(4-Méthylbenzylidène)- δ -1-camphre (<i>Enzacamène</i>)	X		4%
2-Ethylhexyl salicylate (<i>Octosalicylate</i>)	X		5%
4-Diméthylaminobenzoate de 2-éthylhexyle (<i>Padimate-O</i>)	X		8%
Acide 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone-5-sulfonique et son sel de sodium (<i>Sulisobenzone</i>)	X	X	5% (en acide)
2,2'Méthylène-bis(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tétraméthyl-butyl)phénol) (<i>Bisotrizole</i>)	X	X	10%
Sel sodique de l'acide 2,2'-bis(1,4-phénylène)1H-benzimidazole-4,6-disulfonique (<i>Bisdisulizole disodium</i>)			10% (en acide)
2,2'(6-(4-Méthoxyphényl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(5-((2-éthylhexyl)oxy)phénol) (<i>Tinosorb S</i>)	X	X	10%
Diméthycodiéthylbenzalmalonate (<i>Polysilicone 15</i>)	X		10%
Dioxyde de titane (<i>Titanium dioxide</i>)	X	X	25% (max même combiné)
Acide benzoïque, 2-[-4-(diéthylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexylester		X	10%
2,4,6-Tris(1,1'-biphényl-phényl)-4-yl-1,3,5-triazine, y compris en tant que nanomatériaux	X	X	10%

Tableau 7 : Liste des filtres UV autorisés en France dans les produits solaires¹⁰⁴.

104 - ANSM. (Page consultée le 13 avril 2017). Site de l'ANSM, [en ligne]. Adresse URL : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Reglementation-des-produits-cosmetiques/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Reglementation-des-produits-cosmetiques/(offset)/3)

b. Familles de filtres anti-UV

Les filtres solaires minéraux

Ce sont des filtres inorganiques composés de poudres minérales blanches comme par exemple, le dioxyde de titane.

Ces poudres sont utilisées pour leurs propriétés de dispersion, réflexion et absorption des rayons UV leur conférant la capacité à former une barrière opaque à la surface de la peau.

Ces écrans ont l'avantage d'être photostables et donc de ne pas engendrer de grande variabilité de leur effet photoprotecteur mais également d'être très bien tolérés par la peau. Leur pénétration cutanée est très faible. Pour ces différentes raisons, ce sont donc des écrans de choix pour les nourrissons, enfants et personnes ayant des peaux sensibles ou atopiques. Cependant, ils présentent l'inconvénient de former un masque blanc à la surface de la peau ce qui les rend peu attrayants pour la population.

Des techniques de micronisation ou d'encapsulation ont permis de diminuer la granulométrie de ces poudres et donc l'effet blanc qu'elles engendrent. Cependant, cela a pour conséquence d'également de diminuer l'efficacité de ces filtres (directement lié à l'effet barrière). Ils peuvent alors être utilisés en association avec les filtres chimiques (ou organiques) de manière à compléter leur efficacité mais perdent alors, un peu de leur intérêt.

Les filtres solaires chimiques

Ce sont des substances de synthèse qui permettent l'absorption des radiations UV et qui présentent l'avantage de ne pas former de couche blanche à la surface de la peau. Ce sont des molécules qui sont activées par les rayons UV eux-mêmes, passant alors d'un état passif à un état excité. Il existe deux types de filtre chimiques : ceux responsables d'une photoprotection

envers les UVB (les premiers à avoir été utilisés) et ceux, plus récents, responsables de photoprotection contre les UVA.

c. Détermination de l'efficacité des produits anti-UV

Les méthodes de détermination de l'efficacité des produits de protection solaire sont diverses.

Il existe une méthode *in vivo* basée sur la détermination de l'effet inhibiteur vis-à-vis de l'érythème solaire (pour la détermination du *Sun Protection Factor* ou SPF) ou bien vis-à-vis de l'effet pigmentant (pour la détermination de l'indice de protection UVA dit FP-UVA).

Il existe également des méthodes *in vitro* qui seront à privilégier pour des raisons éthiques évidentes. De plus, les méthodes *in vitro* sont à préconiser puisqu'elles traduisent uniquement l'efficacité photo protectrice de la molécule, sans prendre en compte le moindre artefact.

Ainsi, les produits de protection solaire sont classés en fonction de différents critères :

- Le **facteur de protection solaire** ou **SPF** qui permet d'évaluer la capacité du produit à prévenir l'apparition de coup de soleil. C'est un indice qui concerne la protection envers les UVB, principaux responsables des brûlures. Il se calcule par la formule suivante :

$$SPF = \frac{\text{Dose érythémale minimale avec protection}}{\text{Dose érythémale minimale sans protection}}$$

Sachant que la dose érythémale minimale correspond à la plus faible dose d'UV qui entraîne un érythème.

Cet indice de protection solaire doit être indiqué sur les emballages des produits de manière à informer sur son efficacité.

- Le **facteur de protection vis-à-vis des UVA** est un critère récent qui prend en compte l'effet néfaste des UVA. Les UVA vont être responsables de la coloration de la peau. Elle se fait en deux temps :
 - Il y a la *coloration immédiate* qui apparaît immédiatement après l'exposition aux UVA. Elle est due à l'oxydation des mélanines déjà présente au niveau de la peau.
 - Il y a la *pigmentation persistante* (ou bronzage) qui elle va mettre plus de temps à apparaître mais sera plus durable dans le temps.

A la différence du SPF, il n'y a pas de « niveau de protection ». Pour pouvoir parler de protection UVA et pouvoir apposer le pictogramme suivant, il faut que le rapport entre la protection UVA sur la protection UVB soit au moins égal à 1 pour 3.



Figure 43 - Pictogramme indiquant une protection UVA.

- La **résistance du produit à l'eau** est également un critère important. Pour évaluer cette résistance, il convient de mesurer le SPF du produit après une immersion contrôlée dans l'eau. Le protocole de cette mesure est déterminé par l'« *International Sun Protecting Factor Test Method* » qui consiste à mesurer le SPF du produit après immersion totale du corps dans deux bains de 20 minutes successifs entre une zone protégée et une zone non protégée. Si le SPF résiduel

du produit est supérieur à 50% après quatre bains successifs, alors le produit sera considéré comme résistant à l'eau.

- La **photostabilité** fait aussi partie des critères de classification des produits de protection solaire. Comme on l'a vu précédemment, les filtres chimiques fonctionnent par photo-activation permettant le passage d'un état passif à un état actif de la molécule. Idéalement, pour qualifier un produit stable il faudrait que celui-ci puisse revenir à l'état initial de manière réversible. Seulement, pour des longueurs d'ondes > 340 nm, cette réversibilité n'est pas observée. Pour augmenter la photostabilité des produits de protection solaire, plusieurs méthodes sont utilisées :
 - Association des filtres chimiques avec des filtres minéraux tels que le dioxyde de titane
 - Utilisation de divers excipients à visés stabilisateur
 - Utilisation de nanoparticules pour enrober les filtres « instables ».

d. Recommandations d'utilisation des produits solaire¹⁰⁵

L'ANSM a proposé différentes recommandations visant à utiliser correctement son produit de protection solaire afin de bénéficier de la meilleure efficacité.

Voici quelques recommandations :

- Appliquer le produit avant l'exposition (environ 20 minutes avant) et de manière uniforme sur toutes les surfaces du corps découvertes

105 - ANSM. (Page consultée le 5 avril 2017). Document : « Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateur » de l'ANSM, page 3/3, [en ligne].
Adresse URL : [http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4#paragraph_7231](http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4#paragraph_7231)

- Renouveler les applications toutes les deux heures et particulièrement en cas d'exposition prolongée ou après s'être baigné, essuyé ou après avoir transpiré.
- Appliquer du produit en quantité suffisante (2 mg/cm² soit environ 7 pompes pour une partie du corps) sinon il y a surévaluation du SPF indiqué¹⁰⁶.
- Respecter la date de « péremption » ou la période après ouverture si elles sont indiquées sur l'emballage.
- Refermer bien votre produit après utilisation.

Le pharmacien d'officine a un rôle de conseil non négligeable dans la prévention des méfaits du soleil. Il faudra rappeler ces règles d'utilisations et conseiller sur le choix de l'indice de protection solaire adapté au patient.

Aussi, il est bon de rappeler les règles de bases suivantes :

- L'application d'un produit de protection solaire ne permet pas une exposition plus longue
- L'utilisation d'un indice de protection élevé ne permet pas de réduire la quantité et la fréquence d'application du produit
- Penser à toutes les parties du corps exposée lors de l'application du produit (oreilles, tempes, nuque, dos des mains et des pieds etc.)
- La présence de nuages ne doit pas dissuader d'utiliser un produit de protection solaire car ils ne font pas obstacle aux rayons UV
- Le bronzage ne remplace pas les produits de protection solaire.
- Concernant les enfants de moins de 24 mois, il ne faut pas les exposer directement au soleil même avec un produit de protection solaire d'indice élevé.

106 - EUROPEAN COMMISSION. (Page consultée le 12 octobre 2016). Avis aux consommateurs : comment bien se protéger du soleil cet été, [en ligne]. Adresse URL : http://europa.eu/rapid/press-release_IP-09-1057_fr.htm?locale=en

- Concernant les enfants en bas âge, il est conseillé (en plus d'une protection solaire d'indice élevé) d'assurer une protection supplémentaire par le port de vêtements et d'accessoires adaptés (T-shirt, lunettes, chapeau).

e. Produits solaires et hyperpigmentations

Les produits solaires permettent de protéger des effets néfastes des UV, tant au niveau épidermique que dermique. On sait que la pigmentation cutanée est induite par les UVB surtout (mais également par les UVA). Ainsi, un fort SPF ne signifie pas une bonne protection envers les taches pigmentaires, l'idéal est d'associer un bon SPF et une protection anti UVA (PF-UVA)¹⁰⁷.

Ainsi, l'ANSM recommande de choisir l'indice de protection UV de son produit solaire en fonction de son phototype et de l'intensité de l'exposition solaire.

107 - Moyal D, Need for a well-balanced sunscreen to protect human skin from both Ultraviolet A and Ultraviolet B damage, Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 2012, 78, 24-30.

			
Sujet extrêmement sensible au soleil	Haute Protection (SPF 30-50) 	Très Haute Protection (SPF 50+) 	Très Haute Protection (SPF 50+) 
Sujet sensible au soleil	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) 	Haute Protection (SPF 30-50) 	Très Haute Protection (SPF 50+) 
Sujet à peau intermédiaire	Faible Protection (SPF 6-10) 	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) 	Haute Protection (SPF 30-50) 
Sujet à peau assez résistante	Faible Protection (SPF 6-10) 	Faible Protection (SPF 6-10) 	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) 

Figure 44 : Indice de protection conseillé par l'AFSSAPS en fonction du phototype et de l'intensité de l'exposition¹⁰⁸.

108 - ANSM. (Page consultée le 1 avril 2017). « Bon usage des produits de protection solaire – Recommandations (04/07/2011) » page 10, [en ligne]. Adresse URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4#paragraphe_7231](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4#paragraphe_7231)

6. Produits cosmétiques de lutte contre les taches d'hyperpigmentation

Les consommateurs sont de plus en plus nombreux et franchir la porte des pharmacies et parapharmacies afin d'acheter un produit contre les hyperpigmentations cutanées. Ainsi, le marché de « l'anti-tache » ne cesse de prendre de l'ampleur ces dernières années. De ce fait, de plus en plus de marques ont développé une gamme de produits visant à combattre ces hyperpigmentations.

Lors de ce premier entretien entre le consommateur et le pharmacien, l'interrogatoire doit être effectué avec précision de manière à accompagner le patient dans son choix.

Plusieurs questions doivent être posées afin de cibler les besoins du patient :

- Dates d'apparition des taches (plus ou moins de 2 ans)
- Contexte d'apparition (grossesse, expositions solaires abusives etc.)
- Evolution de ces taches
- Traitement médicamenteux
- Bilan sur le type de peau du patient afin d'adapter la galénique du produit.

Le tableau suivant propose une présentation aussi complète que possible (mais non exhaustive) des principales gammes de produits dépigmentants retrouvées en pharmacie et parapharmacie en 2017.

Marque & Gamme	Produits	Actifs utilisés	Avantages	Inconvénients
AVENE® D-Pigment	<i>Crème (Légère ou riche)</i>	Mélanye (Actif dépigmentant breveté de la marque) Rétinaldéhyde Pré-tocophéryl	Deux textures pour convenir à une majorité de type de peau	Ne contient pas d'indice de protection solaire
BIODERMA® White Objective	<i>Sérum</i>	Acide glycolique Ascorbyl glucoside (Dérivé de la vitamine C) Niacinamide Extrait de réglisse Brevet W.O. de la marque (dépigmentant)	Formule complète Texture permettant une bonne pénétration cutanée	Ne contient pas de filtres anti-UV
	<i>Crème</i>	Filtres chimiques anti-UV Extrait de réglisse Brevet W.O. de la marque (dépigmentant)	Filtres anti-UV	Actifs peu variés
	<i>Pinceau</i>	Filtres anti-UV Acide glycolique Niacinamide Extrait de réglisse	Composition intéressante car complète Utilisation locale	Forme pinceau peu hygiénique

CAUDALIE® Vinoperfect	Sérum	Viniférine (Dépigmentant breveté de la marque)	Texture convient à tous types de peau Formulation permettant une bonne pénétration cutanée	Ne peut s'utiliser seul car peu hydratant Ne contient pas de protection anti-UV
	Crème de jour	Viniférine Filtres anti-UV Acides de fruit (papaye)	Formulation complète Existe aussi en version teinté (claire et médium) SPF 20	Une seule texture (pas assez riche pour une peau sèche)
	Crème de nuit	Viniférine Acides de fruit (papaye) Huile et beurres végétaux	Association de deux actifs à action complémentaire Apport de nutrition (important pour le renouvellement cellulaire)	Texture assez riche (trop pour une peau grasse)

DUCRAY® Melascreen	Crème solaire <i>Texture légère ou riche</i>	Filtres anti-UV	SPF 50+ Deux textures	Pas d'actifs dépigmentants
	Dépigmentant	Acide azélaïque Acide glycolique	Action locale	Pas de filtres anti-UV
	Soin de jour <i>Texture légère ou riche</i>	Filtres anti-UV Niacinamide	SPF 15 (protection de ville) Deux textures	
LA ROCHE POSAY® Pigmentclar	Sérum	Niacinamide LHA Ginko biloba Résorcinol Acide ferulique = complexe dépigmentant de la marque La Roche Posay®	Texture permettant une bonne pénétration cutanée	Ne peut s'utiliser seul car peu hydratant Ne contient pas de protection solaire
	Soin de jour	Filtres anti-UV Niacinamide LHA Ginko biloba Résorcinol Acide ferulique	SPF 30 Formule complète	Une seule texture

<p>NUXE® Splendieuse</p>	<p><i>Sérum</i></p>	<p>Crocus blanc</p> <p>Vitamine C stabilisée</p> <p>Lys étoilé</p> <p>Cellules de cacao</p>	<p>Formule complète car associe des actifs aux mécanismes d'action différents</p> <p>Bonne pénétration cutanée</p>	<p>Pas de filtres solaires</p>
	<p><i>Crèmes Texture légère ou riche</i></p>	<p>Filtres anti-UV</p> <p>Crocus blanc</p> <p>Vitamine C stabilisée</p> <p>Lys étoilé</p> <p>Cellules de cacao</p>	<p>Formule complète car associe des actifs aux mécanismes d'action différents</p> <p>SPF 20</p> <p>Deux textures</p> <p>Formulation naturelle à</p>	
	<p><i>Contour des yeux</i></p>	<p>Crocus blanc</p> <p>Vitamine C stabilisée</p> <p>Lys étoilé</p> <p>Cellules de cacao</p>	<p>Peu de marque propose un contour des yeux anti-taches</p> <p>Formule complète car associe des actifs aux mécanismes d'action différents</p>	<p>Pas de filtres solaires</p>
	<p><i>Masque tissu</i></p>	<p>Même composition que le sérum</p>	<p>Innovant</p>	

URGO®	<i>Pinceau dépigmentant (vendu en kit avec la crème de jour)</i>	Acide trichloro- acétique (10%) Extrait naturel d'hibiscus	Action locale Très efficace	Très agressif donc vigilance
	<i>Crème de jour</i>	AHA Huile de buriti Ecrans solaires	Protection solaire Action par un peeling	Peu de retour car nouveau

Tableau 8 : Tableau référentiel de manière non exhaustive les cosmétiques anti-taches présents en pharmacie en 2017.

Le marché de la dermocosmétique est en pleine expansion puisqu'en près de 15 ans, il a plus que doublé. L'Europe de l'Ouest représente 60% du marché mondial contre 22% pour le total du marché de la beauté. Aujourd'hui la France demeure le 1^{er} marché, suivie par l'Italie, l'Allemagne et l'Espagne¹⁰⁹.

En matière de cosmétiques anti-taches, les marques ne cessent d'innover et d'étoffer leurs gammes. Mais il n'est pas toujours simple pour les consommatrices de s'y retrouver.

Comme nous avons pu l'expliquer au préalable (2.3. Facteurs influençant la mélanogénèse), l'exposition aux UV a un rôle majeur sur l'apparition et l'entretien des taches pigmentaires.

109 - L'OREAL. (Page consultée le 16 avril 2017). Un secteur en croissance, [en ligne].
Adresse URL : <http://www.loreal.fr/media/beauty-in/beauty-in-cosmétique-active/le-marché-mondial-de-la-dermo-cosmétique/un-secteur-en-croissance>

L'utilisation au quotidien, d'un filtre de protection solaire semble donc une bonne alternative. Les marques l'ont bien compris puisqu'il est assez aisé aujourd'hui de trouver des soins de jour contenant un SPF (cf. tableau précédent par exemple).

Une fois la peau bien protégée, on va pouvoir agir de différentes manières sur les taches d'hyperpigmentation. Pour cela, on va s'intéresser à l'origine de l'hyperpigmentation, la date d'apparition des taches et le nombre de taches ou la zone à traiter.

Ci-dessous sont proposés 3 cas d'hyperpigmentations fréquemment rencontrés à l'officine. Pour chaque cas, des exemples de conseils à prodiguer seront proposés et illustrés en tenant compte des produits cosmétiques listés dans le tableau 8.

Patiente de 50 ans avec une seule tache d'hyperpigmentation type lentigo, présentant une peau sèche et quelques rides



Figure 45 : Patiente présentant une tache type lentigo¹¹⁰.

110 - DR CATHERINE NAVARRO, MEDECINE ESTHETIQUE. (Page consultée le 16 avril 2017). Taches et photo-rajeunissement, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.medecineesthetique-aix.com/traitements-laser/taches-et-photorajeunissement>

- 1) Proposer une protection solaire adaptée au phototype (plus le phototype sera clair, plus la protection sera importante).
- 2) Proposer une prise en charge locale de l'hyperpigmentation. Les soins dépigmentants peuvent être assez agressifs pour l'épiderme, il n'est pas nécessaire de l'appliquer sur la peau saine. Ne pas oublier d'apporter les soins nécessaires au type de peau du / de la patiente.
- 3) Gommage et masque en fonction des besoins de la peau (hydratation, éclat, nutrition etc.).

Exemples de produits présentés dans le tableau 8 et permettant de mettre ces conseils en application :

- Pinceau White Objective de Bioderma® ou Dépigmentant Melascreen de Ducray® en utilisation locale matin et soir car ces sont des produits adaptés à une utilisation locale.
- Sérum anti-âge de son choix pour une action sur les rides à appliquer avant la crème matin et soir (le sérum aura une action plus en profondeur).
- Hydrance Optimale UV des laboratoires Avène® en texture riche pour répondre au besoin de la peau sèche de notre patiente et permet une protection anti-UV.
- Gommage doux (ex. Crème gommante douce de Caudalie®) et masque hydratant

Patiente de 30 ans ayant une peau normale et présentant un masque de grossesse.



Figure46 : Image d'une patiente présentant un masque de grossesse¹¹¹.

- 1) Protection solaire d'indice SPF 20 minimum (pour la ville)
- 2) La zone à traiter étant étendue, on propose une prise en charge globale par un sérum et une crème.
- 3) Gommage et masque en fonction des besoins de la peau

111 - DERMATOLOGIE ET ESTHETIQUE. (Page consultée le 16 avril 2017). Quoi de neuf sur les masques de grossesses ?, [en ligne].

Adresse URL : <http://www.dermatologie-et-esthetique.info/tag/masque%20de%20grossesse>

Exemples de produits présentés dans le tableau 8 et permettant de mettre ces conseils en application :

- Sérum Vinoperfect de Caudalie® pour une action en profondeur à utiliser matin et soir avant la crème (ou autre sérum dépigmentant).
- Le soin de jour Pigmentclar de La Roche Posay® qui, en plus de traiter les taches chimiquement, va exfolier en douceur grâce au LHA et va protéger la peau du soleil grâce à son SPF 30.
- Gommage Hydrabio de Bioderma® (qui va exfolier en douceur et sans dessécher la peau) et masque tissu Splendieuse de Nuxe® afin d'apporter de l'éclat à la peau (à faire une fois par semaine).
- En cas d'exposition solaire : Photoderm LASER SPF 50+ de Bioderma® (crème solaire indiquée spécialement pour protéger les peaux ayant des taches pigmentaires).

Jeune femme de 20 ans présentant des marques résiduelles d'acné et une peau mixte à grasse.



Figure 47 : Patiente présentant des marques résiduelles d'acné¹¹².

- 1) Protection solaire adaptée à une peau à tendance acnéique (surtout si traitement photosensibilisant)
- 2) Soins globaux de la peau en fonction de la présence résiduelle d'acné ou non
- 3) Gommage et masque adaptés à une peau mixte à grasse

Exemples de produits présentés dans le tableau 8 et permettant de mettre ces conseils en application *si la patiente fait encore de l'acné* :

- Nettoyage de peau avec une gamme de produits indiqués pour les peaux à tendance acnéique tel qu'Effaclar de La Roche Posay®, Sebium de Bioderma®, Cleanance d'Avène® par exemple (Eau micellaire le matin et gel moussant le soir pour bien débarrasser la peau des impuretés).

112 - LA NATURE POUR MA PEAU. (Page consultée le 16 avril 2017). Protégez vos cicatrices d'acné du soleil, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.lanaturepoumapeau.com/protégez-cicatrices-acne-soleil/>

- Soins Effaclar duo + SPF 30 de La Roche Posay® (existe en version teintée si la patiente souhaite camoufler ses marques) qui permet d'agir sur l'acné mais également de prévenir l'apparition des marques résiduelles d'acné grâce au *procerad* (céramide anti-inflammatoire breveté de la marque).
- Gommage doux purifiant de chez Avène® ou autre gommage doux et en alternance une semaine sur deux le masque purifiant Caudalie® et le masque Splendieuse de Nuxe® pour apporter de l'éclat à la peau.
- En cas d'exposition solaire : Cleanance solaire de chez Avène® qui va protéger la peau grâce à son indice SPF 50+ mais également prévenir l'effet rebond de l'acné après l'exposition solaire.

Le professeur Jean Krutmann met en avant le lien entre pollution et vieillissement cutané¹¹³, avec notamment l'apparition de lentigos. Ceci est un nouvel axe de recherche pour les laboratoires qui formulent de plus en plus de produits cosmétiques visant à prévenir ce vieillissement lié à la pollution de l'air, thème d'actualité au vu des nombreux pics de pollutions recensés ces dernières années.

113 - NEWS MEDICAL. (Page consultée le 4 février 2017). Study shows association between traffic-related air pollution and dark spots on the skin, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.news-medical.net/news/20160208/Study-shows-association-between-traffic-related-air-pollution-and-dark-spots-on-the-skin.aspx>

7. Conclusion

On sait qu'avoir une peau halée est un critère de beauté pour beaucoup de personnes aujourd'hui. Cela passe très souvent par une exposition solaire (naturelle ou artificielle) avec les risques qui en découlent. Ces pourquoi ces dernières années, de nombreuses campagnes de prévention des risques liés à l'exposition solaire voient le jour. En effet, les laboratoires ont pris le parti de former la population à ces risques par le biais de diverses actions telles que la publicité *via* les réseaux sociaux avec la campagne « Devenez un skin checker » du laboratoire La Roche Posay¹¹⁴, la distribution par le biais des pharmacies de livrets de jeux pour les enfants expliquant de manière ludique les méfaits du soleil et l'importance de la protection ou encore des déplacements dans les écoles pour sensibiliser les plus jeunes. Il y a donc une prise de conscience de la part de la population et cette évolution des mentalités ont poussé les industries cosmétiques à développer de nouveaux produits allant dans ce sens, comme par exemple l'amélioration des produits solaires avec des nouveautés chaque année afin de pousser le consommateur à se protéger ou le développement de gammes qui préviennent et/ou traitent l'apparition de taches pigmentaires.

114 - LA ROCHE POSAY. (Page consultée le 4 février 2017). Mieux protéger sa peau et la peau de ceux qu'on aime, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.laroche-posay.fr/article/protège-ta-peau-accueil/a25379.aspx>

Bibliographie

1 - COUTEAU Céline, COIFFARD Laurence. (Page consultée le 5 février 2017). Regard sur les cosmétiques, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/histoire-des-cosmetiques/>

2 - HOPITAL UNIVERSITAIRE DE GENEVE. (Page consultée le 13 octobre 2015). Site de l'hôpital universitaire de Genève, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.hug-ge.ch/procedures-de-soins/principes-generaux-pour-les-soins-de-plaies>

3 - FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE. (Page consultée le 13 octobre 2015).

Chapitre 5 – La peau et les phanères, [en ligne].

Adresse URL : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>

4 - FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE. (Page consultée le 13 octobre 2015).

Chapitre 5 – La peau et les phanères, [en ligne].

Adresse URL : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau&IMG39.html>

5 - PROMOCELL. (Page consultée le 13 octobre 2015). Mélanocytes, [en ligne].

Adresse URL : <http://www.promocell.com/products/human-primary-cells/melanocytes>

6 - UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE. (Page consultée le 13 octobre 2015). Sémiologie dermatologique, [en ligne].

Adresse URL :

http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_1/site/html/iconographie.html

7 - UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE. (Page consultée le 13 octobre 2015). [en ligne]. Adresse URL : [http://chainedit.univ-](http://chainedit.univ-nantes.fr/chainedit/projets/introhisto/site/html/iconographie2.html)

[nantes.fr/chainedit/projets/introhisto/site/html/iconographie2.html](http://chainedit.univ-nantes.fr/chainedit/projets/introhisto/site/html/iconographie2.html)

8 - DEMATICE. (Page consultée le 13 octobre 2015). [en ligne]

Adresse URL :

<http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/histologie/HISTOLOGIE%20DE%20L'APPAR>
[EIL%20TEGUMENTAIRE/Web/co/Contenu2-1-1.html](http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/histologie/HISTOLOGIE%20DE%20L'APPAR)

9 - (Page consultée le 13 octobre 2015). [en ligne].

Adresse URL : <http://mapageweb.umontreal.ca/cabanat/bio2412/Chapitre3.html>

10 - NUTRIXEAL. (Page consultée le 5 avril 2017). Collagène, [en ligne].

Adresse URL : <https://www.nutrixeal.fr/collagene>

11 - LE VIEILLISSEMENT DE LA PEAU. (Page consultée le 13 octobre 2015). Définition et fonctionnement des cellules de la peau et du vieillissement, [en ligne]. Adresse URL :

<http://vieillissement-de-la-peau-2010.e-monsite.com/pages/i-le-vieillissement-general-facteurs-intrinseques/definition-et-fonctionnement-des-cellules-de-la-peau-et-du-vieillissement.html>

12 - UV-DAMAGE. (Page consultée le 5 avril 2017). UV, un facteur de risque à maîtriser, [en ligne].

Adresse URL : <http://www.uv-damage.org/fr/article/Les-UV-A-SAVOIR/a241.aspx>

13 - SAMPAR. (Page consultée le 16 avril 2017). Les différents types de peau, [en ligne].

Adresse URL : <https://www.sampar.com/differents-types-de-peau/>

14 – Marie-Claude Martini ; Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. 3^{ème} édition. Page 139.

- 15 - BIODIS. (Page consultée le 5 Novembre 2015). Organogénèse, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.vdsciences.com/pages/sciences-biologiques/biologie-animale/organogenese/organogenese-generale-et-anatomie-comparee-vertebre-2.html>
- 16 - UNIVERSITE DE LYON SUD. (Page consultée le 24 mars 2017). La pigmentation cutanée, [en ligne]. Adresse URL : http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320397714651
- 17 - LA SANTE. (Page consultée le 19 avril 2017). Conseils : hypermélanoïse, [en ligne]. Adresse URL : <https://lasante.net/fiches-conseil/pathologies/hypermelanose-taches-brunes.htm>
- 18 - COUTEAU C. ; COIFFARD L. La formulation cosmétique à l'usage des professionnels et des amateurs, page 58.
- 19 - ANSM. (Page consultée le 1 avril 2017). Bon usage des produits de protection solaire – Recommandations (04/07/2011) page 10, [en ligne]. Adresse URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4#paragraph_7231](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4#paragraph_7231)
- 20 - ANSM. (Page consultée le 1 avril 2017). Bon usage des produits de protection solaire – Recommandations (04/07/2011) page 5, [en ligne]. Adresse URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4#paragraph_7231](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4#paragraph_7231)
- 21 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. (Page consultée le 14 avril 2017). Les effets connus des UV sur la santé, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.who.int/uv/faq/uvhealthfac/fr/>
- 22 - BEYLOT C. Vieillesse cutané – Prévenir, corriger, rajeunir, 2007, page 13

- 23 - AUFFRET ANNA. (Page consultée le 24 mars 2017). Dossier « Vieillissement de la peau », [PDF] Adresse URL : http://www.sbssa.ac-versailles.fr/IMG/pdf/Dossier_vieillissement_de_la_peau.pdf
- 24 - BEYLOT C. Vieillissement cutané – Prévenir, corriger, rajeunir,2007. Page 16, photo 6.
- 25 - BEYLOT C. Vieillissement cutané – Prévenir, corriger, rajeunir,2007. Page 17, photo 7.
- 26 - BEYLOT C. Vieillissement cutané – Prévenir, corriger, rajeunir,2007. Page 17, photo 8.
- 27 - BEYLOT C. Vieillissement cutané – Prévenir, corriger, rajeunir,2007. Page 18, photo 13.
- 28 - BEYLOT C. Vieillissement cutané – Prévenir, corriger, rajeunir,2007. Page 18, photo 14.
- 29 - EUCERIN. (Page consultée le 20 octobre 2015). Hyperpigmentation : melasma, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.eucerin.fr/a-propos-de-la-peau/indications/melasma>
- 30 - SYNDICAT NATIONAL DES DERMATOLOGUES VENEREOLOGUES. (Page consultée le 1 avril 2017). Mélanome SSM, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-ssm/>
- 31 - SYNDICAT NATIONAL DES DERMATOLOGUES VENEREOLOGUES. (Page consultée le 1 avril 2017). Mélanome nodulaire, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-nodulaire/>
- 32 - DERMQUEST. (Page consultée le 6 novembre 2015). Lentigo simplex, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.dermquest.com/image-library/image/5044bfd0c97267166cd64317>
- 33 - SKINSIGHT. (Page consultée le 6 novembre 2015). Solar lentigo, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.skinsight.com/adult/solarLentigo.htm>
- 34 - DERMIS (Dermatology Information System). (Page consultée le 06 novembre 2015). Ephélides, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.dermis.net/dermisroot/fr/37770/image.htm>
- 35 - JOURNAL INTERNATIONAL DE MEDECINE. (Page consultée le 6 novembre 2015). Melasma, [en ligne]. Adresse URL : http://www.jim.fr/mon_compte/login.phtml

- 36 - UNIVERSITE DE LILLE. (Page consultée le 19 avril 2017). Hormones et gestation, [en ligne]. Adresse URL : http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation_web.publi/web/co/05_3_hormones.html
- 37 - OUALID Eve. Les produits dépigmentant : le point en 2011. Thèse d'exercice : pharmacie : Grenoble, 2011.
- 38 - GLOBAL DERMATOLOGY. (Page consultée le 29 janvier 2017). MASI, [en ligne]. Adresse URL: <http://www.globale-dermatologie.com/masi-melasma-area-and-severity-index-echelle-de-masi-pour-les-professionnels.html#.WI4X6Bh7S8o>
- 39 - Dadzie OE, Petit A, Skin bleaching: highlighting the misuse of cutaneous depigmenting agents, J. of European Academy of Dermatology and Venereology, 2009, 23, 741-750
- 40 - Nnruka E, Okoye O, Topical steroid abuse: its use as a depigmenting agent, Journal of the National Medical Association, 2006, 98, 934-939
- 41 - Prescrire rédaction. Cosmétiques éclaircissants : beaucoup d'effets indésirables parfois graves. 2011, 31, 350-357
- 42 - Dadzie OE, Petit A, Skin bleaching: highlighting the misuse of cutaneous depigmenting agents, Journal of European Academy of Dermatology and Venereology, 2009, 23, 741-750
- 43 - Prescrire rédaction. Cosmétiques éclaircissants : beaucoup d'effets indésirable parfois grave. 2011, 31, 350-357
- 44 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 12 octobre 2016). Vitamine A, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_A
- 45 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 12 octobre 2016). Rétinal, [en ligne]. Adresse URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Rétinal>
- 46 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 12 octobre 2016). Trétinoïne, [en ligne]. Adresse URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Trétinoïne>

- 47 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 12 octobre 2016). Isotrétinoïne, [en ligne].
Adresse URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Isotrétinoïne>
- 48 - Ortonne JP, Retinoid therapy of pigmentary disorders, *Dermatology Therapy*, 2006, 19, 280-288
- 49 - Grimes P, Callender V, Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study, *Cutis*, 2006, 77, 45-50
- 50 - Ortonne JP, Retinoid therapy of pigmentary disorders, *Dermatology Therapy*, 2006, 19, 280-288 page282
- 51 - Prescrire le guide 2012 "3-1-4 Patients sous rétinoïdes topiques" 2012, page 131.
- 52 - INRS. (Page consultée le 12 octobre 2016). Hydroquinone, [en ligne]. Adresse URL : http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_159
- 53 - Sarkar R, Arora P et al, Cosmeceutical for hyper pigmentation : What is available, 2013, *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 6, 4-11
- 54 - Davis E, Callender V, Postinflammatory for hyperpigmentation: What is available, 2013, *Journal of Cutaneous and Anesthetic Surgery*, 6, 4-11
- 55 - Règlement (CE) N° 1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. (Page consultée le 12 octobre 2016), [PDF]. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF>
- 56 - Sarkar R, Arora P et al, Cosmeceutical for hyperpigmentation: What is available, 2013, *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 6, 4-11
- 57 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 12 octobre 2016). Méquinol, [en ligne]. Adresse URL : <https://en.wikipedia.org/wiki/Mequinol>
- 58 - Sarkar R, Arora P et al, Cosmeceutical for hyperpigmentation: What is available, 2013, *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 6, 4-11

- 59 - Davis E, Callender V, Postinflammatory for hyperpigmentation: What is available, 2013, Journal of Cutaneous and Anesthetic Surgery, 6, 4-11
- 60 - Gupta D, Kumari R et al, Depigmentation therapies for vitiligo, Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 202, 78, 49-58
- 61 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 17 octobre 2016). Arbutine, [en ligne]. Adresse URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Arbutine>
- 62 - Davis E, Callender V, Postinflammatory Hyperpigmentation, The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2010, 3, 20-31
- 63 - Chamla S, deLong MA et al, Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyarbutin and its second-generation derivatives, British Journal of Dermatology Symposium Proceedings, 2008, 13, 20-24
- 64 - Chamla S, deLong MA et al, Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyarbutin and its second-generation derivatives, British Journal of Dermatology Symposium Proceedings, 2008, 13, 20-24
- 65 - Zhu W, Gao J, The use of botanical extracts as topical skin lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders, Journal of Investigate Dermatology Symposium Proceedings, 2008, 13, 20-24
- 66 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 25 octobre 2016). Acide kojique, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_kojique
- 67 - Bandyopadhyay D, Topical treatment of melasma, Indian Journal of Dermatology, 2009, 54, 303-309
- 68 - Chamla S, deLong MA et al, Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyarbutin and its second-generation derivatives, British Journal of Dermatology Symposium Proceedings, 2008, 13, 20-24

- 69 - PREMIUM BEAUTY NEWS. (Page consultée le 25 octobre 2016). Opinion on kojic acid, [PDF]. Adresse URL : http://www.premiumbeautynews.com/IMG/pdf/sccp_kojic-2.pdf
- 70 - Davis E, Callender V, Postinflammatory Hyperpigmentation, The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2010, 3, 20-31
- 71 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 26 octobre 2016). Glabridin, [en ligne]. Adresse URL : <https://en.wikipedia.org/wiki/Glabridin>
- 72 - Yokota T, Nishio H et al, The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation, Pigment Cell Research, 1998, 11, 355-361
- 73 - Kim YJ, Uyama H, Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future, Cellular and Molecular Life Sciences, 2005, 39, 299-301
- 74 - RESEARCHGATE. (Page consultée le 26 octobre 2016). Chemical structure of liquiritin, [en ligne]. Adresse URL : https://www.researchgate.net/figure/262814556_fig1_Chemical-structure-of-liquiritin
- 75 - Davis E, Callender V, Postinflammatory Hyperpigmentation, The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2010, 3, 20-31
- 76 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 26 octobre 2016). Nicotinamide, [en ligne]. Adresse URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Nicotinamide>
- 77 - Hakozaiki T, Minwalla L, The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer, British Journal of Dermatology, 2002, 147, 20-31
- 78 - Hakozaiki T, Minwalla L, the effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer, British Journal of Dermatology, 2002, 147, 20-31
- 79 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 26 octobre 2016). N-Acétyleglucosamine, [en ligne]. Adresse URL : <https://fr.wikipedia.org/wiki/N-Acétyleglucosamine>

- 80 - Kimball AB, Kaczvinsky JR et al, Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine : results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial, *British Journal of Dermatology*, 2010, 162, 435-441
- 81 - Leyden JJ Shergill B et al, Natural options for the management of hyperpigmentation, *Journal of the European Academy of dermatology and Venereology*, 2011, 25, 1140-1145.
- 82 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 17 octobre 2016). Acide azélaïque, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_azélaïque
- 83 - Davis E, Callender V, Postinflammatory Hyperpigmentation, *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2010, 3, 20-31.
- 84 - Fitton A, Goa KL, Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders, *Drugs*, 1991, 780-798
- 85 - VIDAL OFFICINE. (Page consultée le 17 octobre 2016).
Adresse URL : www.vidalofficine.fr
- 86 - WIKIPEDIA. (Page consultée le 25 octobre 2016). Acide ascorbique, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_ascorbique
- 87 - Espinal-Perez LA, Moncada B et al, A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs 4% hydroquinone in melasma, *International Journal of Dermatology*, 2004, 43, 604-607
- 88 - Farris PK, Topical vitamin C : a useful agent for treating photoaging and another dermatologic conditions, *Dermatologic surgery*, 2006, 31, 814-818
- 89 - Usuki A, Ohashi A et al, The inhibitory effect of glycolic acid and lactic acid on melanin synthesis in melanoma cells, *Experimental Dermatology*, 2003, 12, 43-50.
- 90 - Gupta RR, Mahajan BB et al, Chemical peeling – Evaluation of glycolic acid in varying concentrations and time intervals, *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 2001, 67, 28-29

91 - Sheth VM, Pandya AG, Melasma: a comprehensive update : Part II, Journal of the American Academy of Dermatology, 2011, 65, 699-714.

92 - VIDAL. (Page consultée le 03 mai 2017), Prescription et délivrance des médicaments, principes et modalités [en ligne]. Adresse URL : <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id9390.htm>

93 - LEGIFRANCE. (Page consultée le 05 avril 2017). Article L5131-1 [en ligne]. Adresse URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000023385246&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110419>

94 - ANSM. (Page consultée le 11 décembre 2016). Recommandation de bon usage des produits cosmétiques à l'attention des consommateurs, [en ligne]. Adresse URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Bon-usage-des-produits-cosmetiques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Bon-usage-des-produits-cosmetiques/(offset)/0)

95 - ANSM. (Page consultée le 5 avril 2015). Réglementation des produits cosmétiques, [PDF]. Adresse URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6733575728ba78af0829d41102651e82.pdf

96 - LEGIFRANCE. (Page consultée le 5 avril 2017). Lois, [en ligne]. Adresse URL : https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?numJO=0&dateJO=20140225&numTexte=4&pageDebut=03250&pageFin=03254

97 - JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENE. (Page consultée le 5 avril 2017). Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, [PDF].

Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF>

98 - ANSM. (Page consultée le 5 avril 2017). Réglementation des produits cosmétiques, [PDF]. Adresse URL :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6733575728ba78af0829d41102651e82.pdf

99 - JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENE. (Page consultée le 5 avril 2017).

Règlement (UE) n° 655/2013 de la commission du 10 Juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisés, [PDF]. Adresse URL : [http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:FR:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:FR:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:FR:PDF)

100 - JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENE. (Page consultée le 5 avril 2017).

Règlement (UE) n° 655/2013 de la commission du 10 Juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisés, [PDF]. Adresse URL : [http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:FR:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:FR:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:FR:PDF)

101 - ANSM. (Page consultée le 5 avril 2015). Réglementation des produits cosmétiques, [PDF]. Adresse URL :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6733575728ba78af0829d41102651e82.pdf

102 - Stoebner-Delbarre A, Thezenas S et al, Connaissances, attitudes et comportements vis-à-vis du soleil en France, Edition Elsevier Masson, 2005

103 - ANSM. (Page consultée le 06 avril 2017). Document : « Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateur » page 6, [en ligne]. Adresse URL :

[http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4#paragraph_7231](http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4#paragraph_7231)

104 - ANSM. (Page consultée le 13 avril 2017). Site de l'ANSM, [en ligne].

Adresse URL : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Reglementation-des-produits-cosmetiques/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Reglementation-des-produits-cosmetiques/(offset)/3)

105 - ANSM. (Page consultée le 5 avril 2017). Document : « Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateur » de l'ANSM, page 3/3, [en ligne].

Adresse URL : [http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4#paragraph_7231](http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4#paragraph_7231)

106 - EUROPEAN COMMISSION. (Page consultée le 12 octobre 2016). Avis aux consommateurs : comment bien se protéger du soleil cet été, [en ligne].

Adresse URL : http://europa.eu/rapid/press-release_IP-09-1057_fr.htm?locale=en

107 - Moyal D, Need for a well-balanced sunscreen to protect human skin from both Ultraviolet A and Ultraviolet B damage, Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 2012, 78, 24-30.

108 - ANSM. (Page consultée le 1 avril 2017). « Bon usage des produits de protection solaire – Recommandations (04/07/2011) » page 10, [en ligne].

Adresse URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4#paragraph_7231](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4#paragraph_7231)

109 - L'OREAL. (Page consultée le 16 avril 2017). Un secteur en croissance, [en ligne].

Adresse URL : <http://www.loreal.fr/media/beauty-in/beauty-in-cosmétique-active/le-marché-mondial-de-la-dermo-cosmétique/un-secteur-en-croissance>

110 - DR CATHERINE NAVARRO, MEDECINE ESTHETIQUE. (Page consultée le 16 avril 2017). Taches et photo-rajeunissement, [en ligne].

Adresse URL : <https://www.medecineesthetique-aix.com/traitements-laser/taches-et-photorajeunissement>

111 - DERMATOLOGIE ET ESTHETIQUE. (Page consultée le 16 avril 2017). Quoi de neuf sur les masques de grossesses ? [En ligne].

Adresse URL : <http://www.dermatologie-et-esthetique.info/tag/masque%20de%20grossesse>

112 - LA NATURE POUR MA PEAU. (Page consultée le 16 avril 2017). Protégez vos cicatrices d'acné du soleil, [en ligne].

Adresse URL : <https://www.lanaturepourceau.com/protegez-cicatrices-acne-soleil/>

113 - NEWS MEDICAL. (Page consultée le 4 février 2017). Study shows association between traffic-related air pollution and dark spots on the skin, [en ligne]. Adresse URL :

<http://www.news-medical.net/news/20160208/Study-shows-association-between-traffic-related-air-pollution-and-dark-spots-on-the-skin.aspx>

114 - LA ROCHE POSAY. (Page consultée le 4 février 2017). Mieux protéger sa peau et la peau de ceux qu'on aime, [en ligne].

Adresse URL : <http://www.laroche-posay.fr/article/protege-ta-peau-accueil/a25379.aspx>

Table des illustrations

FIGURE 1 : STRUCTURE DE LA PEAU.....	11
FIGURE 2 : KERATINISATION DE L'EPIDERME.	14
FIGURE 3 : LES MELANOCYTES.....	16
FIGURE 4 : LES CELLULES DE LANGERHANS.	18
FIGURE 5 : COUPE DU DERME.	20
FIGURE 6 : LES DIFFERENTES COUCHES DU DERME.....	21
FIGURE 7 : LES FIBROBLASTES.....	22
FIGURE 8 : L'HYPODERME.	26
FIGURE 9 - BIOSYNTHESE DES MELANINES ⁵	34
FIGURE 10 : CYCLE DE MATURATION DU MELANOSOME.	35
FIGURE 11 : FACTEURS INFLUENÇANT LA MELANOGENESE.	37
FIGURE 12 : PHOTOVIEILLISSEMENT, LA PEAU EXPOSEE SEMBLE AVOIR 30 ANS DE PLUS QUE LA PEAU COUVERTE CHEZ CETTE CULTIVATRICE.	48
FIGURE 13 : PHOTOVIEILLISSEMENT, LENTIGOS SOLAIRES.	49
FIGURE 14 : PHOTOVIEILLISSEMENT, NOMBREUSES KERATOSES ACTINIQUES, ROUGE BRUN, RUGUEUSES.....	49
FIGURE 15 : RIDES PROFONDES AU NIVEAU DU VISAGE. ELASTOSE SOLAIRE MAJEURE (TYPE IV DE LA CLASSIFICATION DE GLOGAU.....	50
FIGURE 16 : "PLISSE SOLEIL" DE LA LEVRE SUPERIEURE. RIDES PROFONDES AUSSI DE LA LEVRE INFERIEURE.....	50
FIGURE 17 : L'HYPERPIGMENTATION.....	52
FIGURE 18 : MELANOME SUPERFICIEL ²⁴	53
FIGURE 19 : MELANOME NODULAIRE ²³	54
FIGURE 20 : LENTIGO SIMPLEX.	55
FIGURE 21 : LENTIGO ACTINIQUE.	55
FIGURE 22 : EXEMPLE D'EPHELIDES.....	56
FIGURE 22 : EXEMPLE DE TACHE CAFE-AU-LAIT.	57
FIGURE 23 : TOPOGRAPHIES DU MELASMA.....	59
FIGURE 25 - STRUCTURE DE LA VITAMINE A OU RETINOL.....	64

FIGURE 26 - STRUCTURE DU RETINALDEHYDE	65
FIGURE 27 - STRUCTURE DE LA TRETINOÏNE	66
FIGURE 28 - STRUCTURE DE L'ISOTRETINOÏNE.....	66
FIGURE 29 - STRUCTURE DE L'HYDROQUINONE.	68
FIGURE 30 - STRUCTURE DU MEQUINOL.	69
FIGURE 32 - STRUCTURE DE L'ARBUTINE.	71
FIGURE 33 - STRUCTURE DE L'ACIDE KOJIQUE.....	72
FIGURE 35 - STRUCTURE DE LA GLABRIDINE	73
FIGURE 36 - STRUCTURE DE LA LIQUIRITINE.....	74
FIGURE 37 - STRUCTURE DU NIACINAMIDE.	75
FIGURE 38 - EFFETS DU NIACINAMIDE VS PLACEBO SUR LES HYPERPIGMENTATIONS.....	76
FIGURE 39 - STRUCTURE DU N-ACETYL-GLUCOSAMINE.....	76
FIGURE 39 - STRUCTURE DE L'ACIDE AZELAÏQUE.....	78
FIGURE 39 - STRUCTURE DE L'ACIDE ASCORBIQUE.	80
FIGURE 40 - PICTOGRAMME INDIQUANT UNE PROTECTION UVA.....	103

Table des tableaux

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION PHOTOTYPIQUE DE FITZPATRICK.	39
TABLEAU 2 : ADAPTATION DE LA CLASSIFICATION DE FITZPATRICK PAR JEANMOUGIN.	39
TABLEAU 3 : CLASSIFICATION DES DIFFERENTS PHOTOTYPES DE PEAU SELON L'AFSSAPS.	40
TABLEAU 4 : CRITERES D'INTENSITE D'EXPOSITION ¹⁴	41
TABLEAU 5 : EFFETS NEFASTES DES UVA ET UVB A COURT ET LONG TERME.	42
TABLEAU 6 : DERMOCORTICOÏDES ET PUISSANCE D'ACTION.	63
TABLEAU 7 : LISTE DES FILTRES UV AUTORISES EN FRANCE DANS LES PRODUITS SOLAIRES.	100
TABLEAU 8 : TABLEAU REFERENCENT DE MANIERE NON EXHAUSTIVE LES COSMETIQUES ANTI-TACHES PRESENTS EN PHARMACIE EN 2017.	113

VU, LE PRESIDENT DU JURY

Mme Aurélie MALZERT-FREON

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'U.F.R.

M. Michel BOULOUARD

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.