



**HAL**  
open science

# Les probiotiques pour la beauté de la peau : développement d'un complément alimentaire destiné au marché français

Élodie Seguès

► **To cite this version:**

Élodie Seguès. Les probiotiques pour la beauté de la peau : développement d'un complément alimentaire destiné au marché français. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02970018

**HAL Id: dumas-02970018**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02970018>**

Submitted on 17 Oct 2020

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2020

Thèse n°108

THÈSE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par SEGUÈS Élodie

Née le 20 septembre 1993 à Bordeaux

Le 25 septembre 2020

**LES PROBIOTIQUES POUR LA BEAUTÉ DE LA PEAU :  
DÉVELOPPEMENT D'UN COMPLÉMENT  
ALIMENTAIRE DESTINÉ AU MARCHÉ FRANÇAIS**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Isabelle PASSAGNE

Jury

Madame le Professeur Isabelle BERQUE-BESTEL  
Monsieur le Docteur Christian SANCHEZ

Président  
Juge

## Remerciements

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidées pendant l'élaboration de ma thèse et notamment ma directrice, Madame Isabelle Passagne, pour son intérêt et son soutien, sa disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans la disponibilité et le partage de connaissances de mes collègues, et plus particulièrement de Monsieur Christian Sanchez, membre du jury et ami.

Pour ces années à la faculté de Bordeaux, je remercie mes semblables pour les moments passés ensemble, le temps est passé en un éclair. Ces souvenirs resteront indélébiles.

Je tiens également à remercier mes parents, qui m'ont toujours soutenue et parfois, se sont sacrifiés, pour que je puisse réaliser paisiblement mes études. Merci pour les trajets vers l'école, assise sur le garde-boue de la bicyclette de mémé, et pour tout le reste.

À mes frères aînés, sans qui je n'aurais pas été la même.

Pour finir, je remercie mon amant, confident, ami et moitié, Monsieur Alexandre Guy, pour qui la relecture de la thèse a été source d'occupation studieuse pendant le confinement. Puisseons-nous vieillir ensemble main dans la main.



## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>9</b>
<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>I. LES PROBIOTIQUES ET LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES : GENERALITÉS</b> .....	<b>15</b>
A. LES PROBIOTIQUES : GENERALITES .....	15
1. <i>Histoire et définition</i> .....	15
2. <i>Identification et classification des probiotiques</i> .....	19
3. <i>Sécurité</i> .....	20
4. <i>Méthodes de mesures des effets des probiotiques sur la santé</i> .....	23
5. <i>Allégations</i> .....	26
B. LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES .....	28
1. <i>Définition</i> .....	28
2. <i>Données de marché</i> .....	29
3. <i>Développement d'un nouveau complément alimentaire beauté</i> .....	33
<b>II. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES PROBIOTIQUES PAR VOIE ORALE À DES FINS DE BEAUTÉ DE LA PEAU..</b> <b>38</b>	
A. LE MARCHÉ DES COSMÉTIQUES EN FRANCE .....	38
B. LES DIFFÉRENTS TYPES DE PEAUX EN COSMÉTOLOGIE .....	40
1. <i>Peaux à tendance acnéique</i> .....	41
2. <i>Peaux atopiques</i> .....	41
3. <i>Peaux sensibles</i> .....	42
4. <i>Peaux matures</i> .....	42
5. <i>Peaux sèches</i> .....	43
C. BUT DE L'ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE .....	44
1. <i>Objectifs de la revue bibliographique pour des compléments alimentaires beauté</i> .....	44
2. <i>Méthode de revue bibliographique</i> .....	44
3. <i>Peaux à tendances acnéiques</i> .....	46
4. <i>Peaux atopiques</i> .....	53
5. <i>Peaux sensibles</i> .....	59
6. <i>Peaux matures</i> .....	61
7. <i>Peaux sèches</i> .....	63
8. <i>Discussion sur la recherche bibliographique</i> .....	66

<b>III. DEVELOPPEMENT D'UN COMPLÉMENT ALIMENTAIRE PROBIOTIQUE BEAUTÉ POUR LE MARCHÉ FRANÇAIS</b> .....	<b>68</b>
A. ÉLABORATION DE LA FORMULE .....	68
1. <i>Les formes galéniques pour un complément alimentaire</i> .....	69
2. <i>Territoire de mise sur le marché</i> .....	70
B. SPECIFICITES DES INGREDIENTS DE LA FORMULE .....	71
1. <i>Les Ingrédients actifs</i> .....	72
2. <i>Les excipients</i> .....	74
C. APPLICATION : DEVELOPPEMENT D'UN COMPLEMENT ALIMENTAIRE PROBIOTIQUE ANTI-AGE DESTINE AU MARCHÉ FRANÇAIS	
77	
1. <i>Cible et marché</i> .....	77
2. <i>Choix de la forme galénique</i> .....	77
3. <i>Choix de la formule</i> .....	78
4. <i>Choix du conditionnement</i> .....	84
5. <i>L'étiquetage</i> .....	86
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>91</b>

## Abréviations

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AFSSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

ANSES : Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Aw : Water Activity

AJR : Apports Journaliers Recommandés

ATCC : American Type Culture Collection

BSH : Bile Salt Hydrolase

CIP : Collection de l'Institut Pasteur

CFU : Unité Formant une Colonie

DA : Dermatite Atopique

DGCCFR : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

EFSA : European Food Safety Authority

EMEA : Europe Middle East & Africa

FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations

FDA: Food and Drug Administration

FOS: Fructo-oligosaccharides

FOXO1 : Forkhead box protein O1

GMS : Grandes et Moyennes Surfaces

GOS : Galacto-oligosaccharides

GRAS : Generally Recognized As Safe

IFN- $\gamma$  : Interferon Gamma

IGF1 : Insulin-like Growth Factor

IPA : Association Internationale de Probiotiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

QPS : Qualified presumption of safety

SCORAD : Scoring atopic dermatitis

SYNADIET : Syndicat national des compléments alimentaires

TCAC : Taux de croissance annuel composé

TEWL : Transepidermal water loss

## Liste des tableaux

TABLEAU 1 – QUELQUES PREBIOTIQUES ET LES GROUPES BACTERIENS MAJEURS QUI LES DEGRADENT D'APRES WILSON 2017 .	18
TABLEAU 2 - EXEMPLE DE NOMENCLATURE POUR LES MICRO-ORGANISMES	19
TABLEAU 3 - EXEMPLE D'ARTICLES BEAUTE FAISANT REFERENCE A L'UTILISATION DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	32
TABLEAU 4 - COMPLEMENTS ALIMENTAIRES BEAUTE NON PROBIOTIQUES, LISTE NON EXHAUSTIVE	34
TABLEAU 5 - COMPLEMENTS ALIMENTAIRES BEAUTE PROBIOTIQUES, LISTE NON EXHAUSTIVE	36
TABLEAU 6 - MARCHE COSMETIQUE FRANÇAIS EN CUMUL FIXE, EN PHARMACIES ET PARAPHARMACIES, ENTRE JANVIER ET NOVEMBRE 2019	39
TABLEAU 7 - ARTICLES SCIENTIFIQUES EN LIEN AVEC LES PEAUX ACNEIQUES	49
TABLEAU 8 - ARTICLES SCIENTIFIQUES EN LIEN AVEC LES PEAUX ACNEIQUES NON RETENUS	52
TABLEAU 9 - ARTICLES SCIENTIFIQUES EN LIEN AVEC LES PEAUX ATOPIQUES	55
TABLEAU 10 - ARTICLES SCIENTIFIQUES EN LIEN AVEC LES PEAUX ATOPIQUES NON RETENUS	58
TABLEAU 11 - ARTICLE SCIENTIFIQUE EN LIEN AVEC LES PEAUX SENSIBLES	60
TABLEAU 12 - ARTICLES SCIENTIFIQUES EN LIEN AVEC LES PEAUX SENESCENTES	62
TABLEAU 13 - ARTICLES SCIENTIFIQUES EN LIEN AVEC LES PEAUX SECHES	64
TABLEAU 14 - ARTICLES SCIENTIFIQUES EN LIEN AVEC LES PEAUX SECHES NON RETENUS	65
TABLEAU 15 - FORMES GALENIQUES DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	69
TABLEAU 16 - EXEMPLE DE DIFFERENCES REGLEMENTAIRES SELON LES PAYS CONCERNES	71
TABLEAU 17 - CARACTERISTIQUES DES CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES DE GELULES, LISTE NON EXHAUSTIVE	85

## Liste des figures

FIGURE 1 - EXEMPLE DE PROBIOTIQUES SUR LE MARCHÉ D'APRÈS © WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2011	17
FIGURE 2 - PHOTOGRAPHIE AU MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE DE BACTÉRIES LACTIQUES.	22
FIGURE 3 - PHOTOGRAPHIE AU MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE DE BACTÉRIES DU GENRE BIFIDOBACTERIUM .	23
FIGURE 4 - PHOTOGRAPHIE AU MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE D'UNE LEVURE DU GENRE SACCHAROMYCES .	23
FIGURE 5 - REPARTITION DU MARCHÉ DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES À BASE DE PROBIOTIQUES EN 2017	30
FIGURE 6 - EXEMPLE DE COMPLÉMENT ALIMENTAIRE PROBIOTIQUE VENDU EN PHARMACIES FRANÇAISES : LACTIBIANE RÉFÉRENCE EN GÉLULES DES LABORATOIRES PILEJE .	31
FIGURE 7 - EXEMPLE DE COMPLÉMENT ALIMENTAIRE PROBIOTIQUE DESTINÉ À LA BEAUTÉ VENDU EN PHARMACIES FRANÇAISES - LEVURE DE BIÈRE PAR LES LABORATOIRES ARKOPHARMA .	37
FIGURE 8 - D'APRÈS JUNG ET AL. 2013 : PHOTOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE ET DE SUIVI À LA SEMAINE 12. PHOTOGRAPHIES DE BASE DES PATIENTS AVANT LA RANDOMISATION DANS LES BRAS PROBIOTIQUES UNIQUEMENT (A), MINOCYCLINE UNIQUEMENT (B) OU PROBIOTIQUES ET MINOCYCLINE (C) SONT PRÉSENTÉES. LES PHOTOGRAPHIES DE LA VISITE DE SUIVI À LA SEMAINE 12 SONT ÉGALEMENT PRÉSENTÉES POUR LES PATIENTS AYANT TERMINÉ LES BRAS PROBIOTIQUES (D), MINOCYCLINE UNIQUEMENT (E) ET PROBIOTIQUES ET MINOCYCLINE (F) DE L'ÉTUDE.	48
FIGURE 9 - FORMULE THÉORIQUE D'UNE FORMULE PROBIOTIQUE POUR PEAUX MATURES	83
FIGURE 10 - ÉTIQUETAGE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES SELON SYNADIET .	86
FIGURE 11 - ÉTIQUETAGE DU PILULIER DU COMPLÉMENT ALIMENTAIRE EN DÉVELOPPEMENT	87
FIGURE 12 - ÉTUI DU COMPLÉMENT ALIMENTAIRE EN DÉVELOPPEMENT	89



## Glossaire

Galénique	Partie de la pharmacie qui traite de la mise en forme des produits pharmaceutiques.
Microbiote humain	Ensemble des micro-organismes présents dans un environnement défini, ici le corps humain. <sup>1</sup>
Observance	Respect des conditions d'utilisation et des prescriptions.
Prébiotique	Ingrédient alimentaire non digestible qui exerce un effet bénéfique sur l'hôte en stimulant de façon sélective la croissance et/ou l'activité d'une ou de plusieurs espèces bactériennes déjà établies dans le colon, et ainsi améliore la santé de l'hôte. <sup>2</sup>
Probiotique	Micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantité suffisante, confère un avantage pour la santé de l'hôte. <sup>3</sup>



# INTRODUCTION

Utilisés depuis des millénaires par nos ancêtres, les probiotiques sont des micro-organismes qui font partie intégrante de la vie humaine. Le mot « probiotique » vient notamment des mots grecs « pro » qui signifie « en faveur » et « biotikos » qui signifie « la vie ». Les probiotiques sont des bactéries ou des levures naturellement présents dans l'organisme.

Depuis le Néolithique, les bactéries lactiques du lait et de l'environnement sont exploitées pour la conservation des laitages grâce à la fermentation lactique. Le second exemple de microorganisme indispensable à la vie humaine est la levure *Saccharomyces cerevisiae*, qui fût exploitée pour ses capacités de fermentation pour depuis l'Égypte ancienne pour la panification.

Depuis quelques décennies, les probiotiques sont mis en avant pour leur influence non négligeable sur la santé humaine. En effet, au-delà de leur action indispensable dans le microbiote intestinal, des études récentes mettent en lumière leur influence dans certaines pathologies métaboliques, des démences ou des affections psychologiques.

De nos jours, les affections cutanées telles que la dermatite atopique et l'acné touchent une part non négligeable d'enfants et d'adolescents. L'impact social de ces troubles est parfois synonyme de mal être. Le vieillissement cutané est également un point d'intérêt pour une population vieillissante exposée à des facteurs extérieurs tels que la pollution et une surexposition aux UVs.

Les probiotiques, utilisés par voie orale dans des compléments alimentaires, pourraient-ils améliorer certaines affections et désagréments cutanées ? La « beauté par l'intérieur » a-t-elle un sens et les probiotiques y ont-ils leur place ? Depuis ces cinq dernières années, les probiotiques ont fait leur émergence dans les produits cosmétiques et il semble légitime d'étudier leur potentiel d'amélioration de l'état de la peau lorsqu'ils sont utilisés *per os*.

Les objectifs de travail de thèse ont été d'évaluer le potentiel de l'utilisation des probiotiques dans le cadre d'un complément alimentaires et ensuite de développer un complément alimentaire probiotique visant une nouvelle application afin de le mettre aux mains de professionnels de ce marché. Une revue de la littérature a donc été nécessaire afin de

déterminer si les données scientifiques actuelles démontrent un potentiel d'efficacité suffisant des probiotiques pour des affections cutanées.

Afin de répondre à ces objectifs, cette thèse rassemble dans une première partie, les éléments nécessaires à la compréhension des probiotiques et des compléments alimentaires, en s'appuyant sur des données réglementaires et de marché.

La seconde partie définit les segments cutanés et beauté dont le potentiel de vente est important. Ces thèmes d'intérêts sont, dans un second temps, utilisés comme mots-clés de recherche dans la revue de littérature aux côtés des termes « probiotic » et « gut ».

Finalement, la troisième partie expliquera les étapes de développement d'un complément alimentaire probiotique jusqu'à la réalisation de son conditionnement secondaire et de son texte de présentation attendant.

# I. LES PROBIOTIQUES ET LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES : GENERALITÉS

Les sources alimentaires de probiotiques sont nombreuses : les produits laitiers fermentés (yaourts, fromages, kéfirs), le soja fermenté (miso, tempeh) ou les légumes lactofermentés comme la choucroute. Mais aujourd'hui, certains compléments alimentaires contiennent également des probiotiques et permettent d'apporter une dose massive de ces microorganismes.

Mais qu'est-ce qu'un probiotique ? Quels sont les critères de sélection pour le classer en tant que probiotique ?

## A. Les probiotiques : généralités

Les probiotiques sont des microorganismes vivants, bénéfiques pour la santé de leur hôte. Afin d'être reconnu comme probiotique, un microorganisme doit être identifié et classifié précisément selon les règles taxonomiques en vigueur. De plus, leur innocuité d'utilisation est primordiale.

### 1. Histoire et définition

La notion de probiotique est apparue au début du XX<sup>ème</sup> siècle avec les travaux d'Elie Metchnikoff (professeur à l'institut Pasteur de Paris, lauréat du Prix Nobel de médecine en 1908 pour ses découvertes sur la phagocytose). Il est considéré comme le pionnier des probiotiques modernes. Il a observé que la consommation régulière de bactéries lactiques, qui se trouvent dans les produits laitiers fermentés tels que le yogourt, influençait positivement la microflore intestinale. Il suggère que cela permet d'augmenter le bien-être intestinal et d'améliorer la longévité des populations paysannes bulgares<sup>4</sup>. Pour lui, l'apport en *Lactobacillus* diminuait l'« auto-intoxication intestinale » en remplaçant les bactéries

protéolytiques de la flore intestinale, telles que les Clostridium qui produisent des substances toxiques (phénols, ammonium...).

À la même époque, Henry Tissier, pédiatre français, a observé que les selles des enfants souffrant de diarrhée contenaient seulement un petit nombre de bactéries caractérisées par une morphologie particulière en forme de Y. Ces bactéries "bifides" étaient au contraire abondantes chez les enfants sains (Tissier, 1906). Il suggérait que ces bactéries pourraient être administrées aux patients souffrant de diarrhée pour aider à rétablir une flore intestinale saine.

Le mot "probiotique" a été utilisé pour la première fois en 1965 par Lilly et Stiwell, pour désigner des substances produites par des microorganismes et favorisant la croissance d'autres microorganismes. <sup>5</sup>

La notion de préparations microbiennes vivantes ayant une action bénéfique a été introduite entre les années 1980 et 2000. Fuller (1989), Havenaar et Huis in't Veld (1992) et Guarner et Schaafsma (1998) ont alors attribué au terme « probiotique » plusieurs définitions qui soulignent la nature microbienne des probiotiques.

Toutes ces définitions ont deux points communs :

- Elles restreignent l'emploi du mot probiotique aux produits qui contiennent des microorganismes vivants.
- Elles soulignent la nécessité de fournir une dose appropriée de bactéries probiotiques afin d'exercer les effets souhaités <sup>6</sup>. En effet, il faut apporter à l'organisme des quantités suffisamment importantes de bactéries pour obtenir un effet sur la santé.

En 2001, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ont donné une définition officielle des **probiotiques** qui sont « **des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte** » <sup>3</sup> Selon le rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) qui a fusionné avec l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) en 2010 pour former l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) ; les concentrations appropriées de microorganismes probiotiques requis pour induire un effet

bénéfique, doivent être entre  $10^6$  et  $10^8$  UFC.mL<sup>-1</sup> dans l'intestin grêle et le colon<sup>7</sup>. Néanmoins, certaines souches nécessitent des concentrations plus élevées pour être efficaces.<sup>8</sup>

Les probiotiques peuvent être constitués de bactéries ou de levures naturellement présentes chez l'homme. Leur utilisation est en constante augmentation. Ils peuvent être retrouvés dans l'alimentation notamment dans les yaourts, les compléments alimentaires ou dans des médicaments comme par exemple l'Ultralevure®.

Souches (désignations alternatives)	Nom commercial	Fabricant
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12	Chr. Hansen	
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter & Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone/Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A	Norrmejerier	
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	GoodBelly, ProViva	NextFoods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	L. reuteri Protectis	BioGaia
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Vifit et autres	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Norrmejerier
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ( <i>boulardii</i> ) lyo	DiarSafe, Ultralevure, etc.	Wren Laboratories, Biocodex, etc.
Testé comme mélange: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 & <i>L.casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Testé comme mélange: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 & <i>L. reuteri</i> RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
Testé comme mélange: VSL#3 (mélange d'une souche de <i>Strepto-coccus thermophilus</i> , quatre de <i>Lactobacillus</i> spp., & trois de <i>Bifidobacterium</i> spp.	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
Testé comme mélange: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 & <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20		
Testé comme mélange: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 & <i>L. rhamnosus</i> R0011	A'Biotica et autres	Institut Rosell
Testé comme mélange: Souches de <i>Bacillus clausi</i> O/C, NR, SIN, et T	Enterogermina	Sanofi-Aventis

Figure 1 - Exemple de probiotiques sur le marché d'après © World Gastroenterology Organisation, 2011

Il est également possible de retrouver le terme « symbiotique » qui désigne l'association de prébiotiques et de probiotiques. Les **prébiotiques** sont des ingrédients alimentaires **non digestibles** qui stimulent de manière sélective, au niveau du côlon, la multiplication ou l'activité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la santé de l'hôte. Ce ne sont donc pas des microorganismes, mais ils stimulent la croissance ou l'efficacité de certains microorganismes. Les prébiotiques sont des composés tels que l'inuline (mélange de polysaccharides), fructo-oligosaccharides (FOS) et galacto-oligosaccharides (GOS), Lactulose<sup>9</sup>.

Tableau 1 – Quelques prébiotiques et les groupes bactériens majeurs qui les dégradent d'après Wilson 2017<sup>2</sup>.

Prébiotiques	Sources	Enzymes bactériennes requises pour hydrolyser le prébiotique	Groupes bactériens majeurs qui ont une spécificité pour ce prébiotique et leurs produits de fermentation
Fructanes de type inuline Inuline Oligofructose Fructo-oligosaccharides (FOS)	Chicorée Hydrolyse enzymatique de l'inuline Synthèse enzymatique du sucrose	$\beta$ -fructofuranosidase (fructanase)	Bifidobacteria (acétate, lactate) Lactobacilli (lactate) Bacteroides (acétate, propionate)
$\beta$ -Galacto-oligosaccharides (GOS)	Trans-galactosylation enzymatique du lactose	$\beta$ -galactosidase	Bifidobacteria (acétate, lactate)

Pour être reconnu comme probiotique, le microorganisme en question doit répondre à différents critères :

- Identification de la souche (nom de genre, d'espèce, numéro de souche)
- Innocuité totale vis-à-vis de la santé humaine
- Effets bénéfiques sur la santé

La première étape sera donc de l'identifier et de prouver son innocuité vis-à-vis de la santé humaine.

## 2. Identification et classification des probiotiques

En biologie, la *taxonomie* ou taxinomie, est la science qui décrit et nomme les organismes vivants en les regroupant en entités appelées taxons (familles, genres, espèces...) afin de pouvoir les dénommer et les classer.

Une souche probiotique est identifiée par :

- Son genre
- Son espèce
- Ses caractères alphanumériques qui désignent la souche

Il existe une nomenclature reconnue et acceptée par la communauté scientifique pour les micro-organismes. Par exemple, *Lactobacillus helveticus* R0052 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Tableau 2 - Exemple de nomenclature pour les micro-organismes

Genre	Espèce	Désignation de la souche
<i>Lactobacillus</i>	<i>helveticus</i>	R0052
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	GG

Une classification stricte est nécessaire avec détermination de ces trois taxons. Comme chaque souche possède des propriétés spécifiques, l'identification de la souche par typage génique est indispensable. En effet, ces propriétés (activité métabolique, résistance au milieu digestif, capacité d'adhérence aux cellules épithéliales, etc.) dépendent de la souche et pas seulement de l'espèce à laquelle elle appartient.

L'identification des souches par typage génique peut-être notamment réalisée à l'aide d'une méthode comme l'électrophorèse en champ pulsé. Il est également recommandé que les tests phénotypiques soient effectués en amont, à l'aide de méthodes telles que l'hybridation ADN/ARN, le séquençage d'ARN 16s ou d'autres méthodes internationalement reconnues. <sup>7</sup>

Chaque souche probiotique doit-être déposée dans une collection de cultures reconnue à l'échelon national ou international, comme la Collection de l'Institut Pasteur (CIP) en France

ou l’American Type Culture Collection (ATCC) aux États-Unis. Un dépôt dans une collection ouverte permet d’assurer la pérennité des isolats et de les mettre à disposition de la communauté scientifique, contrairement à un dépôt dans une collection fermée, qui assure la traçabilité des souches au cours des processus d'acquisition, de mise en conservation et de diffusion éventuelle.

S’il existe une multitude de bactéries différentes, peu sont éligibles au titre de probiotiques. Les microorganismes les plus couramment utilisés en tant que probiotiques proviennent essentiellement de bactéries lactiques qui fermentent les sucres en acide lactique. Il s’agit notamment des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.<sup>6</sup> La levure *Saccharomyces cerevisiae* et quelques espèces de *E. coli* et de *Bacillus* sont également utilisées comme probiotiques.<sup>7</sup> La liste des souches probiotiques les plus utilisées sont citées dans la Figure 1 (Cf. I.A.1).

Depuis novembre 2019, l’Association Internationale de Probiotiques (IPA) a annoncé la reclassification du genre *Lactobacillus*. Ce changement taxonomique va diviser les lactobacilles en 25 genres différents dont 23 nouveaux. Les modifications seront valides et officielles dès la publication de la nouvelle nomenclature dans l’« International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology ». La publication est attendue courant 2020<sup>10</sup>. La mise à jour de la taxonomie des lactobacilles devra être appliquée dans :

- Les réglementations propres à chaque nation où ils sont cités
- Les articles scientifiques
- Le conditionnement, dont l’étiquetage, de produits contenant les probiotiques concernés

La mise à jour d’un tel changement va prendre du temps et pourra être visible par les consommateurs de compléments alimentaires probiotiques en France vers 2022.

### 3. Sécurité

Il est légitime de se poser la question de l’innocuité de ces bactéries dites probiotiques. En effet, les bactéries sont souvent associées à une image négative de survenue de pathologies. Si de nombreuses espèces sont néfastes et induisent des pathologies plus ou moins graves, comme des infections nosocomiales à staphylocoques, certaines sont utiles au maintien d’un bon état de santé et ne présentent souvent pas de danger. Néanmoins, il est primordial de

valider que les microorganismes probiotiques destinés à être consommés par l'homme, ne présentent aucun risque de toxicité.

Du fait de la popularité croissante des probiotiques, la FAO et l'OMS ont commencé à étudier les preuves scientifiques portant sur la sécurité sanitaire des probiotiques dans les denrées alimentaires. Les articles scientifiques restent peu nombreux à l'heure actuelle.<sup>7</sup>

Une étude a été réalisée en Finlande sur une période de 4 ans (1989-1992) et a étudié 3 317 patients présentant une bactériémie. L'analyse des prélèvements sanguins ont permis d'identifier la présence de lactobacilles chez 8 patients. 5 de ces patients avaient une pathologie sévère avec une prédisposition à des complications de bactériémie. Néanmoins, les résultats n'ont pas pu faire le lien entre une espèce/sous-espèce particulière de *Lactobacillus* et la cause d'une infection. De rares infections par des lactobacilles a été associé à des bactériémies malgré le fait que ces microorganismes sont présents de façon ubiquitaires dans le tractus gastro-intestinal et de leur large consommation dans les produits laitiers ou fermentés. Cette étude constitue une solide preuve du caractère non pathogène de ces bactéries envers l'Homme.<sup>11</sup> En effet, les bactéries lactiques sont considérées comme des microorganismes commensaux du tractus gastro-intestinal de l'homme. Leur utilisation traditionnelle dans les aliments fermentés et les produits laitiers, sans problèmes significatifs, atteste de leur manque de pouvoir pathogène.

La revue scientifique de Naidu *et al.*, publié en 1999, a étudié également la sécurité de l'utilisation orale de bactéries lactiques à l'aide de 143 essais cliniques réalisées chez l'homme. Les conclusions se sont avérées rassurantes : aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les 7 526 sujets étudiés au cours de la période 1961-1998.<sup>12</sup>

Dans le rapport de la FAO de 2001<sup>6</sup>, la commission scientifique reconnaît la sécurité d'utilisation des lactobacilles, des bifidobactéries ainsi que des lactocoques. Pour cette commission, la meilleure preuve de sécurité sanitaire des probiotiques est que les lactobacilles sont utilisés depuis longtemps comme probiotiques sans que des risques aient été établis pour l'homme. En se basant sur ce principe, il a été dressé des listes de ces microorganismes considérés comme historiquement sûrs pour l'homme. Les autorités ont alors introduit le concept de présomption d'innocuité reconnue.

Aujourd'hui, ces probiotiques sans danger, utilisés dans l'alimentation et les compléments alimentaires, ont un statut dit GRAS (Generally Recognized As Safe) aux USA ou QPS (Qualified Presumption of Safety)<sup>13</sup> en Europe. Ces statuts dépendent de la FDA (Food and Drug Administration) pour le premier, et de l'EFSA (European Food Safety Authority) pour le second. Pour obtenir le statut QPS par l'EFSA, lors d'une demande d'autorisation pour un produit, un microorganisme devra répondre aux critères suivants :

- Une identité taxonomique clairement définie
- Des données suffisantes pour établir sa sécurité
- L'absence de propriétés pathogènes
- Une utilisation prévue clairement décrite

Les microorganismes pour lesquels il est difficile d'identifier s'il existe un problème de sécurité pour le consommateur ou l'environnement, ne se verront pas accorder le statut QPS et devront faire l'objet d'une évaluation complète.

De plus, les probiotiques utilisés ne doivent montrer aucune résistance éventuelle à un traitement antibiotique soit directement soit en modifiant indirectement la flore bactérienne. Il est donc demandé, en plus de la sécurité d'emploi à la dose utilisée, de s'assurer de l'absence de risque de transmission d'un facteur de résistance aux antibiotiques.

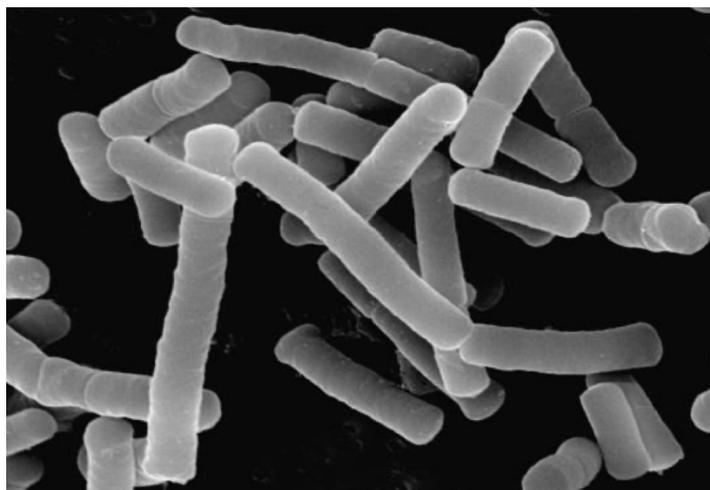


Figure 2 - Photographie au microscope électronique de bactéries lactiques<sup>14</sup>.

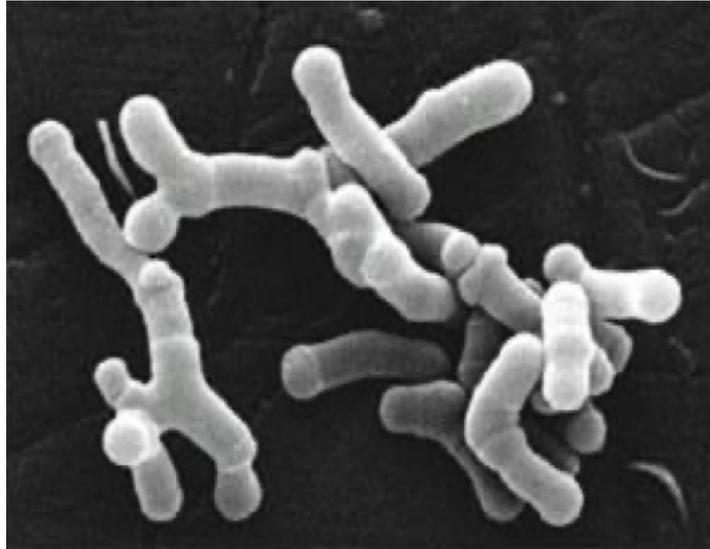


Figure 3 - Photographie au microscope électronique de bactéries du genre *Bifidobacterium* <sup>15</sup>.

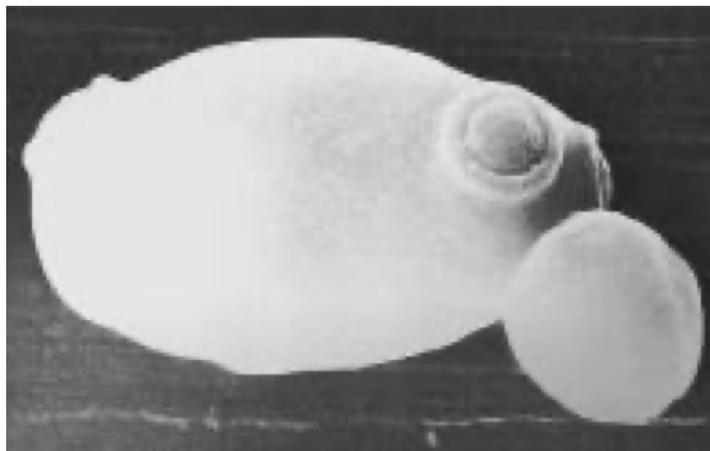


Figure 4 - Photographie au microscope électronique d'une levure du genre *Saccharomyces* <sup>16</sup>.

#### 4. Méthodes de mesures des effets des probiotiques sur la santé

Lorsque l'identification et l'innocuité d'utilisation d'un microorganisme sont établies, la seconde étape nécessaire pour le considérer comme probiotique, est de démontrer son impact positif vis-à-vis de la santé humaine.

Dans diverses industries, les schémas de démonstration d'efficacité sont semblables. Les premiers tests sont réalisés *in vitro* et permettent le screening des molécules ou ingrédients d'intérêts présélectionnés via des techniques peu coûteuses. Ensuite, lorsque des résultats encourageants sont obtenus, ces produits sont testés *in vivo* sur animaux ou directement chez l'homme.

### a. Tests *in vitro*

Les principaux tests *in vitro* utilisés pour les probiotiques ciblent leurs capacités de résistance lorsqu'ils sont soumis à des environnements particuliers :

- La résistance à l'acidité gastrique
- La résistance aux sels biliaires
- L'adhérence aux muqueuses et/ou aux cellules épithéliales humaines et aux lignées cellulaires
- La capacité à réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces
- L'activité d'hydrolase des sels biliaires
- La résistance aux spermicides (applicable aux probiotiques à usage vaginal).

Les probiotiques doivent résister aux conditions physiologiques rencontrées au cours de leur transit dans l'organisme, afin d'exercer ensuite leurs propriétés bénéfiques au niveau du site d'action. Pour vérifier la résistance des souches aux différents obstacles, sont utilisés des modèles *in vitro* qui reproduisent ces conditions (pH, sécrétion d'enzymes digestives, péristaltisme) retrouvées dans les différents compartiments digestifs : estomac, intestin, côlon. Ainsi, on sélectionnera des souches résistantes au compartiment gastrique via un test de résistance au pH acide ou des souches pouvant coloniser l'environnement intestinal, via un test de résistance aux sels biliaires. Ce type de propriété est recherché en vue d'une administration orale. De même, les probiotiques vont agir localement. Plus ils adhèrent à la muqueuse, plus ils auront une activité en interagissant avec le microbiote de l'hôte et en induisant une exclusion compétitive envers des pathogènes, ou pourront notamment stimuler le système immunitaire. Il est également souhaitable de vérifier si un probiotique possède une activité BSH (Bile Salt Hydrolase), activité permettant que les acides biliaires soient déconjugés. Ceci sert à rendre les sels biliaires moins toxiques et augmente les chances de survie du probiotique dans le tractus gastro-intestinal. Cette activité BSH est retrouvée chez de nombreuses bactéries du microbiote comme les bifidobactéries.

Ces tests préliminaires permettent d'émettre des hypothèses sur le mode d'action des probiotiques. Ils doivent être complétés et confirmés par des études *in vivo*.

### *b. Tests in vivo*

Des études cliniques sont indispensables pour la commercialisation de souches probiotiques. En effet, le marché et demandeur de données scientifiques sur les bienfaits associés à leur utilisation, dont la dose quotidienne et la durée d'utilisation est indissociable.

Afin de mesurer l'effet bénéfique des probiotiques, des études cliniques sont nécessaires. Ces études servent à déterminer :

- Les effets bénéfiques sur la santé
- La population cible
- Les doses et durées d'utilisation recommandées.

La conception de l'étude doit être établie en définissant les symptômes et les signes d'infection à suivre tout en s'assurant de la présence de contrôles appropriés pour évaluer si les probiotiques testés permettent de prévenir ou guérir une pathologie.

Afin d'obtenir des résultats exploitables et fiables, les essais cliniques devraient être :

- Randomisés
- En double aveugle
- Versus placebo
- Avec un nombre significatif de sujets

Les résultats obtenus de ces études pourront servir à la justification de revendications auprès des consommateurs finaux. Attention, ces revendications sont réglementées et varient d'un pays à un autre.

Certains probiotiques ont démontré un effet bénéfique notamment sur le microbiote intestinal en stimulant les mécanismes immunitaires muqueux et via des mécanismes non immunitaires par compétition avec les pathogènes potentiels. Ces effets bénéfiques prouvés par des études scientifiques, sont seulement en lien avec les souches étudiées et certaines pathologies comme les :

- Infections gastro-intestinales
- Troubles intestinaux
- Troubles immunitaires
- Allergies

- Infections génito-urinaires.

Attention car dans certains cas, le manque d'études cliniques en doubles aveugles contrôlées et randomisées ne permet pas de conclure quant à un effet significatif, comme dans le cas des pathologies cardiovasculaires.

## 5. Allégations

### *a. Allégations de santé*

Les allégations de santé liées à un probiotique font partie d'un enjeu commercial important. En effet, lorsque les industriels mettent un nouveau produit sur le marché, celles-ci permettent l'orientation des différents achats. Cela aide également à la compréhension des produits par les consommateurs.

En Europe, les professionnels de compléments alimentaires probiotiques font face à une double problématique.

D'une part, l'EFSA a rejeté les demandes d'allégations de santé concernant les probiotiques (excepté pour la digestion du lactose). Elles ont été rejetées pour différentes raisons : manque de caractérisation, manque de bénéfice santé, analyse non appropriées, cible de la population non appropriée, défauts dans la conception des études. Il est important de considérer que les probiotiques sont majoritairement utilisés dans les compléments alimentaires et, contrairement à ceux présents dans des médicaments, ils ne peuvent prétendre être efficaces dans le traitement de pathologies. D'après le REGLEMENT (CE) N°1924/2006 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 20 décembre 2006<sup>17</sup> concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires, ils ne peuvent prétendre à revendiquer une allégation pour des effets "fonctionnels" ou une allégation relative à la réduction du risque de maladie d'après les nouvelles preuves scientifiques.

De plus, la liste des allégations reconnues par le REGLEMENT (CE) N°1924/2006 ne considère pas l'augmentation ou la diminution de la présence de certaines bactéries comme une allégation autorisée.

Si, suite à l'évaluation des dossiers constitués pour certains d'étude cliniques, cette organisation européenne a considéré que les effets bénéfiques pour la santé n'étaient pas

significatifs, cette position n'est pas toujours suivie par outre-Atlantique. Par exemple, Health Canada a autorisé des allégations de santé sur le stress pour un mélange probiotique donné.

D'autre part, l'utilisation du terme « probiotique » est considérée comme une allégation santé (le préfixe « pro » signifie pour et le suffixe « -biotique » signifie la vie. Probiotique signifie donc « pour la vie ») est interdite dans certains pays européens comme la France. A contrario, l'Italie autorise l'utilisation de ce terme.

Cependant, l'EFSA a publié récemment des lignes directrices actualisées sur les exigences techniques et scientifiques demandées dans les dossiers de demande d'autorisation d'allégations. Ces nouvelles données pourraient permettre aux acteurs du marché à acquérir des allégations. Il est important de noter que ces données scientifiques issues d'études représentent un investissement financier considérable pour les industriels car, par exemple, démontrer la réduction de risque d'une maladie nécessite de réaliser une étude sur une longue période (années) et dont l'effectif étudié est très important (N>1000).

A l'heure actuelle, aucune industrie n'a réussi à passer l'évaluation de l'EFSA soit le dossier de demande n'est pas suffisamment solide ou soit par échec des tests eux-mêmes.

#### *b. Allégations beauté*

La beauté est une notion très subjective. Les promesses beauté parlent uniquement d'une **amélioration d'aspect** et non de fonction, vis-à-vis de la peau, des cheveux et des ongles. Ces allégations beauté n'entrent donc pas dans le champ d'application du Règlement (CE) n°1924/2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. De plus, l'EFSA n'est pas compétente pour évaluer les promesses beauté car son rôle est d'évaluer des bénéfices santé<sup>18</sup>.

En France, l'autorité de santé capable d'évaluer les allégations beauté est la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes). Cette autorité évalue les allégations beauté lorsqu'elle effectue un contrôle sur un complément alimentaire sur le marché. Lorsque c'est le cas, le metteur sur le marché du produit évalué doit soumettre un dossier contenant les justifications des différentes allégations. Des études cliniques issues de la littérature, effectuées par les fournisseurs

d'ingrédients ou réalisées par le metteur sur le marché du produit cosmétiques sont des arguments valables si ces études ont démontré des résultats concluants.

Les allégations beauté portant sur les compléments alimentaires contenant des probiotiques sont rares. Une revue de la littérature de l'effet des probiotiques sur la peau serait-utile afin de déterminer leur potentiel à porter des allégations beauté.

Mais en premier lieu, il est nécessaire de définir ce que sont les compléments alimentaires.

## B. Les compléments alimentaires

L'utilisation de probiotiques par voie orale appartient majoritairement au domaine des compléments alimentaires. Une connaissance de la réglementation et des données de marchés relatives à ce type de produit est indispensable.

### 1. Définition

En Europe, la principale législation dans ce domaine est la DIRECTIVE 2002/46/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires.

Les compléments alimentaires y sont définis comme :

« les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ». <sup>19</sup>

En France, cette même définition est reprise dans le Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. <sup>20</sup>

## 2. Données de marché

### a. Compléments alimentaires

Le marché mondial des compléments alimentaires, évalué à 132,8 milliards \$ en 2016, devrait atteindre 278,02 milliards \$ d'ici 2024, à un taux de croissance annuel composé (TCAC) de 8,8%<sup>21</sup>.

D'après une analyse basée sur chiffre d'affaire réalisés dans chaque grande partie du monde, le marché mondial des nutraceutiques est segmenté de la façon suivante (liste décroissante) :

- L'Amérique du Nord
- L'Asie-Pacifique : majoritairement la Chine, l'Inde, le Japon et l'Australie
- L'Europe
- Le reste du monde : comprenant l'Amérique du Sud, le Moyen-Orient et l'Afrique.

A noter que la région Asie-Pacifique présente la plus forte croissance<sup>22</sup>.

Concernant les principaux acteurs du marché mondial des compléments alimentaires, la concurrence se fait principalement entre Pfizer, Sanofi, Herbalife, Glanbia Nutritionals, Abbott, Bayer AG, GlaxoSmithKline, Reckitt Benckiser et Merck. <sup>23</sup>

Le marché européen dans son ensemble représente 18% des parts de marché, soit un chiffre d'affaire de près de 26 milliards de \$ en 2017.

L'Allemagne est le plus gros marché des compléments alimentaires en Europe avec 4 milliards \$ en 2017 et une croissance de 2%. L'Italie et le Royaume-Uni ont connu des ventes et une croissance très importante depuis 2016. Du côté de l'Europe de l'Est, le marché est encore à un stade émergent. De fait, la croissance est bien plus forte qu'en Europe occidentale : 10% par an en moyenne ces dernières années. Mais contrairement à l'Europe de l'Ouest, ce ne sont pas les vitamines et les minéraux qui sont dans le top des ventes pour la prévention santé mais plutôt la phytothérapie.<sup>24</sup>

La France est l'un des plus gros marchés d'Europe occidentale avec, en 2018, un chiffre d'affaire de 1,9 milliards d'euros<sup>a</sup> et une croissance de 1,3% par rapport à 2017. Sur ce marché,

---

<sup>a</sup> Sorties consommateur en prix de vente TTC.

trois indications concentrent une grande partie du marché : le sommeil/stress, la digestion et la vitalité qui représentent 51% des ventes en pharmacie, 41% des ventes en GMS, et 35% des ventes en parapharmacie. Comme en 2017, les indications santé sont en croissance alors que les indications beauté décroissent. Cette diminution est principalement due à la décroissance des produits minceurs. <sup>25</sup>

#### b. Compléments alimentaires probiotiques

La consommation des probiotiques dans le monde est dominé par les yaourts et les boissons<sup>26</sup>. Le marché mondial des probiotiques est estimé à 43 milliards de dollars en 2017<sup>27</sup>. A cette même date, la supplémentation en probiotiques représentait 4,3 milliards de dollars. Le top 6 en 2017 (États-Unis, Italie, Japon, Russie, Taïwan et France) représente plus de 80% de cette supplémentation en probiotiques. <sup>28</sup>

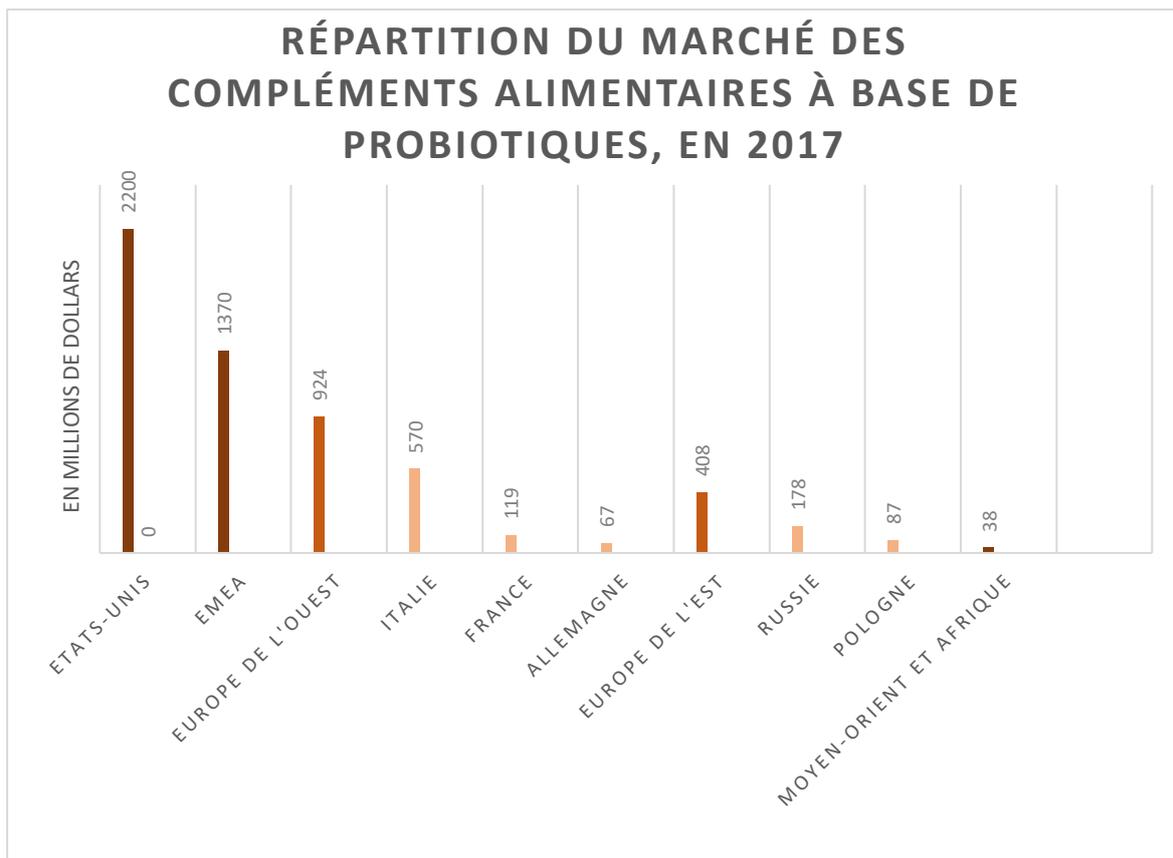


Figure 5 - Répartition du marché des compléments alimentaires à base de probiotiques en 2017 <sup>26</sup>

En Europe, 5 pays guident le marché et représentent plus de 75% des compléments alimentaires à base de probiotiques : l'Italie, la Russie, La France, la Pologne et l'Allemagne.

La France représente 120 millions \$, soit 13% de part de marché de l'Europe de l'Ouest. Le comportement de consommation est principalement fondé sur la prescription et le conseil, en cas de problème de santé digestif ou afin de rétablir la flore intestinale après la prise d'antibiotiques. Sur le territoire français, près de la moitié des ventes est réalisée en pharmacies (49,6 %), devant la vente à distance notamment sur internet (18,7 %). Les circuits spécialisés comme les magasins bio (15,5 %), les grandes et moyennes surfaces (10,3 %) et les parapharmacies (5,9 %) représentent les autres formes de distribution sur le territoire français.<sup>26</sup>



Figure 6 - Exemple de complément alimentaire probiotique vendu en pharmacies françaises : Lactibiane Référence en gélules des Laboratoires PileJe <sup>29</sup>.

### c. Compléments alimentaires beauté versus les produits cosmétiques

L'essor des compléments alimentaires beauté se présente comme un moyen de diversification d'activité pour les sociétés de cosmétiques ainsi que pour les entreprises spécialisées dans la vente de nutraceutiques. Entre compléments alimentaires et produits cosmétiques, le développement de compléments alimentaires pour la beauté de la peau pourrait être un lien

direct entre le secteur de l'alimentaire et de la cosmétique en s'appuyant sur ce nouveau marché.

Le marché des cosmétiques représentait 228 milliards de \$ en 2016, avec une croissance de 4% par rapport à l'année précédente. En 2024, ce marché cosmétique mondial devrait atteindre 390 milliards de \$.<sup>30</sup>

En comparaison, le marché mondial des suppléments beauté représentait 3,5 milliards de \$ en 2016. Ce marché devrait atteindre 6,8 milliards USD d'ici la fin de 2024 avec un TCAC de 8,6% au cours de cette période.<sup>31</sup> Ce jeune marché offre des perspectives intéressantes de croissance car ne prend ni des parts de marché au domaine cosmétique, ni de parts de marché au domaine des compléments alimentaires dont les indications principales, en France, sont l'immunité, la digestion, les articulations, l'humeur et le sommeil<sup>32</sup>.

De plus, l'utilisation synergique de compléments alimentaires beauté, ou nutracosmétiques, et de produits topiques illustre le fait que la santé et le bien-être passe également par la nutrition. Ces thèmes sont tendances à une période où une mauvaise alimentation est pointée du doigt et est responsable de problèmes de santé publique tels que le diabète de type II et l'obésité.

Les magazines féminins publient, depuis quelques années, des articles web afin de promouvoir « la beauté de l'intérieur ». La recherche non exhaustive suivante a été réalisée en recherchant « compléments alimentaires beauté » à l'aide du moteur de recherche Google.

Tableau 3 - Exemple d'articles beauté faisant référence à l'utilisation de compléments alimentaires

Magazine	Titre	Date de publication
Marie Claire	Quels compléments alimentaires pour une belle peau ? <sup>33</sup>	Novembre 2019
Grazia	Les compléments alimentaires qui luttent contre les signes de l'âge. <sup>34</sup>	Octobre 2016
L'Express	Nutri-cosmétique : nourrir sa beauté avec des gélules. <sup>35</sup>	Janvier 2018
Marie France	Peau, ongles et cheveux : quel complément alimentaire pour se refaire une beauté ? <sup>36</sup>	Avril 2019
Vanity Fair	Beauté : 9 compléments alimentaires nouvelle génération à tester d'urgence. <sup>37</sup>	Octobre 2019

Le journal des femmes	Les compléments alimentaires, véritable allié beauté ? <sup>38</sup>	Juin 2019
-----------------------	--	-----------

Cette communication est encourageante car stimule ce nouveau marché en le promouvant auprès des consommateurs.

### 3. Développement d'un nouveau complément alimentaire beauté

Le marché des compléments alimentaires beauté en France est présent dans les différents réseaux de distributions connus aux compléments alimentaires :

- Grande distribution
- Réseaux spécialisés (magasins spécialisés dans la distribution de produits naturels par exemple)
- Pharmacies / Parapharmacies
- Internet

Ces suppléments portant des revendications beauté sont habituellement composés de vitamines, minéraux, extraits ou dérivés de plantes ainsi que d'acide hyaluronique et de collagène.

Une étude du marché existant est nécessaire afin de déterminer les produits concurrentiels et leur positionnement : indications cutanées ciblées et prix de vente sont des données essentielles pour le développement de nouveaux produits.

Nous nous intéresserons d'une part aux compléments alimentaires beauté non probiotiques et d'autre part à ceux probiotiques.

#### *a. Compléments alimentaires beauté non probiotiques*

Une recherche non exhaustive à l'aide du moteur de recherche Google de différents compléments alimentaires beauté ne contenant pas de probiotiques, disponibles sur le marché français, permet de trouver des produits agissant sur les différents segments du secteur cosmétique.

Tableau 4 - Compléments alimentaires beauté non probiotiques, liste non exhaustive

Produit	Laboratoire	Sphère beauté	Revendications	Prix	Prix / jour
Peau, Ongles, Cheveux	Solgar	Peau, Ongles, Cheveux	Le zinc aide à préserver la beauté de la peau, des ongles et des cheveux.  Le soufre est un élément indispensable à la synthèse des protéines essentielles pour la peau, les ongles et les cheveux : collagène, kératine et élastine.  Le collagène contribue à sa propre formation et la vitamine C protège les cellules contre le stress oxydatif.  Le cuivre contribue à la pigmentation normale des cheveux. <sup>39</sup>	25,99€	Prévention : 0,22€ / jour  Traitement : 0,43€ / jour
Collagène Thé Matcha	Biocyte	Anti-âge fermeté	Biocyte Collagen Thé Anti-âge® associe l'effet bien-être du thé matcha et l'efficacité anti-âge du collagène. Avec 5g de collagène par tasse, les signes de l'âge sont retardés et les rides lissées. <sup>40</sup>	25,00€	2,50€ / jour
Éclat Extrême	Biocyte	Teint de la peau	Biocyte Éclat extrême est le premier complément alimentaire sous forme de fiole à boire, destiné aux personnes qui trouvent leur peau terne, qui ont un teint grisâtre et en manque d'éclat. Sa formule exclusive à l'hydroxytyrosol et au murier blanc est idéale pour les peaux en manque d'éclat. <sup>41</sup>	114,00€	4,07€ / jour
Complexe Antiâge	Dieti Nutra	Anti-âge	Complexe constituant un excellent allié antioxydant, notamment grâce à l'action des polyphénols contenus notamment dans le raisin.  Ce complexe permet également un apport en vitamine C et minéraux, idéal pour booster l'organisme en apportant énergie et vitalité. <sup>42</sup>	15,50€	0,39€ / jour
Absolu de SOD	D-LAB	Peaux sensibles	Empêche la formation de millions de radicaux libres.  Diminue l'inflammation.  Protège la peau des UV et de la pollution.  Retarde le vieillissement cellulaire.  Un concentré surpuissant d'antioxydants primaires issus du melon jaune de producteurs charentais. Il agit comme un véritable bouclier à la fois contre les agressions extérieures et l'inflammation intérieure pour une peau saine, apaisée et durablement protégée. <sup>43</sup>	28,00€	2,00€ à 4,00€ / jour
Complexe Peau Nette	Orfite	Peaux problèmes	Contre les imperfections cutanées.  Régule la production de sébum.  Aide les peaux à problèmes : boutons, comédons.  Avec Zinc et Bardane. <sup>44</sup>	11,50€	0,38€ / jour

D'après cette recherche non exhaustive, il est possible d'acheter des compléments alimentaires pour bien-être de la peau à des prix très variables dont le coût journalier est ici entre 0,22€ et 4,07€.

## *b. Compléments alimentaires beauté probiotiques*

### *i. Mécanisme d'action des probiotiques par voie orale sur la peau*

Un déséquilibre du microbiote intestinal provoque des inflammation chroniques. De plus, la flore commensale des intestins influence le stress oxydatif, le contrôle de la glycémie et le contenu en lipides dans les tissus.

Une flore intestinale déséquilibrée a été décrite chez des patients atteints de maladies inflammatoires de la peau comme l'arthrite/dermatite et la rosacée, pour lesquelles la restauration d'un microbiote intestinal normal a abouti à une rémission complète de la maladie. Une modulation de la flore intestinale par la prise orale de probiotiques peut indirectement influencer l'état de la peau, via l'axe « intestin-peau » où « intestin-cerveau-peau »<sup>45</sup>.

### *ii. Produits disponibles*

La recherche de compléments alimentaires visant la beauté de la peau et contenant des probiotiques est plus difficile. La plupart de ces produits mettent en avant un rééquilibrage de la flore intestinale, autrement appelé le microbiote intestinal. Cela est principalement dû aux allégations limitées sur les probiotiques.

Tableau 5 - Compléments alimentaires beauté probiotiques, liste non exhaustive

Produit	Laboratoire	Sphère beauté	Revendications	Prix	Prix / jour
French Glow	Aime Skincare	Teint de la peau	Pour les peaux normales à sèches, atopiques, sensibles ou sujettes aux rougeurs ou à la rosacée. Apaise et rééquilibre l'épiderme de l'intérieur pour des rougeurs atténuées et un teint lumineux. Notre complexe de trois souches de probiotiques contribue à maintenir l'équilibre de la flore microbienne jour après jour. <sup>46</sup>	30,00€	1,00€ / jour
Absolu Probiopure	D-Lab	Qualité de la peau et confort digestif	Rééquilibre le microbiote intestinal. Favorise le confort digestif. Améliore la qualité de la peau. Stimule le système immunitaire. <sup>47</sup>	22,80€	0,81€ à 1,22€ / jour
Levure de bière	Arkopharma	Beauté des ongles et des cheveux	Complément alimentaire spécialement formulé pour maintenir la beauté des ongles et des cheveux. <sup>48</sup>	15,90€	0,32€ / jour
Skin Youth Biome	Advanced Nutrition	Peau lisse et jeune	Soutient la barrière naturelle de la peau. Aide à réduire les ridules. Aide à soutenir la flore intestinale. Nourrit la peau sèche. Soutient la formation de collagène. <sup>49 50</sup>	55,00€	0,92€ / jour
Matin go for detox	Demain Natural Beauty	Énergie, Éclat, Belle Peau	Aux prébiotiques, probiotiques et plantes détoxifiantes. Draine l'organisme, élimine les toxines, redonne énergie et éclat, lutte contre l'acné. Confort digestif et belle peau à la clé ! <sup>51</sup>	29,00€	0,97€ / jour

Parmi les compléments alimentaires beauté contenant des probiotiques, également trouvé via le moteur de recherche Google, le coût journalier de ce type de produit revient au consommateur entre 0,32€ et 1,22€ par jour. D'après ces données, le prix public de ce type de produit se trouve dans la première moitié basse du prix de compléments alimentaires beauté : ils sont accessibles.



Figure 7 - Exemple de complément alimentaire probiotique destiné à la beauté vendu en pharmacies françaises - Levure de Bière par les Laboratoires Arkopharma<sup>52</sup> .

Les probiotiques sont présents dans certains compléments alimentaires destinés à la beauté de la peau et des cheveux. Afin de déterminer l'efficacité et la légitimité d'utilisation des probiotiques dans ce domaine, une étude bibliographique est un outil indispensable pour évaluer scientifiquement leurs effets sur la peau.

## II. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES PROBIOTIQUES PAR VOIE ORALE À DES FINS DE BEAUTÉ DE LA PEAU

Dans les compléments alimentaires, les probiotiques apportent des solutions dans divers thèmes liés à la santé, comme pour l'immunité et le bien-être intestinal. Parallèlement, les compléments alimentaires pour la beauté et le bien-être de la peau se développent. Une part infime de ces derniers contient des probiotiques.

D'un point de vue scientifique, les probiotiques ont-ils leur place sur les suppléments oraux pour la peau ?

Afin d'orienter la recherche bibliographique de façon optimale, une étude du marché cosmétique français dans les pharmacies et parapharmacies a été réalisée en amont.

En France, les pharmacies et parapharmacies sont des commerces où les conseils de vente sont importants pour déclencher des achats. L'émergence de nouveaux types de compléments alimentaires semble correspondre à ces lieux de vente.

Les différents types de produits y sont analysés afin d'entrevoir les segments beauté, tel que « acné », « peaux lésées », qui ont le plus haut potentiel d'intérêt auprès des consommateurs et donc de vente.

### A. Le marché des cosmétiques en France

Dans les pharmacies et les parapharmacies françaises, le chiffre d'affaire réalisé sur les produits cosmétiques peut se segmenter à l'aide des usages et indications cosmétiques des différents produits.

Tableau 6 - Marché cosmétique français en cumul fixe, en pharmacies et parapharmacies, entre Janvier et Novembre 2019<sup>53</sup>

MARCHÉ	CHIFFRE D'AFFAIRE	PRIX MOYEN UNITAIRE	NOMBRE D'UNITÉ
	<b>1 866 342 842 €</b>	<b>10,96 €</b>	<b>170 335 728</b>
SOIN VISAGE	452 156 169 €	22,77 €	19 857 539
SOIN CORPS	213 772 986 €	13,89 €	15 390 424
AUTRES	186 739 518 €	9,62 €	19 411 592
SOLAIRES	172 404 812 €	14,60 €	11 808 549
HYGIENE CORPS (hors hommes)	171 986 245 €	7,49 €	22 962 115
ACNE	116 719 146 €	11,35 €	10 283 625
HYGIENE INTIME	108 327 252 €	7,23 €	14 983 022
NETTOYAGE VISAGE	104 025 365 €	9,97 €	10 433 838
PEAUX LESEES	95 841 093 €	10,08 €	9 508 045
DEODORANTS (hors hommes)	55 820 072 €	7,35 €	7 594 568
LEVRES	42 734 996 €	3,80 €	11 246 052
MAINS	32 646 098 €	5,72 €	5 707 360
VOIE ORALE	29 581 478 €	16,35 €	1 809 265
PIEDS	27 172 484 €	8,84 €	3 073 810
EAUX THERMALES & FLORALES	23 007 349 €	6,34 €	3 628 919
SOINS YEUX	19 993 196 €	14,25 €	1 403 031
ONGLES	10 297 166 €	10,45 €	985 375
DERMITE SEBORRHEIQUE	3 117 418 €	12,54 €	248 598

La catégorie des soins visages comprend les catégories suivantes, classées par ordre de chiffre d'affaire décroissant :

- Anti-âge
- Hydratant (soin quotidien)
- Apaisant
- Dépigmentant

La catégorie « Autres » est représentée par les gels hydro-alcooliques pour les mains, les huiles anti-vergetures, les gels minceurs, les mascaras, le maquillage.

D'après ces données, cinq thèmes ressortent :

- Anti-âge pour les peaux matures
- Apaisants pour les peaux sensibles et réactives
- Hydratants pour les peaux normales à sèches
- Anti-imperfection pour les peaux à tendance acnéique
- Anti-irritation pour les peaux à tendance atopique.

Pour le développement de nouveaux compléments alimentaires, ces cinq thèmes sont donc intéressants à cibler car ils représentent un potentiel vis-à-vis des consommateurs et de leurs besoins.

## B. Les différents types de peaux en cosmétologie

Il existe différents types de peaux et chaque type de peau est à prendre en compte dans les indications des gammes de dermo-cosmétiques. Un intérêt particulier est porté aux peaux à problème comme la peau grasse (acné, dermatite séborrhéique), la peau sèche ou la peau mature. La peau sensible est un état qui lui, peut concerner l'ensemble des types de peaux cités ci-avant.

## 1. Peaux à tendance acnéique

En cosmétologie, les peaux à problèmes sont synonymes de peaux acnéiques. Le terme acné, désignant une pathologie, est réservé aux médicaments. Cependant, grâce à l'utilisation d'un lexique différent, il est possible de vendre des produits cosmétiques contre l'acné légère à modérée.

L'acné est une maladie de peau qui affecte principalement les adolescents. Lié le plus souvent aux bouleversements hormonaux de la puberté, l'acné se traduit par une peau grasse et l'apparition de boutons sur le visage, le haut du dos et le torse. Ces boutons sont dus à l'augmentation de la production de sébum par la peau, associée à l'obstruction des follicules pileux (là où se forment les poils) et la prolifération d'un micro-organisme habituellement bien toléré. Plus gênante que grave, l'acné est typiquement une maladie de peau de l'adolescent qui peut avoir des répercussions psychologiques importantes.

Dans 90 % des cas, l'acné disparaît spontanément entre les âges de 20 à 25 ans. Cependant, lorsque l'acné a été particulièrement sévère, des cicatrices peuvent subsister de manière permanente. Les femmes adultes peuvent être également touchées par l'acné, particulièrement quelques jours avant les règles, lors du démarrage d'un traitement contraceptif oral, pendant la grossesse ou au moment de la ménopause.<sup>54</sup>

## 2. Peaux atopiques

La dermatite atopique (eczéma atopique) est la plus fréquente des maladies de la peau : on estime qu'un tiers des consultations en dermatologie de ville concerne un problème d'eczéma. Cette maladie allergique est due à des facteurs génétiques et environnementaux. Elle touche plus fréquemment les enfants et les jeunes adultes.

La dermatite atopique est une maladie non contagieuse mais très récidivante, qui se caractérise par des rougeurs mal délimitées qui démangent, et par l'apparition de toutes petites vésicules qui évoluent en croûtes. Elle évolue sous la forme d'épisodes aigus de durées variables, les « poussées d'eczéma », durant lesquelles les symptômes s'aggravent. Elles sont entrecoupées de périodes de rémission. D'origine allergique, la dermatite atopique est

souvent liée à d'autres manifestations d'allergie, comme l'asthme et la rhinite allergique (« rhume des foins »).

Cette affection cutanée peut devenir très invalidante. Son traitement repose d'une part sur la protection de la peau contre la sécheresse et les agressions et, d'autre part, sur l'administration de traitements destinés à soulager les symptômes.<sup>55</sup>

### 3. Peaux sensibles

Une peau sensible ou réactive est une peau inconfortable qui, au moindre contact avec des facteurs extérieurs, démange, rougit, chauffe et tiraille.

Les peaux sensibles ou réactives réagissent fortement aux agressions extérieures, car elles assimilent des éléments qui passent les premières barrières de la peau. L'épiderme ne joue alors plus suffisamment son rôle de protection.

Plusieurs facteurs externes peuvent ainsi fragiliser les peaux sensibles :

- Le climat : le froid, la chaleur, l'humidité ou au contraire les environnements très secs
- Les agents polluants (gaz d'échappement des voitures) ou la fumée de cigarette
- Le soleil et notamment les ultra-violets.<sup>56</sup>

### 4. Peaux matures

Les peaux matures sont des peaux qui ont subi un vieillissement cutané.

Le vieillissement cutané est caractérisé par une altération du tissu élastique, un épaissement fibreux du derme, une diminution du nombre de mélanocytes et la présence de rides. Ces modifications sont plus prononcées sur les zones découvertes, exposées aux rayons ultra-violets. La peau des sujets âgés prend un aspect plus pâle, marquée par des rides et ridules. L'activité des glandes sébacées, sudoripares, eccrines et apocrines diminue, contribuant à une sécheresse cutanée.

Le vieillissement cutané est un phénomène biologique complexe composé de deux composantes : le vieillissement intrinsèque, qui est largement déterminé génétiquement et le

vieillissement extrinsèque provoqué par l'exposition à l'environnement. Dans les zones exposées au soleil, ces deux processus se superposent.

Concernant le vieillissement intrinsèque de la peau, le *stratum corneum* reste inchangé, mais l'épiderme et le derme s'amincissent. La capacité de biosynthèse des fibroblastes est également amoindrie, générant une diminution progressive du tissu élastique dans le derme.

Le vieillissement extrinsèque résulte de l'exposition aux rayonnements ultraviolets. Le photo-vieillissement de la peau entraîne une perte de son élasticité, augmente les rougeurs et la sécheresse, cause les rides profondes.<sup>57</sup>

## 5. Peaux sèches

Une peau sèche correspond à une peau qui a perdu sa couche protectrice grasseuse et qui se déshydrate. Les termes médicaux de ce problème cutané sont **xérose**, **xérodermie**, ou **ichtyose** (forme plus sévère).

Les causes d'une sécheresse cutanée sont multiples :

- Un climat extérieur chaud et sec
- Des températures froides
- Une exposition au vent ou au soleil
- Etc.

Un contact répété avec certains savons, lessives ou produits de nettoyage est aussi un facteur favorisant. Après la ménopause, les femmes semblent être plus souvent touchées par la sécheresse cutanée du fait du vieillissement de la peau et des modifications hormonales.

La sécheresse cutanée se manifeste par :

- Une impression de tiraillement de la peau
- Des rougeurs cutanées
- Une sensation rugueuse et rêche au toucher
- Des démangeaisons
- Une desquamation : la peau qui pèle
- Des craquelures, voire des fissures qui peuvent saigner.<sup>58</sup>

## C. But de l'étude bibliographique

L'industrie cosmétique s'intéresse aujourd'hui de plus en plus au microbiote de la peau ainsi qu'aux ingrédients cosmétiques topiques dérivés de microorganismes. De plus, en France, certains compléments alimentaires ciblent un effet sur l'apparence des cheveux, des ongles ou de la peau dans leurs revendications. D'une façon générale, les entreprises de cosmétiques pourraient développer des compléments alimentaires ciblés sur des indications cutanées afin de proposer une offre « beauté de l'intérieur » synergique à leur gamme de produits cosmétiques topiques.

Les probiotiques étant de plus en plus présents dans le domaine des compléments alimentaires et du cosmétique, l'opportunité de les intégrer dans des compléments alimentaires pour le bien-être de la peau semble se présenter. Une revue de la littérature sur le bénéfice potentiel de ce type d'ingrédient est nécessaire afin d'évaluer si cela pourrait être intéressant et afin de déterminer leur réel potentiel scientifique.

### 1. Objectifs de la revue bibliographique pour des compléments alimentaires beauté

Cette recherche bibliographique a pour but premier de déterminer si l'utilisation de probiotiques par voie orale pourrait présenter un intérêt pour les différents problèmes de peaux décrits dans le paragraphe précédent. De tels compléments alimentaires pourraient permettre de développer une solution synergique aux solutions proposés par les produits cosmétiques.

Le second objectif est de pouvoir exploiter certains articles de cette revue pour développer un complément alimentaire beauté portant une allégation beauté rattachée à un ou plusieurs probiotiques de la formule développée.

### 2. Méthode de revue bibliographique

La revue bibliographique a été réalisée en utilisant la base de données Pub Med pour trouver les études pertinentes en lien avec les mots clés suivants : « microbiota », « bacteria »,

« probiotic », « gut », « skin », « dermatology », « ageing », « acne », « sensitive », « atopic dermatitis », « hydration ». Tous les termes de recherche ont été utilisés dans des combinaisons variables et les études ont été sélectionnées en fonction de la pertinence du résumé de chaque article.

Les études *in vitro* ainsi que celles réalisées sur des animaux ont été mises de côté afin de conserver les études cliniques *in vivo* sur les humains. De plus, les études en lien avec une application topique des probiotiques ont été exclues. Seules les études rédigées en anglais ont été retenues. Cette recherche bibliographique s'est concentrée sur des études qui ont montrées une amélioration de l'état de la peau en apport avec des thèmes récurrents en cosmétologie et dermatologie. Parmi les résultats de cette recherche, de telles études existent pour les thèmes suivants : peaux à tendance acnéiques, sèches, sensibles, atopiques, sénescences.

Pour chaque article scientifique en lien avec le sujet, les données ci-dessous ont été recueillies lorsqu'elles étaient disponibles.

- Effet général sur la peau
- Genre et espèce probiotique concernée
- Souche
- Pays de l'étude
- Population
- Effectif (N)
- Age
- Dose journalière
- Durée de l'étude
- Objectif de l'étude
- Résultats
- Mécanisme décrit
- Tendances non significatives
- Référence

Dans la revue de littérature qui va suivre, les articles sélectionnés et décrits sont des études cliniques qui ont démontrées des effets bénéfiques pour la peau. De plus, les articles dont l'application commerciale est impossible (durée de l'étude ou dose journalière indéterminée, bactéries probiotiques non vivantes) ont été exclus cette revue. Ce biais s'explique par le fait que l'objectif de cette revue est de commercialiser un complément alimentaire probiotique bénéfique pour la peau. Si certaines de ces études peuvent justifier des allégations beauté, l'objectif serait totalement atteint.

Dans cette revue, 13 articles ont été retenus et décrits ; 7 articles ont été exclus. Ces articles sont décrits en fonction de chaque type de peau (acnéique, atopique, sensible, mature ou sèche) sur lesquels ils peuvent avoir un effet bénéfique.

### 3. Peaux à tendances acnéiques

Les trois articles retenus pour les peaux acnéiques sont décrits ci-dessous.

L'étude clinique d'Hibino *et al.* de 2010<sup>60</sup>, réalisée en simple aveugle, a évalué l'effet de la prise orale de levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*) sur l'état physiologique de la peau (type de peau des volontaires non précisé). Les 32 volontaires ont été divisées en 3 groupes :

- Le groupe E-30 : ingestion de 30 tablettes par jour
- Le groupe E-9 : administration de 9 tablettes par jour
- Le groupe contrôle.

Chaque tablette consommée par les groupes E-30 et E-9 sont composées de 237,5mg de levure de bière ; soit 7,126g quotidiennement pour le premier groupe et 2,138g pour le second. Le groupe tablettes du groupe contrôle sont composées de cellulose microcristalline (99%) et de stéarate de calcium (1%).

Au bout de 4 et 8 semaines, les effets sur la peau ont été évalués via un questionnaire, une analyse d'image, d'élasticité et de sébumétrie. Les résultats montrent une amélioration significative en termes de l'hydratation, de l'élasticité, de rougeurs, de la présence de pores visibles. Aux vues des résultats obtenus par les auteurs, la levure de bière est intéressante pour les peaux acnéiques car les volontaires ont observé une diminution des troubles de la peau liés aux menstruations. De plus, l'augmentation d'hydratation de la peau pourrait être

bénéfique pour les peaux sèches et en prévention du vieillissement cutané (via l'hydratation). Cependant, les doses administrées quotidiennement dans cette étude sont considérables.

L'article de Fabbrocini *et al.* de 2016<sup>61</sup>, est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. L'objectif était d'étudier l'expression cutanée des gènes impliqués dans la signalisation de l'insuline et l'amélioration de l'acné chez les sujets adultes. En effet, une dérégulation de la signalisation de l'insuline est impliquée dans la pathogenèse de l'acné adulte. Après analyse des biopsies cutanées, il apparaît que la supplémentation avec la souche probiotique *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalise l'expression cutanée des gènes impliqués dans la signalisation de l'insuline et améliore ainsi l'apparence de l'acné adulte.

Dans l'étude clinique de Jung *et al.* en 2013<sup>59</sup>, le but a été de déterminer si les probiotiques diminuent les effets indésirables des antibiotiques à action générale (ici la minocycline), tout en agissant en synergie avec ces derniers dans le traitement de l'acné inflammatoire. Les effets indésirables en question sont les troubles gastro-intestinaux, la candidose, les étourdissements, la léthargie, les maux de tête, la coloration bleue des dents chez les patients pédiatriques, la photosensibilité. Cette étude montre une diminution sensible du nombre total de lésions (papules non inflammées ou hyperpigmentées, pustules inflammées, comédons, lésions nodulocystiques) chez tous les groupes d'étude dont les volontaires ont une acné légère à modérée. Au bout de la 12e semaine, une diminution importante du nombre total de lésions a été notée dans le groupe C (minocycline + probiotiques) comparativement aux groupes A (probiotiques seuls) et B (minocycline seule). Cette étude introduit la possible utilisation des probiotiques comme option thérapeutique pour l'acné. Non seulement les probiotiques peuvent réduire les événements indésirables associés à l'utilisation chronique d'antibiotiques, mais ils peuvent également jouer un rôle synergique avec les antibiotiques dans le traitement de l'acné via leurs propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices tout en améliorant la qualité de vie du patient.



Figure 8 - D'après Jung et al. 2013<sup>59</sup> : Photographies de référence et de suivi à la semaine 12. Photographies de base des patients avant la randomisation dans les bras probiotiques uniquement (A), minocycline uniquement (B) ou probiotiques et minocycline (C) sont présentées. Les photographies de la visite de suivi à la semaine 12 sont également présentées pour les patients ayant terminé les bras probiotiques (D), minocycline uniquement (E) et probiotiques et minocycline (F) de l'étude.

*Tableau 7 - Articles scientifiques en lien avec les peaux acnéiques*

AUTEURS ET ANNEE	NOMBRE DE SUJETS DE L'ETUDE	SOUCHE PROBIOTIQUE	DOSE (DO) ET DUREE (DU)	CONCLUSION DES AUTEURS
Hibino <i>et al.</i> 2010 <sup>60</sup>	32 femmes, entre 32 et 42 ans  <u>Groupe E-30</u> : N=11, 30 tablettes par jour  <u>Groupe E-9</u> : N=10, 9 tablettes par jour  <u>Groupe contrôle</u> : N=11, 30 tablettes placebo par jour  2 volontaires ont été exclus de l'étude	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>  Autrement appelée levure de bière  Nom commercial du produit : Ebios Tablet®	1 tablette = 237,5mg de levure de bière  <u>Groupe E-30</u> : 30 tablettes/jour = 7,125g/jour  <u>Groupe E-9</u> : 9 tablettes par jour = 2,138g/jour  <u>Groupe contrôle</u> : 30 tablettes placebo/jour  8 semaines	<b>_Améliorations selon le questionnaire :</b>  • « troubles de la peau liés aux menstruations » (p = 0,038 avant / après utilisation du probiotique et p = 0,006 versus le contrôle)  • « le maquillage s'enlève facilement » (associé à une peau grasse) (p = 0,011 probiotique et contrôle p = 0,002. Aucun effet sur le contrôle)  • « peau rugueuse, desséchée et granuleuse » (p = 0,005 probiotique et contrôle p = 0,003. Aucun effet sur le contrôle)  <b>_Améliorations selon les mesures effectuées sur la peau :</b>  • Teneur en humidité totale (p = 0,003 probiotique et contrôle p = 0,015. Aucun effet sur le contrôle)  • ↗ Hydratation dans la zone T (p = 0,003 probiotique B / A et contrôle p = 0,016. Aucun effet sur le contrôle)
Fabbrocini <i>et al.</i> 2016 <sup>61</sup>	20 adultes caucasiens souffrant d'acné inflammatoire sur le dos : 14 femmes et 6 hommes, entre 30 et 36 ans.  <u>Groupe probiotique</u> : N=10  <u>Groupe placebo</u> : N=10	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1	<u>Groupe probiotique</u> : 3 x 10 <sup>9</sup> CFU/jour sous forme liquide  <u>Groupe placebo</u> : liquide sans probiotiques  12 semaines	<b>_Amélioration de l'acné perçue par les sujets</b>  • p<0,05  <b>_ Modulation de l'expression des gènes des facteurs de signalisation de l'insuline :</b>  • ↘ IGF1 (Insulin-like Growth Factor) par 32% (p<0.001) dans le groupe probiotique. Pas de différence dans le groupe placebo.  • ↗ FOXO1 (Forkhead box protein O1) par 65% (p<0.05) dans le groupe probiotique. Pas de différence dans le groupe placebo.

<p>Jung <i>et al.</i> 2013 <sup>Erreur ! S</sup>  <b>ignet non défini.</b></p>	<p>45 femmes avec un acné modéré, entre 18 à 35 ans</p> <p><u>Groupe A</u> : N=15, supplément probiotique</p> <p><u>Groupe B</u> : N=15, minocycline (antibiotique)</p> <p><u>Groupe C</u> : N=15, supplément probiotique + minocycline</p>	<p>Mélange de <i>Lactobacillus acidophilus</i> NAS, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> LB-51, <i>Bifidobacterium bifidum</i> MSS</p>	<p><i>Lactobacillus acidophilus</i> NAS : 5 x 10<sup>9</sup> CFU/jour</p> <p><i>Lactobacillus delbrueckii</i> LB-51 : 5 x 10<sup>9</sup> CFU/jour</p> <p><i>Bifidobacterium bifidum</i> MSS : 20 x 10<sup>9</sup> CFU/jour</p> <p>12 semaines</p>	<p><b>_Probiotique uniquement (groupe A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ des lésions inflammées de 59% à partir de la semaine 8 (p &lt;0,001) et de 70% à la semaine 12 (p &lt;0,001)</li> <li>• ↘ des lésions non inflammées de 46% à partir de la semaine 4 (p = 0,003) et de 70% à la semaine 12 (p &lt;0,001)</li> <li>• Amélioration de la desquamation de la peau du visage, des démangeaisons, des brûlures, de la sécheresse et l'érythème à la semaine 12 (p &lt;0,001)</li> </ul> <p><b>_Probiotique + monocycline (groupe C)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ de la desquamation de la peau du visage, de l'inflammation et de l'érythème (p &lt;0,001)</li> </ul> <p><b>_Monocycline (groupe B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deux patientes n'ont pas terminé l'étude en raison d'une candidose vaginale</li> </ul>
--	---	--	---	--

Les articles qui n'ont pas été retenus pour cette étude bibliographique sont les suivants :

Tableau 8 - Articles scientifiques en lien avec les peaux acnéiques non retenus

Auteurs et année	Titre de l'article	Cause(s) de l'exclusion
Marchetti <i>et al.</i> 1987	Efficacité des régulateurs de la flore bactérienne intestinale dans le traitement de l'acné vulgaire.	Durée de la prise probiotique non déterminée.
Kim <i>et al.</i> 2010	Effet alimentaire du lait fermenté enrichi en lactoferrine sur les lipides de la surface de la peau et améliorations cliniques de l'acné vulgaire.	Dose de probiotiques non déterminée.
Kimoto-Nira <i>et al.</i> 2012	L'apport oral de cellules tuées par la chaleur de la souche H61 de <i>Lactococcus lactis</i> favorise la santé de la peau chez les femmes.	Bactéries désactivées par la chaleur et donc ne répondant plus à la définition d'un probiotique.

#### 4. Peaux atopiques

Les peaux atopiques correspondent à un type de peau très étudié dans la littérature. Dans cette revue, 5 articles ont été sélectionnés et décrits.

L'article de Prescott et al de 2005<sup>62</sup>, évalue les effets de *Lactobacillus fermentum* PCC™ sur la fonction immunitaire sous-jacente chez des nourrissons et les relie à l'amélioration clinique de la dermatite atopique (DA). Après 8 semaines de suppléments, la sévérité de la dermatite atopique des sujets du groupe probiotique est améliorée, contrairement au groupe placebo. Il en est de même 8 semaines après l'arrêt de la supplémentation.

L'article de Chernyshov de 2009<sup>63</sup> étudie les effets cliniques et immunologiques des probiotiques chez des enfants atteints de DA. Chez les sujets qui n'ont pas utilisé de stéroïdes topiques, le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) a baissé significativement au cours de la période de suivi dans le groupe probiotique et de façon non significative dans le groupe placebo. L'association d'un émollient topique et d'une supplémentation orale de Lacidofil peut venir compléter un traitement médical (corticostéroïdes topique) et diminuer les fréquences d'application de ces derniers.

L'étude clinique randomisée double aveugle, versus placebo, présentée dans l'article de Kim *et al.* de 2009 est sur l'effet préventif des probiotiques sur le développement d'eczéma chez des nourrissons. Les femmes enceintes commencent la supplémentation avant l'accouchement, puis continuent lors de l'allaitement. Les nourrissons prennent ensuite le relais au 4<sup>ème</sup> mois de vie. Au 12<sup>ème</sup> mois de suivi, la prévalence de l'eczéma est significativement plus basse dans le groupe probiotique que dans le groupe placebo.

Dans celle de Wickens *et al.* de 2008, le protocole de l'étude est similaire à celui décrit par Kim *et al.* en 2009. Les différences résident dans : l'effectif étudié et la longueur du traitement. Au bout de 2 ans, la souche *Lactobacillus rhamnosus* HN001 diminue significativement le risque de développer un eczéma, contrairement à la souche *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* HN019.

La publication de Wickens *et al.* de 2012 correspond au suivi médical des patients inclus pour l'article du même auteur de 2008. Deux années après la fin de la supplémentation, le groupe HN001 (supplémenté en *Lactobacillus rhamnosus* HN001) a une prévalence à l'eczéma

significativement inférieure, comparé aux groupes HN019 (supplémenté en *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* HN019) et placebo.

Dans la littérature scientifique, la supplémentation en probiotiques pour résoudre les problèmes des peaux atopiques est orientée sur une population très jeune. En effet, la dermatite atopique est une pathologie qui se déclare le plus souvent dans les premières années de vie. Un suivi de ces patients jusqu'à la fin de l'adolescence pourrait être intéressante afin de vérifier que les effets d'une supplémentation en probiotique précoce perdurent.

*Tableau 9 - Articles scientifiques en lien avec les peaux atopiques*

AUTEURS ET ANNEE	NOMBRE DE SUJETS DE L'ETUDE	SOUCHE PROBIOTIQUE	DOSE ET DURÉE	CONCLUSION DES AUTEURS
Prescott <i>et al.</i> 2005 <sup>62</sup>	53 nourrissons, atteints de dermatite atopique (DA), modérée à sévère, âgés de 6 à 18 mois  Groupe probiotique : N=26 Groupe placebo : N=27	<i>Lactobacillus fermentum</i> PCC™	1 x 10 <sup>9</sup> CFU/jour  8 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe probiotique : ↘ Sévérité de la DA (p=0.026), corrélé avec les taux d'IFN-γ (cytokine), lié à une réponse immunitaire de type Th-1.</li> <li>• Groupe placebo : pas de changement significatif</li> </ul>
Chernyshov 2009 <sup>63</sup>	58 enfants, 35 garçons, 23 filles, atteints de DA et allergiques au lait d vache, âgés entre 2 mois et 4 ans.  Groupe probiotique : N=30 Groupe placebo : N=28	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 (95%)  <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 (5%)  = Lacidofil	2 x 10 <sup>9</sup> CFU/jour  + crème émolliente Trixera (Avène)  30 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baisse marquée du SCORAD et des signes cliniques : 63% des sujets du groupe probiotique &gt; 32% des sujets du groupe placebo</li> <li>• Renforce l'effet « d'épargne des corticostéroïdes » de l'émollient dans le groupe probiotique : effet synergique</li> </ul>
Kim <i>et al.</i> 2009 <sup>64</sup>	112 femmes enceintes avec un historique familial d'allergies.  <u>Groupe probiotique :</u>  Au départ : N=57  A la fin : N=33  <u>Groupe placebo :</u>  Au départ : N=55  A la fin : N=35	<i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4 (33%)  <i>Bifidobacterium. lactis</i> AD011 (33%)  <i>Lactobacillus acidophilus</i> AD031 (33%)	4,8 x 10 <sup>9</sup> CFU/jour  <u>Femmes enceintes :</u>  Début : 4 à 8 semaines avant l'accouchement  Fin : 3 <sup>ème</sup> mois après l'accouchement (fin allaitement)  <u>Nourrissons :</u> du 4 <sup>ème</sup> mois au 6 <sup>ème</sup> mois de vie.  Dernier suivi des bébés (fin) : à 12 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ Prévalence et incidence de l'eczéma chez les nourrissons : les probiotiques protègent les nourrissons contre le développement de l'eczéma :</li> <li>-&gt; Tendance à partir de 3 mois</li> <li>-&gt; Résultats significatifs à partir du 12<sup>ème</sup> mois : 18,2% versus 40% sous placebo (p = 0,048)</li> </ul>

<p>Wickens et al. 2008</p>	<p>513 femmes enceintes</p> <p><u>Groupe HN001</u> :</p> <p>Au départ : N=170</p> <p>A la fin : N=157</p> <p><u>Groupe HN019</u> :</p> <p>Au départ : N=171</p> <p>A la fin : N=158</p> <p><u>Groupe placebo</u> :</p> <p>Au départ : N=171</p> <p>A la fin : N=159</p>	<p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001</p> <p>-----</p> <p><i>Bifidobacterium animalis</i> subsp <i>lactis</i> HN019</p>	<p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 :</p> <p>6 x 10<sup>9</sup> CFU/jour</p> <p>-----</p> <p><i>Bifidobacterium animalis</i> subsp <i>lactis</i> HN019 :</p> <p>9 x 10<sup>9</sup> CFU/jour</p> <p>-----</p> <p><u>Femmes enceintes</u> :</p> <p>Début : 35<sup>ème</sup> semaine de gestation</p> <p>Fin : arrêt de l'allaitement (maximum 6 mois)</p> <p><u>Nourrissons</u> :</p> <p>Début : Entre 6<sup>ème</sup> et 16<sup>ème</sup> jour de vie</p> <p>Fin : 24 mois de vie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>L. rhamnosus</i> ↘ le risque de développer un eczéma à 2 ans par rapport au placebo (14,8% versus 26,8% ; p = 0,01).</li> <li>• Résultats non significatifs pour <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i></li> <li>• ↘ risque de développer un SCORAD ≥ 10 à 2 ans dans le groupe HN001</li> <li>• ↘ IgE associé à l'eczéma dans le groupe HN001 versus le groupe placebo (9,9% versus 18,5%; p = 0,04)</li> <li>• ↗ Taux de détection de ce probiotique dans des échantillons fécaux à 3, 12 et 24 mois dans le groupe HN001 par rapport aux autres groupes (p &lt; 0,0001).</li> </ul>
<p>Wickens et al. 2012</p>	<p><u>Groupe HN001</u> : N=136</p> <p><u>Groupe HN019</u> : N=158</p> <p><u>Groupe placebo</u> : N=143</p>	<p><i>Idem</i></p>	<p>Ajout de 2 ans de suivi supplémentaire : la supplémentation probiotique n'est pas continuée pendant cette période</p>	<p>L'effet de HN001 a persisté chez les enfants de 4 ans, 2 ans après l'arrêt des gélules de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les enfants du groupe HN001 étaient significativement moins susceptibles d'avoir développé un eczéma à 4 ans (32,7% versus 49,3% sous placebo ; p = 0,003)</li> <li>• Les enfants qui avaient pris HN001 avaient considérablement réduit les risques d'eczéma (27,1% versus 39,3% sous placebo ; p = 0,04) et de rhino-conjonctivite (5,9% versus 15,4% sous placebo; p = 0,02) au cours des 12 derniers mois .</li> <li>• Aucune différence entre les paramètres associés aux IgE et non associés aux IgE dans les deux traitements probiotiques.</li> <li>• Aucune différence entre <i>B. animalis</i> et le placebo.</li> </ul>

Tableau 10 - Articles scientifiques en lien avec les peaux atopiques non retenus

Les articles qui n'ont pas été retenus pour cette étude bibliographique sont les suivants :

Auteurs et année	Titre de l'article	Cause(s) de l'exclusion
Inoue <i>et al.</i> 2014	Effets de l'administration orale de <i>Lactobacillus acidophilus</i> I-92 sur les symptômes et les cytokines sériques de la dermatite atopique chez les adultes japonais : un essai clinique en double aveugle, randomisé.	Bactéries désactivées par la chaleur et donc ne répondant plus à la définition d'un probiotique.  Dose en milligrammes et non en CFU.
Rosenfeldt <i>et al.</i> 2003	Effet de souches probiotiques de <i>Lactobacillus</i> chez des enfants atteints de dermatite atopique.	Doses administrées trop élevées pour être appliquées  - 200 x 10 <sup>9</sup> CFU de <i>L. rhamnosus</i> 19070-2 / jour - 200 x 10 <sup>9</sup> CFU de <i>L. reuteri</i> DSM 122460 /jour

## 5. Peaux sensibles

Les peaux sensibles ont un intérêt chez les consommateurs. Cependant, seulement un article a été sélectionné dans cette revue de littérature.

L'étude réalisée par L'Oréal et Nestlé sur les peaux réactives, est résumée dans l'article de Gueniche *et al.* de 2014<sup>65</sup>. Le but de cette étude randomisée, en double aveugle versus un placebo, a été de trouver une solution via un complément alimentaire pour les hommes (30%) et des femmes (50%) qui signalent avoir une peau sensible/réactive. Au bout de 8 semaines, la TEWL (Transepidermal water loss ou Perte insensible en eau) diminue significativement dans le groupe ST11 (supplémenté en *Lactobacillus paracasei* ST11). Ces volontaires ont également exprimé significativement une diminution des rougeurs de la peau. L'analyse objective via l'évolution de la sensibilité des volontaires à la capsaïcine, molécule irritante pour la peau, entre le début et la fin de l'étude confirme ces résultats. En effet, une dose croissante de capsaïcine est appliquée sur la peau et le test est arrêté lorsque le volontaire ressent une sensation due à cette molécule. Le groupe ST11 a montré une tolérance significativement supérieure à la capsaïcine au bout de 8 semaines d'études contrairement au groupe placebo.

Tableau 11 - Article scientifique en lien avec les peaux sensibles

AUTEURS ET ANNEE	NOMBRE DE SUJETS DE L'ETUDE	SOUCHE PROBIOTIQUE	DOSE ET DURÉE	CONCLUSION DES AUTEURS
Gueniche <i>et al.</i> 2014 <sup>65</sup>	64 femmes caucasiennes, entre 18 et 40 ans, présentant une peau sensible  Groupe ST11 : N=32 Groupe placebo : N=32	<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	10 x 10 <sup>9</sup> CFU/jour  8 semaines	<p><b>_Résultats significatifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ de la sensibilité à la capsaïcine comparé au placebo à jour 57 (p=0.035)</li> <li>• ↘ de la TEWL (perte insensible en eau) comparé au placebo à jour 57 (p=0.04) et comparé au jour 1 (p=0.0415)</li> <li>• ↘ de la rougeur de la peau (auto-évaluation) comparé au placebo à jour 57 (p=0.006)</li> </ul> <p><b>_Tendances</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ de la rougeur de la peau du visage (évaluation clinique) comparé au placebo à jour 57</li> <li>• ↘ de la sécheresse de la peau des jambes (auto-évaluation et évaluation clinique) comparé au placebo à jour 57</li> </ul>

D'après les critères de sélections cités dans la Partie II.C.2., aucun autre article n'a été trouvé sur le thème des peaux sensibles.

## 6. Peaux matures

Deux articles scientifiques concernant les peaux matures ont été décrites dans cette revue de la littérature.

Dans l'article de Lee *et al.* publié en 2015<sup>66</sup>, l'étude clinique randomisée, en double aveugle et versus placebo a pour objectif de montrer que *Lactobacillus plantarum* HY7714 améliore l'hydratation de la peau et a un effet anti-âge (effets anti-photovieillessement). Les résultats montrent une diminution significative de la profondeur des rides dans le groupe probiotique ainsi qu'une augmentation significative de l'élasticité de la peau. De plus, les variations de la teneur en eau et de la TEWL au niveau de la peau du visage des volontaires du groupe probiotique sont améliorés : la peau est plus hydratée.

L'étude clinique réalisée par Mori *et al.* en 2016, a évalué l'effet bénéfique d'un lait fermenté probiotique et prébiotique sur la peau de femmes japonaises en bonne santé. Cette étude en double aveugle, randomisée, versus placebo, ressemble particulièrement à l'étude décrite dans l'article de Kano *et al.* 2013 (cf. II.C.7.) : il semble que le même lait fermenté y est étudié. En comparaison avec le groupe lait non fermenté, le groupe supplémenté avec des probiotiques présente significativement moins de rides. De plus, au sein du groupe lait fermenté, le taux d'hydratation du *stratum corneum* des sujets est augmenté au bout des 4 semaines d'étude.

Tableau 12 - Articles scientifiques en lien avec les peaux sénescentes

AUTEURS ET ANNEE	NOMBRE DE SUJETS DE L'ETUDE	SOUCHE PROBIOTIQUE	DOSE ET DURÉE	CONCLUSION DES AUTEURS
Lee <i>et al.</i> 2015 <sup>66</sup>	110 femmes coréennes, âgées entre 41 et 59 ans  Groupe probiotique : N=61  Groupe placebo : N=49	<i>Lactobacillus plantarum</i> HY7714	10 x 10 <sup>9</sup> CFU/jour  12 semaines	<b>_Tous les volontaires présentent une peau sèche et des rides</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ de la teneur en eau dans la peau du visage (p&lt;0.01) et des mails (p&lt;0.01) semaine 12</li> <li>• ↘ TEWL au niveau du visage et des avant-bras semaine 4, 8 et 12</li> <li>• ↘ de la zone et de la profondeur des rides semaine 12 (p&lt;0.01, p&lt;0.05)</li> <li>• Amélioration de la brillance de la peau de 17% semaine 12 (p&lt;0.05)</li> <li>• ↗ de l'élasticité de la peau de 13% (p&lt;0.05) semaine 4, et de 22% (p&lt;0.01) semaine 12</li> </ul>
Mori <i>et al.</i> 2016	101 femmes japonaises, âgées entre 18 et 23 ans  Groupe lait fermenté : N=81  Groupe lait non fermenté : N=20	<i>Bifidobacterium breve</i> YIT 12272  <i>Lactococcus lactis</i> YIT 2027  <i>Streptococcus thermophilus</i> YIT 2021  + GOS	10 x 10 <sup>9</sup> CFU/jour  Point 4 semaines avant la prise  Puis 4 semaines avec la prise des lait fermentés et non fermentés	<b>_Comparaison avec le groupe contrôle</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ de l'état de la peau sur tout le visage (4.4 ± 2.1 à 5.1 ± 2.2; p=0.001)</li> <li>• ↘ de la présence de rides (6.8 ± 2.6 à 6.1 ± 3.0; p=0.009)</li> <li>• ↗ de la clarté de la peau (4.2 ± 2.2 à 4.8 ± 2.6; p=0.008)</li> <li>• ↗ de la présence de sébum et de saleté autour du nez (2.9 ± 2.4 to 3.4 ± 2.5; p=0.014)</li> </ul> <b>_Comparaison entre avant et après la période de prise dans le groupe probiotique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ du P-cresol urinaire (32.6 ± 33.4 à 23.6 ± 24.5; p=0.03)</li> <li>• ↘ des phénols urinaires (16.4 ± 11.1 à 11.4 ± 9.6; p&lt;0.0001)</li> </ul> Les phénols urinaires perturbent la différenciation des kératinocytes humains normaux <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ du niveau d'hydratation du <i>stratum corneum</i> (23.2 ± 8.2 à 25.1 ± 9.2; p=0.029)</li> </ul>

Les articles de Hibino *et al.* de 2010<sup>60</sup> (cf. II.C.3.) et de Miyazawa *et al.* 2017<sup>67</sup> (cf II.C.7) peuvent également pu être classés dans la catégorie des articles pour les peaux matures car ils concernent les peaux sèches, problématique rencontrée par les peaux matures.

## 7. Peaux sèches

Les peaux sèches, dont les problématiques sont également retrouvées chez les peaux matures, sont investigués dans quatre articles de cette revue. Cependant, seulement deux sont décrits car les autres sont intraitables (barrière de la langue pour l'un et bactéries probiotiques mortes pour l'autre).

L'étude de Miyazawa *et al.* 2018<sup>67</sup> est une étude clinique randomisée, en double aveugle, versus placebo visant à déterminer si l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) influence le transit intestinal et les affections cutanées chez des adultes japonais en bonne santé. La quantité de fèces montre une tendance à être plus élevée après 4 semaines dans le groupe LGG alors qu'aucune différence significative n'est trouvée dans le groupe placebo. L'hydratation du *stratum corneum* des avant-bras, la TEWL sur les joues ainsi que la fermeté et la texture de la peau sont améliorées dans le groupe LGG contrairement au groupe placebo. Le temps d'évaluation des effets de ce complément alimentaire est relativement court (4 semaines) par rapport aux autres études (8 à 12 semaines). Une étude plus longue aurait été intéressante. Les résultats obtenus orientent néanmoins vers une utilisation intéressante de LGG pour les peaux sèches, ainsi que pour les peaux sénescences.

L'étude clinique en double aveugle, randomisée, versus placebo décrite dans l'article de Kano *et al.* de 2013 porte sur l'intérêt d'utiliser un lait fermenté pour la peau. Cette étude a été réalisée chez des femmes adultes en bonne santé. Dans le groupe lait fermenté, le taux d'hydratation de la peau est maintenu contrairement au groupe lait non fermenté. Les auteurs suggèrent que le lait fermenté aide à prévenir la détérioration de la peau survenant lors des saisons froides (étude réalisée en hiver, à Tokyo). La composition du lait fermenté est intéressante car elle contient une association de probiotiques et prébiotiques. Cependant, la quantité de chaque souche probiotique dans le lait n'est pas communiquée.

Tableau 13 - Articles scientifiques en lien avec les peaux sèches

AUTEURS ET ANNEE	NOMBRE DE SUJETS DE L'ETUDE	SOUCHE PROBIOTIQUE	DOSE ET DURÉE	CONCLUSION DES AUTEURS
Miyazawa et al. 2018 <sup>67</sup>	89 adultes japonais, 22 hommes, 67 femmes, âgés entre 20 et 59 ans, avec une tendance à la constipation, une peau sèche et des rougeurs (boutons)  Groupe LGG : N=45 Groupe placebo : N=44	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	14 x 10 <sup>9</sup> CFU/jour  4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ Hydratation de la couche cornée et hydratation de la peau chez les personnes en bonne santé au niveau des joues et des avant-bras</li> <li>• ↘ TEWL au niveau des joues (p &lt;0,01)</li> <li>• Améliore la texture et de l'aspect mat de la peau perçues par les sujets (p &lt;0,1)</li> <li>• Améliore la fermeté de la peau par rapport à la ligne de base (de 3,6 à 2,8, p &lt;0,01) et par rapport au placebo (2,8 vs 3,2, p &lt;0,05)</li> <li>• Induit une texture fine de la peau par rapport à la ligne de base (de 3,8 à 3,1, p &lt;0,01) et par rapport au placebo (3,1 vs 3,4, p &lt;0,05)</li> <li>• ↘ Boutons perçus par les sujets (p &lt;0,1)</li> <li>• Maintient le bon état de la peau perçu par les sujets</li> </ul>
Kano et al. 2013	39 femmes japonaises, entre 23 et 75 ans  Groupe lait fermenté : N=20 Groupe lait non fermenté = N=19	<i>Bifidobacterium breve</i> YIT 12272  <i>Lactococcus lactis</i> YIT 2027  <i>Streptococcus thermophilus</i> YIT 2021  + GOS	50 à 60 x 10 <sup>9</sup> CFU/jour  4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ Activité de la Cathepsin L-like protease dans le <i>stratum corneum</i> (p&lt;0.05) : indicateur de différenciation des kératinocytes --&gt; protéase qui active la transglutaminase-3 (enzyme clé pour la formation du <i>stratum corneum</i>)</li> <li>• ↘ Taux de phénols dans le sérum et les urines (p&lt;0.01) qui perturbent la différenciation des kératinocytes humains</li> <li>• Hydratation de la peau maintenue (p&lt;0.05) par rapport au groupe placebo (diminution)</li> </ul>

Les articles qui n'ont pas été retenus pour cette étude bibliographique sont les suivants :

Tableau 14 - Articles scientifiques en lien avec les peaux sèches non retenus

Auteurs et année	Titre de l'article	Cause(s) de l'exclusion
Miyazawa <i>et al.</i> 2017	Effets de l'ingestion de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG sur la défécation, les propriétés fécales et l'état de la peau chez des femmes volontaires saines ayant tendance à la constipation.	Seul l'abstract est disponible en anglais. Le reste de l'article est en japonais.
Kimoto-Nira <i>et al.</i> 2014	L'apport oral de cellules tuées par la chaleur de la souche H61 de <i>Lactococcus lactis</i> favorise la santé de la peau chez les femmes.	Bactéries désactivées par la chaleur et donc ne répondant plus à la définition d'un probiotique.

## 8. Discussion sur la recherche bibliographique

Pour rappel, le but de cette revue de la littérature était de déterminer en premier lieu si les probiotiques par voie orale pourraient présenter un intérêt pour les différents problèmes de peaux différents types de peaux. Le second objectif était d'avoir les éléments nécessaires pour développer un complément alimentaire beauté portant une allégation beauté rattachée à un ou plusieurs probiotiques de la formule développée.

L'utilisation de probiotiques par voie orale pour le bien-être de la peau est un sujet dont la communauté scientifique s'intéresse depuis une vingtaine d'année. Cependant, la majorité des articles intéressants pour cette étude de la littérature ont moins de 10 ans. Cela montre que l'intérêt des probiotiques pour la peau est récent. Cela vaut le coût de se positionner sur cette utilisation des probiotiques afin de se positionner auprès d'acteurs du marché qui pourraient être intéressés. Il faut souligner que le nombre d'articles reste faible mais cette recherche bibliographique s'est concentrée uniquement sur des études ayant montré un effet « bénéfique » des probiotiques.

De même, certaines études utilisent des probiotiques à des doses très supérieures aux produits actuellement sur le marché. L'application industrielle et commerciale de ce type d'étude est plus difficile.

La dermatite atopique ou eczéma semble être le problème cutané le plus étudié, avec 5 articles retenus et décrits dans la revue. Cela peut s'expliquer car les probiotiques ont démontré leur action sur le système immunitaire humain, et que l'étiologie de la DA met également en avant un dysfonctionnement immunitaire. Il en est de même pour certains cas de peaux sensibles, même si un seul article a été retenu pour cette revue.

Un résultat intéressant est sur l'acné. En effet, dans les cas d'acné sévère, lorsqu'un traitement antibiotique est nécessaire, les probiotiques peuvent être administrés pour maintenir un microbiote équilibré afin d'éviter des effets secondaires tels que les mycoses. De plus, la synergie des deux (antibiotique + probiotiques) semble avoir un effet bénéfique sur la peau de personnes acnéiques.

La problématique rencontrée sur les peaux atopiques et acnéiques, est que ces affections de la peau peuvent être considérées comme des maladies (termes et scores médicaux,

marqueurs de l'immunité). De ce fait, l'utilisation des articles sélectionnés pour justifier des allégations beauté est risquée car la DGCCRF pourrait juger cela en lien avec la santé. Dans ce cas, l'EFSA devrait analyser ces allégations et les refuserait sûrement.

Concernant les études cliniques qui étudient l'impact des probiotiques sur l'hydratation de la peau, elles analysent le plus souvent, également le relief et l'élasticité de celle-ci. Cela peut s'expliquer car les peaux matures sont également plus sèches : les peaux matures sécrètent moins de sébum, le film hydrolipidique retient moins l'eau intrinsèque de la peau. Dans cette revue, 4 articles sur ces types de peaux ont été décrits. Parmi ces articles, deux sont intéressants et permettent de justifier des allégations beauté suivantes :

- « *Lactobacillus plantarum* contribue à maintenir l'apparence de la peau (éclat, rides et élasticité », à une dose de 10 milliards de CFU par jour, pendant 3 mois grâce à l'article de Lee *et al.* de 2015<sup>66</sup>.
- « *Lactobacillus rhamnosus* améliore la fermeté et la texture de la peau », pour une dose quotidienne de 14 milliards de CFU par jour, pendant 4 semaines. Cette allégation beauté peut se justifier grâce à l'étude de Miyazawa *et al.* de 2018<sup>67</sup>.

Ce type d'application dans le vieillissement cutané, pourrait intéresser de nombreux consommateurs.

### III. DEVELOPPEMENT D'UN COMPLÉMENT ALIMENTAIRE PROBIOTIQUE BEAUTÉ POUR LE MARCHÉ FRANÇAIS

Afin d'élargir l'utilisation des probiotiques dans le domaine des compléments alimentaires, l'industrie s'intéresse à l'utilisation des probiotiques pour la beauté. Cette nouvelle offre permet également aux marques cosmétiques de se diversifier en alliant leurs produits topiques avec une supplémentation orale.

Le schéma idéal serait de développer des formules types personnalisables, pour chaque segment beauté ciblé par les marques cosmétiques et en faire la promotion auprès d'elles.

La troisième partie de cette thèse va se cibler sur le développement d'un complément alimentaire, dédié au marché français.

#### A. Élaboration de la formule

Pour d'établir la formule d'un complément alimentaire, plusieurs paramètres sont à prendre en compte :

- Forme galénique
- Requis réglementaires, liés au territoire de mise en vente
- Les spécificités des ingrédients actifs
- La posologie souhaitée
- La durée de vie du produit souhaité.

Dans la dernière partie de cette thèse, le but sera d'établir une formule de complément alimentaire probiotique pour les peaux matures. Comme vu dans la partie II.B.4., les peaux matures ont vécu un vieillissement cutané : elles sont moins élastiques, des rides et ridules apparaissent et elles sont plus sèches. Ce choix s'explique car :

- Des allégations beauté ont été trouvées grâce à la revue de la littérature
- Le prix de vente d'un produit pour les peaux matures peut se vendre à un prix supérieur à des produits contre la peau acnéique par exemple
- Cible les hommes et les femmes

- Toutes les marques de cosmétiques ont des produits pour les peaux matures.

### 1. Les formes galéniques pour un complément alimentaire

Pour la voie orale, les formes sèches sont représentées par les gélules, les comprimés, les capsules molles et les sachets. Les formes liquides peuvent être des suspensions ou des émulsions.

Tableau 15 - Formes galéniques des compléments alimentaires

FORME GALENIQUE	AVEC DES PROBIOTIQUES ?	REMARQUES TECHNIQUES	REMARQUES SUR L'UTILISATION PAR LE CONSOMMATEUR
Gélule	Adapté	<p>Pour les compléments alimentaires, la taille de gélules varie généralement entre la taille #2 et la taille #00. Le volume de celle-ci étant inversement proportionnel au chiffre qu'il porte. La taille #00 se retrouve majoritairement sur le marché américain et est plus rare en Europe.</p> <p>La taille des gélules étant limitée, la quantité de poudre qu'elle contient l'est également, ce qui peut être limitant pour certains ingrédients.</p>	<p>Pratique</p> <p>Besoin d'eau</p>
Comprimé	Moyennement adapté	<p>La phase de compression lors de la fabrication des comprimés est une étape critique à la survie des probiotiques. Suivant la dureté du comprimé, et donc de son mode d'administration, cette problématique est plus ou moins importante.</p> <p>Par exemple, les comprimés à croquer sont plus adaptés aux probiotiques que les comprimés à avaler.</p>	<p>Pratique</p> <p>Incertitude sur le moyen de consommation : besoin d'eau ou non (comprimés à sucer ou à croquer)</p> <p>Mauvais goût : besoin habituellement d'un arôme</p>
Capsules molles	Moyennement adapté	<p>Ces capsules sont composées d'une phase interne liquide. Dans les phases aqueuses, les probiotiques ne peuvent être stable sur le long terme. Dans les phases huileuses, il est possible d'obtenir une stabilité convenable mais cela dépend de la souche probiotique utilisé ainsi que de l'huile dans laquelle il est mélangé.</p>	<p>Pratique</p> <p>Besoin d'eau</p>
Sachets	Adapté	<p>Le format sachet ne requiert aucune phase de compression. De plus, il est possible de flasher les sachets à l'azote lors de leur fabrication pour éviter que l'oxygène de l'air n'altère la qualité de la poudre (car</p>	<p>Besoin d'eau</p>

		l'oxygène est un paramètre à contrôler lorsque qu'une levure vivante est présente, par exemple <i>Saccharomyces cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i> ).	Pratique pour les enfants ou les personnes ayant du mal à avaler Peut être mélangé à un yaourt ou une compote
Suspensions	Moyennement adapté	Cette forme galénique rencontre la même problématique que les capsules molles à phase aqueuse. Cependant, si les phases de poudre et de liquide sont mélangées au moment de la première utilisation par le consommateur, alors la survie des probiotiques est nettement améliorée. Deux solutions sont alors possibles :  <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La poudre est conservée dans un sachet à part.</li> <li>2. La poudre est conservée dans le bouchon du flacon.</li> </ol>	Nécessite de les secouer
Émulsions	Non adapté	Même problématique que pour les capsules molles à phase aqueuse et les suspensions non secouées.	Pratique Mauvais goût : besoin habituellement d'un arôme

## 2. Territoire de mise sur le marché

La détermination du territoire de mise sur le marché du complément alimentaire est primordiale pour établir une formule. En effet, si une société souhaite vendre une même référence dans deux pays, la quantité des ingrédients, les allégations, le vocabulaire ainsi que les informations obligatoires à renseigner peuvent différer.

Tableau 16 - Exemple de différences réglementaires selon les pays concernés

	<b>Territoire</b>	<b>Différences</b>
Exemple 1	France & Italie	<p>La France et l'Italie appartiennent tous deux à l'Union Européenne. Les revendications relatives aux vitamines et minéraux, ainsi que leurs quantités d'utilisations sont harmonisées.</p> <p>Cependant, certains termes peuvent être utilisés en Italie mais pas en France. Par exemple, l'Italie autorise « probiotiques » alors qu'en France, seuls les termes « ferments lactiques » ou « bactéries lactiques » sont autorisées.</p>
Exemple 2	France & États-Unis	<p>Entre ces deux pays séparés par l'Atlantique, les revendications ainsi que la quantité de vitamines et minéraux, basés sur les apports journaliers recommandés définis dans chacune des deux nations, diffèrent.</p> <p>Exemple : En Europe, le sélénium peut porter l'allégation de santé « Le sélénium contribue au fonctionnement normal du système immunitaire ». Cependant, cette allégation n'est pas reconnue aux États-Unis.</p>
Exemple 3	France & Indonésie	<p>Contrairement au marché français, tous les compléments alimentaires et produits cosmétiques mis sur le marché indonésien doivent être halal.</p>

## B. Spécificités des ingrédients de la formule

Il est défini que les ingrédients pouvant rentrer dans la composition d'un complément alimentaire sont les suivants :

- D'après le Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, les nutriments et les substances à but nutritionnel ou physiologique. Les nutriments définis au 2° de l'article 2, comme les vitamines et les minéraux ; les substances à but nutritionnel ou physiologique définis au 3° de l'article 2, comme des substances chimiquement autres que les vitamines et les minéraux
- Les plantes et les préparations à base de plantes

- Les autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est autorisée (règlement (UE) n°2015/2283)
- Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques autorisés en alimentation humaine.

### 1. Les Ingrédients actifs

Les ingrédients actifs sont des ingrédients utilisés pour leur rôle nutritionnel ou physiologique comme les minéraux ou les probiotiques. Certains de ces actifs peuvent également être présents pour des raisons marketing. Par exemple, si une entreprise de cosmétique utilise du jus de papaye dans ses soins cosmétiques, il est possible d'ajouter du jus de papaye atomisé dans la poudre du complément alimentaire afin que les consommateurs fassent un lien entre le produit topique et oral.

Les types d'ingrédients actifs, autres que les probiotiques, peuvent être catégorisés de la sorte :

- Vitamines
- Minéraux
- Plantes.

La suite de cette partie sera concentrée sur des ingrédients pouvant entrer dans la composition de la formule en développement : les probiotiques, les vitamines et minéraux, et les excipients tels que les antioxydants et lubrifiants. Chaque catégorie sera expliquée de façon non exhaustive et se concentrera sur des ingrédients d'intérêt.

#### *a. Les probiotiques*

Le type de probiotique ainsi que la quantité utilisée dans une formule de complément alimentaire est en lien avec les preuves scientifiques qui se rapportent à l'indication souhaitée (cf II). Étant donné que les probiotiques sont des organismes vivants, il est nécessaire d'adapter leur quantité en fonction de la durée de vie du produit développé et de la forme galénique souhaitée. Par exemple, si un complémentaire alimentaire a une durée de vie de 24 mois à 25°C, il est nécessaire de concentrer la quantité de CFU lors de la fabrication afin que le nombre obtenu en fin de vie soit acceptable et dans les objectifs initiaux. Usuellement, une

telle concentration lors de la production est entre un facteur de 3 à 5. Ce facteur est déterminé par les connaissances de stabilité de chaque souche probiotique.

De plus, il est nécessaire de prendre en compte la perte de CFU lors de la fabrication du complément alimentaire. Premièrement, les conditions de l'environnement de fabrication doivent être contrôlées, principalement au niveau de la température et de l'humidité ambiante. De plus, comme les probiotiques sont sensibles aux mélanges où à la compression, une seconde augmentation des CFU est nécessaire pour palier à cette perte lors de la production industrielle.

#### *b. Les vitamines et minéraux*

En France et en Europe, les vitamines et minéraux sont habituellement présents car ils portent des allégations santé lorsqu'ils sont à 15% ou plus des apports journaliers recommandés (AJR) dans une prise quotidienne.

Par exemple, l'AJR de la vitamine C est de 80 mg par jour. 15% de cet AJR correspond à 12mg. Si une dose quotidienne d'un complément alimentaire contient 12mg ou plus de vitamine C, alors ce complément alimentaire pourra prétendre contribuer :

- À la formation normale du collagène nécessaire au fonctionnement normal des vaisseaux sanguins, des os, des cartilages, de la peau, des dents et des gencives,
- Au métabolisme énergétique normal,
- Au fonctionnement normal du système nerveux,
- Aux fonctions mentales normales,
- Au fonctionnement normal du système immunitaire,
- À la réduction de la fatigue,
- À la régénération de la vitamine E dans sa forme réduite,
- À l'absorption digestive du fer,
- À la protection des cellules contre les radicaux libres (effet antioxydant)

L'annexe II de la directive 2002/46/CE relative aux compléments alimentaires contient la liste des substances vitaminiques et minérales autorisées qui peuvent être ajoutées et les limites maximales à ne pas dépasser. En effet, un apport excessif en vitamines et en minéraux peut

conduire à des effets néfastes pour la santé. Elle établit une liste exhaustive de 13 vitamines et de 17 minéraux. Il ne faut pas oublier que les compléments alimentaires contrairement aux médicaments ne revendiquent pas d'action thérapeutique. Donc la notion de bénéfice/risque ne peut s'adapter à leur cas. L'autorisation de commercialisation reposera donc essentiellement sur le fait d'assurer la sécurité du consommateur.

Néanmoins, chaque vitamine et minéral a une liste d'allégations et le règlement (CE) n° 1924/2006 sur les allégations nutritionnelles et de santé prévoit des seuils minimaux pour l'accès à ces allégations. Après du consommateur, il faudra communiquer sur le respect des conditions d'emploi pour pouvoir communiquer sur les effets bénéfiques des vitamines et des minéraux sur la santé. Un apport insuffisant en vitamines est associé à une perte d'« efficacité ».

### *c. Les plantes*

Les plantes de la pharmacopée européenne, lorsque leurs utilisations sont permises dans des compléments alimentaires, peuvent également apporter des revendications au produit en développement. Cependant, les revendications actuelles des plantes de cette pharmacopée sont des revendications dites « en attente ». En effet, l'EFSA a décidé de réévaluer celles-ci. Cependant, aucune date limite n'a été communiquée pour l'utilisation de ces revendications en attente.

Actuellement, c'est l'article 2 du décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires qui donne les plantes autorisées dans les compléments alimentaires. Cette liste exclue bien entendu les plantes ou les préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinés à un usage exclusivement thérapeutique et donc relevant du monopole pharmaceutique. Les parties de la plante à utiliser ainsi que les substances à surveiller sont stipulées. Cette liste englobe les plantes au sens large incluant notamment les algues, les lichens, les champignons.

## 2. Les excipients

D'autres ingrédients peuvent être ajoutés comme des additifs, arômes et conservateurs. Ils sont souvent présents en petites quantités pour des raisons technologiques comme améliorer

leur conservation, réduire les phénomènes d'oxydation ou renforcer le goût. Ils peuvent également l'aspect du produit par la couleur via des colorants. On emploie souvent pour définir ces autres ingrédients le terme d'excipient. D'autres substances innovantes déjà utilisées en alimentation humaine peuvent être retrouvées comme la propolis, la coquille d'huitre ou le pollen.

Les excipients les plus couramment rencontrés dans les compléments alimentaires probiotiques, sous forme de gélules ou de sachets, sont les antioxydants, les lubrifiants, les arômes et les agents de charge. Seuls ces excipients seront développés brièvement, en se ciblant sur ceux qui pourraient être intégrée dans la formule en développement.

#### *a. Antioxydant*

Pour la fabrication de gélules, l'utilisation d'un ingrédient antioxydant peut être nécessaire. En effet, au cours du temps, la poudre de probiotique s'oxyde et passe de la couleur beige à marron. L'ajout d'acide ascorbique à hauteur de 0.4% dans la formule est alors nécessaire. A noter que cette quantité d'acide ascorbique est insuffisante pour apporter des revendications santé sur le packaging du complément alimentaire.

#### *b. Lubrifiant*

Toujours pour la fabrication de gélules, le stéarate de magnésium est parfois nécessaire pour permettre au mélange d'avoir une capacité d'écoulement plus élevée. L'écoulement est un facteur important pour le remplissage des gélules lors de l'industrialisation. La quantité de magnésium stéarate utilisé se situe entre 0% et 3%. Elle est ajustée lors des tests niveau paillasse et confirmée lors des tests sur les machines industrielles.

D'autres ingrédients tels que les gommes (gomme xanthane, gomme arabique) permettent d'augmenter l'écoulement des poudres. Par exemple, le Fibregum® est une fibre d'acacia considérée comme prébiotique dont les capacités techniques sont intéressantes, surtout lorsque la formule contient des levures enrichies en minéraux dont l'écoulement est médiocre.

### *c. Arômes*

Dans les formules en sachets, il est parfois nécessaire d'ajouter des arômes afin d'améliorer l'acceptabilité et l'observance des utilisateurs. Ces matières doivent également être compatibles avec les probiotiques utilisés. Attention, leur pourcentage d'utilisation peut influencer la survie des bactéries probiotiques avec lesquelles il est en contact.

### *d. Agent de charge*

Un agent de charge permet d'augmenter le volume d'un mélange sans impacter sa composition initiale. Un agent de charge permet d'apporter la quantité de poudre nécessaire pour remplir l'espace vide laissé par les différents actifs de la formule. Le choix de l'agent de charge de la formule dépend principalement de la forme galénique du complément alimentaire.

Dans le cas des gélules et des sachets, les agents de charge les plus communs sont :

- La maltodextrine
- L'amidon de pomme de terre

Ce sont des poudres blanches qui peuvent être choisies selon leur densité : l'amidon de pomme de terre a une densité plus élevée que la maltodextrine. Cela permet de mettre plus de poudre dans un même volume.

A savoir que la maltodextrine est également utilisée pour standardiser les poudres probiotiques. La standardisation consiste à diluer la poudre de probiotique en fin de fabrication (fermentation/lyophilisation) pour obtenir une population bactérienne identique à chaque lot de fabrication. Pour cette utilisation, la maltodextrine est sur-séchée afin de diminuer son Aw (Water Activity) et permettre une survie des probiotiques dans les meilleures conditions.

Lorsque la maltodextrine est utilisée pour la fabrication des compléments alimentaires en tant qu'agent de charge, il est également conseillé d'utiliser une version sur-séchée, pour la même raison citée ci-dessus.

Lorsque les ingrédients sont définis, actifs et excipients, il est nécessaire de définir le marché cible : consommateurs et réseaux de distribution.

### C. Application : développement d'un complément alimentaire probiotique anti-âge destiné au marché français

Les produits anti-âges, ou pour peaux matures, sont intéressants car ils conviennent aux femmes et aux hommes, même s'ils sont aujourd'hui une minorité, à partir de 25 ans. En effet, le discours des marques cosmétiques s'accorde sur le fait que les produits anti-âges doivent être commencés le plus tôt possible pour pallier aux premiers effets de l'âge. De plus, ce sont des personnes actives, qui ont un budget pour ce type de produit.

#### 1. Cible et marché

Les cibles de ce complément alimentaire sont principalement les femmes, à partir de 25 ans, sensibles aux conseils prodigués en points de vente. Les lieux de distributions idéaux sont donc les pharmacies et les parapharmacies où les consommateurs sont enclins à écouter des conseils de professionnels. Internet peut également être un moyen de distribution intéressant, où les réseaux sociaux et influenceurs font partie intégrante des stratégies marketing de vente.

#### 2. Choix de la forme galénique

La forme galénique de ce complément alimentaire est la gélule. En effet, les gélules sont faciles à avaler et à transporter. La flexibilité de conditionnement secondaire existant pour cette forme galénique permet d'élaborer un marketing attrayant correspondant au domaine de la beauté. En France, elles sont disponibles transparentes ou colorées, en matière végétale (hypromellose) ou animale (gélatine). Le dioxyde de titane n'étant plus autorisé dans la composition des gélules de compléments alimentaires, celles-ci ont toujours une certaine transparence. La couleur des gélules peut provenir d'une source naturelle et alimentaire :

- Violet : coloré avec de la carotte
- Rouge : coloré avec du radis

- Bleu : coloré avec de la spiruline
- Jaune : coloré avec du piment.

Ce complément alimentaire en développement sera conditionné en gélules végétales violettes. En effet, les gélules violettes sont les plus opaques visuellement, le consommateur ne sera pas perturbé par la couleur des ingrédients contenus dans les gélules.

### 3. Choix de la formule

La formule contiendra des probiotiques étudiés dans la revue de littérature effectuée. En effet, comme des allégations de beauté ont été trouvées, il est intéressant de les exploiter. De plus, l'utilisation d'une vitamine ou d'un minéral, ici la vitamine C pour ses allégations de santé, est nécessaire pour consolider le texte et la description lié au produit en développement.

#### a. Les probiotiques

Pour une formule anti-âge, la revue de littérature a mis en avant 3 souches probiotiques :

- *Lactobacillus plantarum* HY7714
- *Bifidobacterium breve* YIT12272
- *Lactobacillus rhamnosus* GG

Comme décrit dans la discussion de la revue de littérature, les souches *Lactobacillus plantarum* HY7714 et *Lactobacillus rhamnosus* GG peuvent porter des allégations de beauté, elles sont donc à privilégier.

Afin de respecter la concentration utilisée lors de ces études et avoir les allégations de beauté, il est nécessaire de choisir une souche principale et de la mélanger avec une quantité moindre d'une autre souche. Cela permet de ne pas être « monosouche » : la formule est plus difficilement copiable par des concurrents et un produit pluri-souche est bénéfique pour la biodiversité du microbiote. De plus, les doses requises pour les deux souches sont trop élevées pour être intégrées dans une seule gélule. Cette stratégie permet donc de limiter la quantité

de poudre quotidienne à ingérer afin de minimiser les coûts et le nombre de gélules à consommer quotidiennement par les utilisateurs.

Les souches et quantités retenues pour le complément alimentaire en développement sont les suivantes :

- *Lactobacillus plantarum* HY7714, 10 milliards de CFU en fin de vie
- *Lactobacillus rhamnosus* GG, 1 milliard de CFU en fin de vie.

La souche HY7714 est ici utilisée dans la concentration de l'article scientifique de Lee *et al.* publié en 2015<sup>66</sup>. Les résultats satisfaisant de l'étude clinique pourront être réutilisés pour justifier une action sur les rides et l'élasticité de la peau, en conseillant aux consommateurs d'utiliser le complément alimentaire en développement pendant 12 semaines (temps de l'étude). Pour rappel, l'allégation de beauté de cette bactérie est « *Lactobacillus plantarum* contribue à maintenir l'apparence de la peau (éclat, rides et élasticité) ». Elle permet donc d'introduire deux mots très forts pour le consommateur, « rides » et « élasticité ».

Le *Lactobacillus rhamnosus* GG est tout de même utilisé car son activité, prouvée une forte dose de 14 milliards de CFU par jour, permet de penser que cette souche pourrait toujours avoir un effet sur la peau malgré une quantité moindre.

Pour renforcer les allégations sur ce produit en développement, il est intéressant d'ajouter un actif dont les allégations de santé supporteront un effet bénéfique à la peau.

#### *b. Autre actif : la vitamine C*

Afin d'avoir des revendications santé sur le packaging de ce complément alimentaire, de la vitamine C à hauteur de 50% des ARJ sera ajouté. Les revendications utilisées seront :

- La vitamine C contribue à la formation normale du collagène, nécessaire au fonctionnement normal de la peau.
- La vitamine C contribue à la protection des cellules contre les radicaux libres (effet antioxydant).

La vitamine C est un ingrédient actif que les consommateurs connaissent : dans les compléments alimentaires et les produits cosmétiques pour son effet antioxydant.

### *c. Les autres ingrédients non actifs*

Comme décrit précédemment, il est nécessaire d'ajouter un lubrifiant et un agent de charge dans la formule. Ces actifs seront respectivement le stéarate de magnésium et la maltodextrine (sur-séchée).

### *d. Les compatibilités*

Les tests de compatibilité sont dépendants de la souche probiotique utilisée, mais aussi de l'ingrédient annexe testé. En effet, un ingrédient annexe provenant d'un fournisseur pourrait donner des résultats différents s'il était fourni par un fournisseur différent. Il est donc primordial de prendre en compte cette information lors de l'approvisionnement des ingrédients à tester car il est ensuite difficile de changer de fournisseur. De plus, il est nécessaire de faire les vérifications documentaires au préalable afin de ne pas réaliser ce type de test inutilement.

Lorsque la formule d'un complément alimentaire contient plusieurs souches probiotiques, il est nécessaire de réaliser ces tests de façon séparée pour chaque souche afin de déterminer si une souche est être plus sensible qu'une autre. Usuellement, deux types de tests de compatibilité sont réalisés simultanément :

- La compatibilité liquide
- La compatibilité des poudres (stabilité à court terme)

#### *i. Compatibilité liquide*

La compatibilité liquide reflète le fait qu'une bactérie lactique probiotique gardera sa capacité d'acidifier un milieu en présence d'un ingrédient X. En effet, lorsque les lactobacilles se développent, ils excrètent de l'acide lactique dans leur milieu environnant. Cette cinétique d'acidification est comparée à la cinétique de la bactérie lactique sans l'ingrédient X en question, le contrôle. Si les courbes d'acidifications sont comparables, les bactéries lactiques se sont développées et l'ingrédient X n'inhibe pas leur développement.

Au contraire, si la cinétique d'acidification du mélange probiotique / ingrédient X n'est pas comparable aux probiotiques seuls, cela signifie que l'ingrédient inhibe le développement de

ceux-ci. Dans ce cas, l'ingrédient ne peut être utilisé combiné avec la souche probiotique testée.

Chaque ingrédient utilisé dans une formule de complément alimentaire contenant des probiotiques doit être compatible avec ces derniers. En effet, si un ingrédient a un effet bactéricide, alors la garantie du compte CFU à date de fabrication est compromise.

## ii. Compatibilité des poudres

La compatibilité des poudres permet d'étudier la survie d'une souche probiotique au contact d'un ingrédient annexe, via le dénombrement des CFU. Elle se réalise de la façon suivante :

- Réalisation du mélange de poudre cible (probiotiques + ingrédient annexe + excipients de la formule) et du mélange de contrôle (probiotiques + excipients de la formule). La quantité de CFU intégrés dans la formule est connue.
- Numération de chacune des poudres à :
  - o T0, et donne le nombre de CFU/g à T0
  - o T7 jours, et donne le nombre de CFU/g à T7
- Le delta  $\Delta$  est calculé pour T0 ainsi que pour T7

$$\Delta = \frac{\left(\text{nombre de } \frac{\text{CFU}}{\text{g}} \text{ sans ingrédient annexe}\right) - \left(\text{nombre de } \frac{\text{CFU}}{\text{g}} \text{ avec l'ingrédient annexe}\right)}{\left(\text{nombre de } \frac{\text{CFU}}{\text{g}} \text{ sans ingrédient annexe}\right)}$$

Si  $\Delta < 15\%$  : l'ingrédient annexe est compatible avec les souches probiotiques testées

Si  $15\% < \Delta < 25\%$  : une étape de reconduite est nécessaire

Si  $\Delta > 25\%$  : le mélange est incompatible. Cependant, il est possible de mener une étape de reconduite afin de vérifier le résultat obtenu, pouvant être dû à une erreur de manipulation.

Les résultats à T0 permettent d'obtenir les résultats de la compatibilité des poudres. Les résultats obtenus au bout de 7 jours de contact (T7 jours) permettent de confirmer les tendances observées à T0. Lorsque tous les ingrédients de la formule sont déclarés compatibles, le développement du produit peut continuer. Cependant, ce test n'exempte pas le besoin de réaliser des études de stabilité dans le temps sur la formule développée.

#### e. Formule théorique

D'après les données décrites précédemment, le tableau de la formule théorique par gélule est représenté par la Figure 9. Les 425 mg de poudre par gélule sont calculés sur le fait que les gélules utilisées sont de taille #0 et que l'agent de charge est la maltodextrine. En effet, les gélules de taille #0 sont les gélules les plus grosses acceptables sur le marché européen. Cela permet d'avoir suffisamment de place pour les actifs et permet de remplir un pilulier 50mL de façon optimale. Si le pilulier n'était pas rempli, le consommateur pourrait se sentir floué et risquerait de ne pas acheter de nouveau le produit.

La quantité, en milligrammes, de probiotiques par gélules dépend de :

- la quantité de CFU par gramme de matière première pour chaque souche :  $400 \times 10^9$  CFU/g pour *Lactobacillus plantarum* HY7714 et  $250 \times 10^9$  CFU/g pour *Lactobacillus rhamnosus* GG<sup>B</sup>.
- la durabilité indiquée du complément alimentaire : 24 mois
- la température à laquelle il est conseillé de le stocker : entre 20°C et 25°C
- la stabilité des probiotiques dans le temps, selon des données en temps réel : environ 20% de survie à 24 mois, 25°C
- la forme galénique et les étapes de fabrication du complément alimentaire : mélange et mise en gélule : considération 40% de perte pour la première fabrication afin de sécuriser le compte CFU à libération du lot.

Ensuite, les autres ingrédients hors probiotiques sont ajoutés, comme la Vitamine C à une quantités pour atteindre 50% des AJR. La maltodextrine, sur-séchée, permet de compléter l'espace restant.

---

<sup>B</sup> Concentrations standard propres au fournisseur.

Formule théorique					
	Quantité théorique par/gélule	425 mg			
	CFU total désiré en fin de vie	11 x 10 <sup>9</sup> CFU			
	Durée de vie : 24 mois / 25°C				
	CFU garanti à libération	55 x 10 <sup>9</sup> CFU			
	Perte à la fabrication	40%			
	Objectif de CFU	91,67 x 10 <sup>9</sup> CFU			
	<b>Ingrédient</b>	<b>Souche</b>	<b>%</b>	<b>Concentration CFUx10<sup>9</sup>/g</b>	<b>Quantité (mg)</b>
PROBIOTIQUES	<i>Lactobacillus plantarum</i>	HY7714	91,00%	400	208,54
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	R0343 GG	9,00%	250	33,00
	Total probiotique		100,00%		
	Quantité de probiotique		56,83%		241,54
AUTRES INGREDIENTS	Acide ascorbique		10,20%		43,35
	Stéarate de magnésium		1,00%		4,25
					0,00
	Maltodextrine surséchée		31,97%		135,86
					425,00
	Quantité susceptible de changer suite aux tests d'écoulement et de densité				
	Concentration susceptible de changer en fonction du lots de matière première utilisée				

Figure 9 - Formule théorique d'une formule probiotique pour peaux matures

Suite à l'élaboration et à la validation de cette formule théorique, des tests paillasse de densité et d'écoulement doivent être réalisés.

Le test d'écoulement indique la vitesse d'écoulement du mélange (nombre de seconde pour l'écoulement de 100 grammes). Cette donnée permet de déterminer si l'écoulement de la poudre sera acceptable lors de la fabrication industrielle du produit. Si le résultat est mauvais, la poudre risque de se bloquer lors des différentes phases d'écoulement, cela pourrait mettre en péril la production.

Le test de densité est nécessaire pour déterminer le taux de remplissage de la gélule. L'objectif est d'obtenir un remplissage entre 85% et 90%. Pour gélule de taille #0 dont le volume est de 0,69ml, le poudre doit occuper un volume entre 0,58 et 0,61ml. Le mélange de la formule théorique doit donc avoir une densité tassée (à 500 tassements) entre 0,69 et 0,73. Si ce n'est pas le cas, la quantité de maltodextrine doit être ajustée.

Lorsque les paramètres d'écoulement et de densité sont acceptables, des tests réels sur machine sont également nécessaires avant de réaliser la production industrielle.

Dès que la forme galénique et la formule sont définies, il est nécessaire de choisir le conditionnement adéquat pour la conservation du produit ainsi que sa promotion auprès des consommateurs.

#### 4. Choix du conditionnement

Le conditionnement protège le complément alimentaire, il est le garant de sa bonne conservation ainsi que le premier support d'information aux consommateurs.

Le conditionnement primaire est le contenant immédiat du complément alimentaire. Dans le cas de gélules, il peut se présenter sous forme de pilulier, blister ou sachet. Les caractéristiques de chaque matière doivent être prise en compte pour maximiser la conservation des probiotiques (tableau 17).

Le conditionnement secondaire, dans le cadre d'un complément alimentaire en gélule, est un étui en carton. Il contient le conditionnement primaire et une notice d'utilisation, si cette dernière est requise. Cet emballage protège son contenu de la lumière lorsque c'est nécessaire et apporte des informations indispensables au consommateur.

Dans le cadre du développement du complément alimentaire pour peaux sénescences, sujet de cette thèse, le conditionnement choisit est un pilulier en verre transparent, emballé dans un étui carton. Le pilulier en verre correspond bien au marché de la beauté : respect environnemental, visuel attrayant ; ainsi qu'à la conservation des probiotiques.

Dès lors que le conditionnement est sélectionné, la rédaction du texte réglementaire pour l'emballage peut être travaillée sur les surfaces décorables adéquates.

Tableau 17 - Caractéristiques des conditionnements primaires de gélules, liste non exhaustive

Conditionnement	Matière	Caractéristiques
Pilulier	HDPE (Polyéthylène de haute densité)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût faible</li> <li>- Coloré ou blanc, non transparent</li> <li>- Potentielle perméabilité à l'humidité et à l'oxygène</li> <li>- Incassable</li> <li>- Léger</li> <li>- Recyclable</li> </ul>
	PET (Polytéréphtalate d'éthylène)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût faible</li> <li>- Transparent</li> <li>- Potentielle perméabilité à l'humidité et à l'oxygène</li> <li>- Incassable</li> <li>- Léger</li> <li>- Recyclable</li> </ul>
	Verre	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût moyen</li> <li>- Transparent</li> <li>- Imperméable à l'humidité et à l'oxygène</li> <li>- Cassable</li> <li>- Lourd</li> <li>- Recyclable, respectueux de l'environnement</li> </ul>
Blister	Alu – Alu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût élevé</li> <li>- Opaque</li> <li>- Imperméable à l'humidité et à l'oxygène</li> <li>- Dose individuelle</li> <li>- Incassable</li> <li>- Recyclable</li> </ul>
	PVC (Polychlorure de vinyle) – Alu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût élevé</li> <li>- Opaque</li> <li>- Potentielle perméabilité à l'humidité et à l'oxygène</li> <li>- Dose individuelle</li> <li>- Incassable</li> <li>- Non recyclable</li> </ul>
Sachet	Alliage PVC - Alu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût faible</li> <li>- Opaque</li> <li>- Imperméable à l'humidité et à l'oxygène</li> <li>- Incassable</li> <li>- Non recyclable</li> </ul>

## 5. L'étiquetage

### a. Les règles d'étiquetage

SYNADIET (Syndicat national des compléments alimentaires) met à disposition des professionnels et des particuliers, les règles d'étiquetage des compléments alimentaire en France (Figure 10).

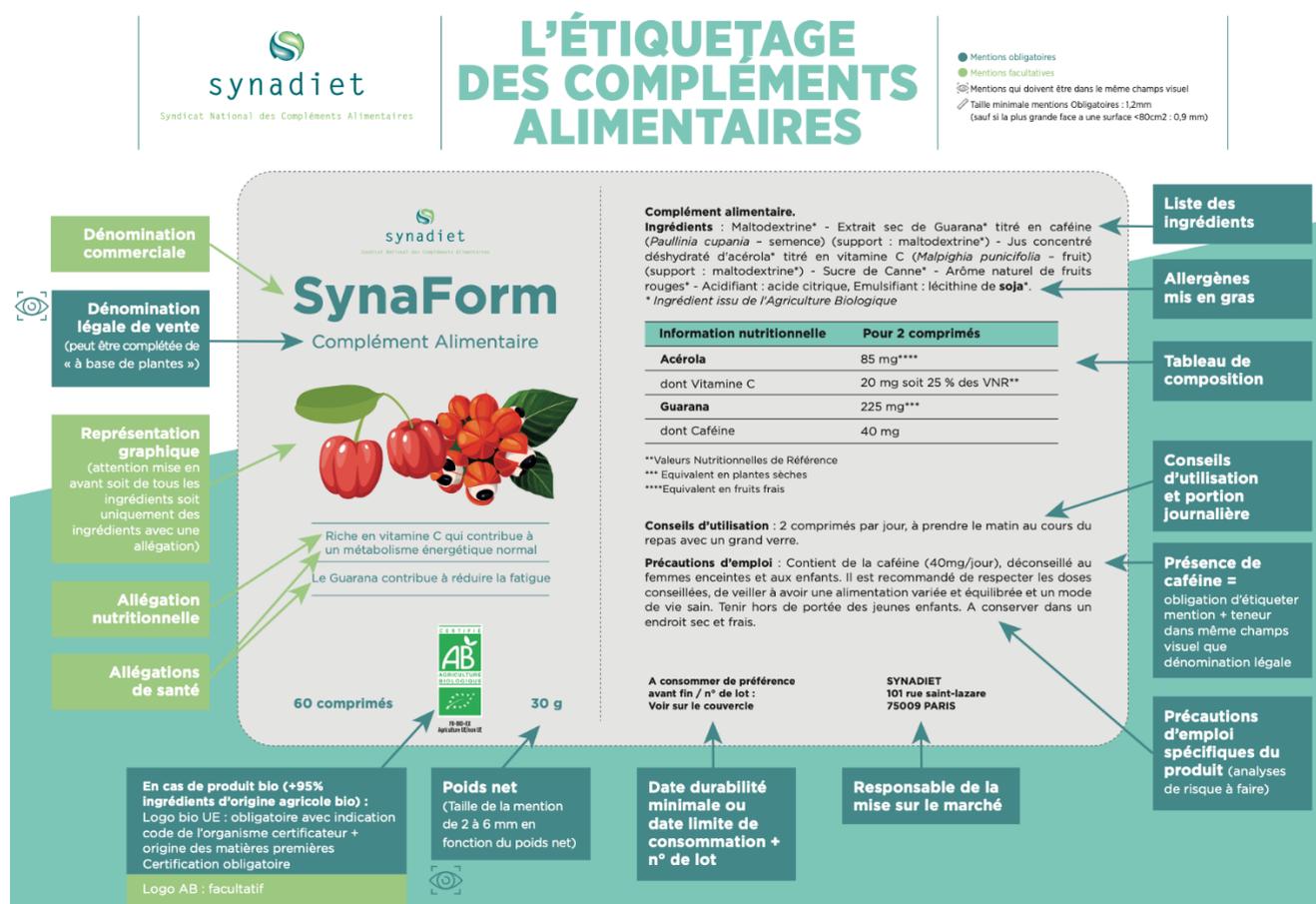


Figure 10 - Étiquetage des compléments alimentaires selon Synadiet<sup>68</sup>.

Les recommandations de Synadiet sont basées sur les réglementations suivantes :

- RÈGLEMENT (UE) N° 1169/2011 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n° 1924/2006 et (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la

Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n° 608/2004 de la Commission (articles 9 et 10)

- Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires (articles 9, 10 et 12)
- RÈGLEMENT (CE) N° 1924/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires

Le site internet du gouvernement français met également à dispositions les informations ci-dessus<sup>69</sup>.

*b. Application de l'étiquetage au produit développé*

Conditionné dans un étui carton, le pilulier en verre ne sera pas accessible de façon directe au consommateur. Son étiquetage ne devra pas comporter toutes les mentions obligatoires. Cependant, les informations principales telles que le nom du produit et de la marque ainsi que sa dénomination légale de vente peuvent s'avérer utile au consommateur.



Figure 11 - Étiquetage du pilulier du complément alimentaire en développement

L'étui carton, ou conditionnement secondaire, doit comporter toutes les mentions obligatoires :

- Dénomination légale de vente
- Poids net
- Liste des ingrédients

- Allergènes en gras
- Responsable de la mise sur le marché
- Date de durabilité minimale ou date de limite de consommation, numéro de lot
- Tableau de composition
- Précautions d'emploi spécifiques du produit
- Conseils d'utilisation et portion journalière.

Il présente également des mentions facultatives :

- Dénomination commerciale
- Allégation de santé
- Allégation beauté : porte sur *Lactobacillus plantarum* HY7714 pourra être justifié grâce à l'article scientifique de Lee *et al.* publié en 2015<sup>66</sup> en cas de contrôle des autorités.

Le texte de l'emballage du complément alimentaire en développement est représenté sur la Figure 12. Il est adaptable pour les marques cosmétiques qui souhaiteraient commercialiser ce complément alimentaire. L'avantage de fournir la formule ainsi que le texte adhérent est d'apporter le nécessaire aux marques cosmétiques qui n'ont pas l'expérience réglementaire dans les compléments alimentaires.

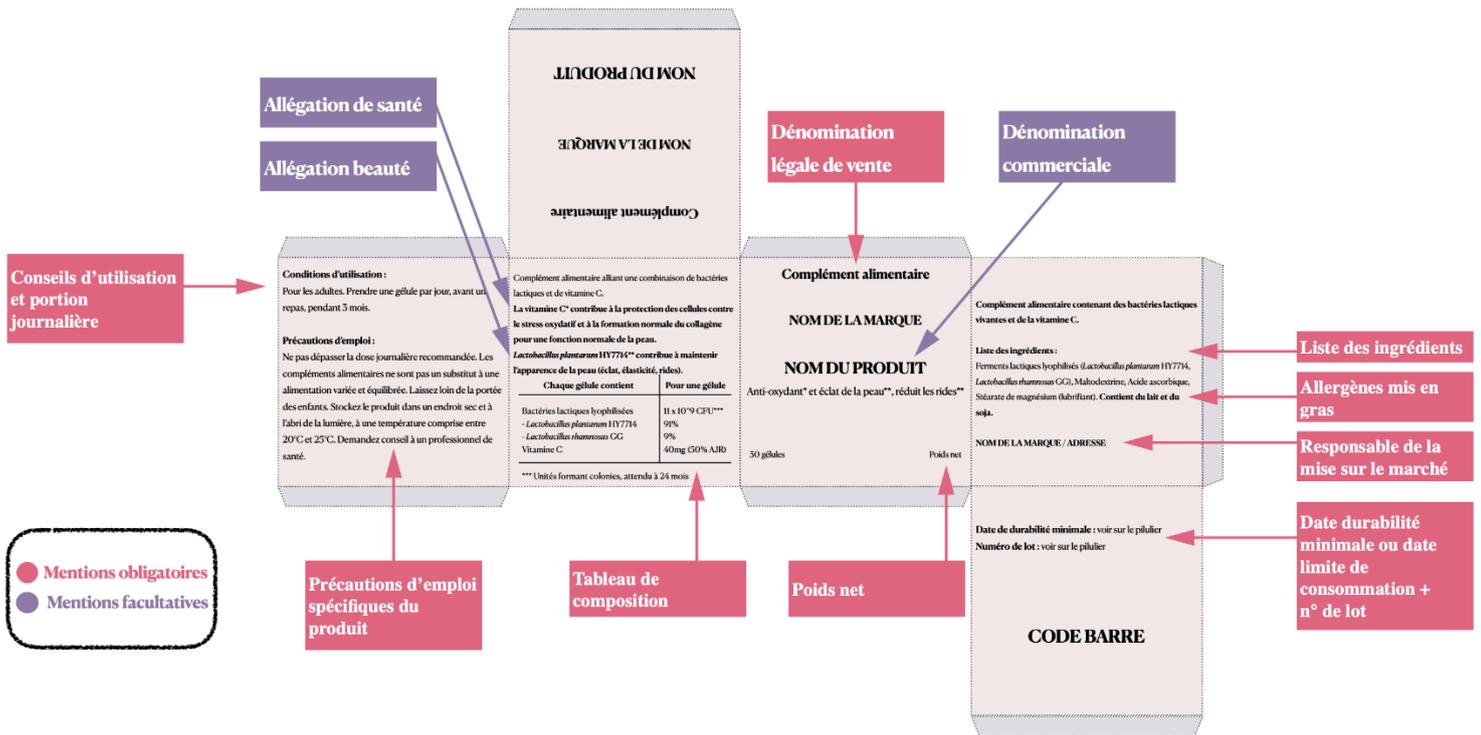


Figure 12 - Étui du complément alimentaire en développement

## CONCLUSION

Les probiotiques, utilisés par voie orale dans des compléments alimentaires, pourraient-ils améliorer certaines affections et désagréments cutanés ? La « beauté par l'intérieur » a-t-elle un sens et les probiotiques y ont-ils leur place ? Ces questions ont été les lignes directrices de la rédaction de cette thèse.

Suite à la synthèse de généralités sur les compléments alimentaires et les probiotiques, l'étude bibliographique a montré que certaines souches probiotiques avaient des effets positifs sur la peau, au sujet de préoccupations dermatologiques telles que la sécheresse, la sensibilité, le vieillissement cutané, la dermatite atopique ou l'acné. Grâce à cette revue, deux articles scientifiques ont été sélectionnés pour porter et justifier des allégations de beauté, allégations qui ne sont pas soumises aux mêmes règles que les allégations de santé. Cependant, peu sont les études applicables pour la fabrication et la mise sur le marché de compléments alimentaires : sur 13 études sélectionnées et décrites, seules 2 sont réellement exploitables. Les problématiques décelées sont : des doses journalières trop élevées ou indéterminées, une durée d'étude non définie, des résultats non significatifs ou l'usage de bactéries mortes. De plus, aucune allégation santé n'est autorisée pour les probiotiques : cela élimine la possibilité de justifier une allégation beauté si l'article fait référence d'une maladie, tel que l'acné ou la dermatite atopique.

L'alimentation fait partie intégrante des facteurs influençant le bien-être, la santé et également l'apparence de la peau. D'un point de vue cosmétique, des compléments alimentaires, destinés à la beauté de la peau sont actuellement en vente sur le territoire français. Dans certains de ces produits, les probiotiques y sont intégrés.

La partie III de cette thèse, qui concerne la mise au point d'un complément alimentaire pour peaux matures, aboutit à un produit théorique qui ne pourrait être développé que si les souches de bactéries lactiques utilisées sont sourçables. L'aboutissement de cette partie serait qu'une marque de cosmétique commercialise ce produit. Cependant, celui-ci pourrait également être vendu par des marques de compléments alimentaires qui étendraient leurs gammes sur le bien-être de la peau.

Aujourd'hui, le marché des compléments alimentaires probiotiques est vaste et laisse la place au développement de produits pouvant avoir de nombreuses revendications.

## Bibliographie

- <sup>1</sup> Julian Marchesi and Jacques Ravel. The Vocabulary of Microbiome Research: A Proposal. *Microbiome* 3. 2015.
- <sup>2</sup> Bridgette Wilson and Kevin Whelan. Prebiotic Inulin-Type Fructans and Galacto-Oligosaccharides: Definition, Specificity, Function, and Application in Gastrointestinal Disorders. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 32, no. S1: 64–68.
- <sup>3</sup> David Mack. Probiotics. *Canadian Family Physician*. 2005;51(11):1455–7.
- <sup>4</sup> Kingsley Anukam and Gregor Reid. Probiotics: 100 Years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's Observation. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*, 2007.
- <sup>5</sup> Daniel Lilly and Rosalie Stillwell. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*. 1965; 147, no. 3659: 747–48.
- <sup>6</sup> Maya Pineiro and Jorgen Schlundt. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes. Rapport de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et de l'OMS de 2001.
- <sup>7</sup> Jean-Christophe Boclé. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. Rapport ANSES, 2005.
- <sup>8</sup> Arthur Ouwehand. A Review of Dose-Responses of Probiotics in Human Studies. *Beneficial Microbes*. 2017; 8, no 2:143-151.
- <sup>9</sup> Michele Pier Luca Guarino *et al.* Mechanisms of Action of Prebiotics and Their Effects on Gastro-Intestinal Disorders in Adults. *Nutrients*. 2020; 12, no. 4: 1037.
- <sup>10</sup> 5 essentials to understanding Lactobacillus taxonomy changes. Rapport IPA, 2020.
- <sup>11</sup> Maija Saxelin *et al.* Lactobacilli and Bacteremia in Southern Finland, 1989–1992. *Clinical Infectious Diseases*. 1996; 22, no. 3 : 564–66.
- <sup>12</sup> A. S. Naidu *et al.* Probiotic Spectra of Lactic Acid Bacteria (LAB). *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 1999; 39, no. 1: 13–126.
- <sup>13</sup> Kostas Koutsoumanis *et al.* Update of the List of QPS-Recommended Biological Agents Intentionally Added to Food or Feed as Notified to EFSA 11: Suitability of Taxonomic Units Notified to EFSA until September 2019. *EFSA Journal*. 2020; 18, no. 2 : e05965.
- <sup>14</sup> <https://www.rosellinstitutelallemand.com/fr/?done> Consulté le 26 juin 2020
- <sup>15</sup> [https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Bifidobacterium\\_longum](https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Bifidobacterium_longum) Consulté le 26 juin 2020
- <sup>16</sup> [https://www.ac-strasbourg.fr/fileadmin/pedagogie/biotechnologies/Enseignement\\_technologique/Ressources\\_pe](https://www.ac-strasbourg.fr/fileadmin/pedagogie/biotechnologies/Enseignement_technologique/Ressources_pe)

dagogiques/Concours\_general\_STL/CGbio\_ecrit\_2010\_Les\_probiotiques.pdf Consulté le 26 juin 2020.

<sup>17</sup> “Règlement (CE) n ° 1924/2006 du parlement européen et du conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires,” *LEGICOM* 38, no. 2 (2007): 93.

<sup>18</sup>

[http://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/synadiet\\_argumentaire\\_allegations\\_beaute-juillet13.pdf](http://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/synadiet_argumentaire_allegations_beaute-juillet13.pdf)

Consulté le 9 août 2020

<sup>19</sup> DIRECTIVE 2002/46/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires.

<sup>20</sup> “Décret N°2006-352 Du 20 Mars 2006 Relatif Aux Compléments Alimentaires.,” 2006-352 § (2006).

<sup>21</sup> <https://www.marketwatch.com/press-release/global-dietary-supplements-market-business-analysis-scope-size-share-growth-trends-demand-overview-forecast-2024-2019-08-29> Consulté le 11 janvier 2020.

<sup>22</sup> <https://www.variantmarketresearch.com/report-categories/food-beverages/nutraceuticals-market> Consulté le 11 janvier 2020.

<sup>23</sup> <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/dietary-supplement-market> Consulté le 11 janvier 2020.

<sup>24</sup> <https://www.bretagnecommerceinternational.com/donnee/panorama-du-marche-des-complements-alimentaires-dans-le-monde/> Consulté le 22 avril 2020

<sup>25</sup> Synadiet – « Chiffres clés 2018 » - Rapport 2019

<sup>26</sup> Expansion Consulteam – Comprendre le marché des probiotiques – Rapport 2019

<sup>27</sup> <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/probiotics-market-100083> Consulté le 22 avril 2020.

<sup>28</sup> IPA – Global Probiotics Market Insights – Rapport 2019

<sup>29</sup> <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/> Consulté le 26 juin 2020

<sup>30</sup> <https://www.marketwatch.com/press-release/cosmetics-market-2019-insights-and-forecast-research-report-2024---mre-analysis-2019-09-20> Consulté le 11 janvier 2020

<sup>31</sup> <https://www.goldsteinresearch.com/report/global-beauty-supplements-market-outlook-2024-global-opportunity-and-demand-analysis-market-forecast-2016-2024> Consulté le 11 janvier 2020.

<sup>32</sup> Pharmanager development - Telestat – Rapport 2019

<sup>33</sup> <https://www.marieclaire.fr/complement-alimentaire-beaute-peau,1244425.asp> Consulté le 11 janvier 2020

<sup>34</sup> <https://www.grazia.fr/beaute/forme-minceur/zoom-sur-les-complements-alimentaires-anti-age-823384#dossier-839478> Consulté le 11 janvier 2020.

- <sup>35</sup> [https://www.lexpress.fr/styles/beaute/nutri-cosmetique-nourrir-sa-beaute-avec-des-gelules\\_1974603.html](https://www.lexpress.fr/styles/beaute/nutri-cosmetique-nourrir-sa-beaute-avec-des-gelules_1974603.html) Consulté le 11 janvier 2020.
- <sup>36</sup> <https://www.mariefrance.fr/beaute/peau-ongles-cheveux-complement-alimentaire-se-refaire-beaute-450350.html> Consulté le 11 janvier 2020.
- <sup>37</sup> <https://www.vanityfair.fr/savoir-vivre/beaute/diaporama/les-meilleurs-complements-alimentaires-de-la-rentree/58645> Consulté le 11 janvier 2020
- <sup>38</sup> <https://www.journaldesfemmes.fr/beaute/magazine/2535704-complements-alimentaires/> Consulté le 11 janvier 2020
- <sup>39</sup> [https://www.easyparapharmacie.com/solgar-peau-ongles-et-cheveux-120-comprimes.html?gclid=CjwKCAiAi4fwBRBxEiwAEO8\\_HssXiAIBS2FFjh9rMiuqOwB9i6SDRjJczldvkHQ3tzo9MjkGiDKpqRoCOAAQAvD\\_BwE](https://www.easyparapharmacie.com/solgar-peau-ongles-et-cheveux-120-comprimes.html?gclid=CjwKCAiAi4fwBRBxEiwAEO8_HssXiAIBS2FFjh9rMiuqOwB9i6SDRjJczldvkHQ3tzo9MjkGiDKpqRoCOAAQAvD_BwE) Consulté le 12 janvier 2020
- <sup>40</sup> <https://www.biocyte.com/fr/peau/272-collagen-the-matcha-anti-age-3760289220670.html> Consulté le 12 janvier 2020
- <sup>41</sup> <https://www.biocyte.com/fr/peau/265-eclat-extreme-shot-boite-de-28-3760289220168.html> Consulté le 12 janvier 2020
- <sup>42</sup> [https://www.dieti-natura.com/anti-age-plus.html?esl-k=Google%7Cnu%7Cc288951415659%7Cm%7Ck490302015808%7Cp%7Ct%7Cdc%7Ca59351324638%7Cg1518838712&gclid=CjwKCAjw1v\\_0BRAkEiwALFkj5sQSpHlxeaR6TtKDJuXtQ3bwzdwNlewaat7wz-fQ2VIPzVhsvziHhxoCWFQQAvD\\_BwE](https://www.dieti-natura.com/anti-age-plus.html?esl-k=Google%7Cnu%7Cc288951415659%7Cm%7Ck490302015808%7Cp%7Ct%7Cdc%7Ca59351324638%7Cg1518838712&gclid=CjwKCAjw1v_0BRAkEiwALFkj5sQSpHlxeaR6TtKDJuXtQ3bwzdwNlewaat7wz-fQ2VIPzVhsvziHhxoCWFQQAvD_BwE) Consulté le 12 janvier 2020
- <sup>43</sup> <https://dlabparis.com/collections/peau-sensible/products/absolu-de-sod> Consulté le 12 janvier 2020
- <sup>44</sup> [https://www.onatera.com/produit-complexe-peau-nette-30-comprimes-orfito,16538.html?LGWCODE=16538;105739;2445&gclid=CjwKCAiAi4fwBRBxEiwAEO8\\_Hp8GTTsJivE75YK0JPIfTVtweqWt9iZiUY8o67xS9wUpKN7meo9jNxoCjWYQAvD\\_BwE](https://www.onatera.com/produit-complexe-peau-nette-30-comprimes-orfito,16538.html?LGWCODE=16538;105739;2445&gclid=CjwKCAiAi4fwBRBxEiwAEO8_Hp8GTTsJivE75YK0JPIfTVtweqWt9iZiUY8o67xS9wUpKN7meo9jNxoCjWYQAvD_BwE) Consulté le 12 janvier 2020
- <sup>45</sup> Yu *et al.* 2020. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology* 182, 39–46.
- <sup>46</sup> <https://aime.co/fr/inside/25-french-glow.html> Consulté le 12 janvier 2020
- <sup>47</sup> <https://dlabparis.com/products/absolu-probiopure> Consulté le 12 janvier 2020
- <sup>48</sup> [https://www.pharmashopi.com/arkogelules-levure-de-biere-arkopharma-boite-de-150-gelules-xml-25121\\_25122\\_25134-2710.html](https://www.pharmashopi.com/arkogelules-levure-de-biere-arkopharma-boite-de-150-gelules-xml-25121_25122_25134-2710.html) Consulté le 12 janvier 2020
- <sup>50</sup> <https://www.advancednutritionprogramme.com/skin-youth-biome> Consulté le 12 janvier 2020
- <sup>51</sup> <https://www.demain-natural-beauty.com/demain-matin-go-for-detox-8.html> Consulté le 9 mai 2020
- <sup>52</sup> [https://www.pharmashopi.com/arkogelules-levure-de-biere-bio-arkopharma-boite-de-45-gelules-xml-25121\\_25122\\_25134-236682.html](https://www.pharmashopi.com/arkogelules-levure-de-biere-bio-arkopharma-boite-de-45-gelules-xml-25121_25122_25134-236682.html) Consulté le 26 juin 2020
- <sup>53</sup> IQVIA – Consommations de produits cosmétiques via le réseau Pharmastat - Rapport 2020

<sup>54</sup> <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne.html> consulté le 30 janvier 2020.

<sup>55</sup> <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/dermatite-eczema-atopique.html> consulté le 30 janvier 2020.

<sup>56</sup> <https://www.biafine-lagamme.fr/visage/peau-sensible/comment-reconnaitre-une-peau-sensible> consulté le 30 janvier 2020

<sup>57</sup> Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2002 ; 123(7):801–10.

<sup>58</sup> <https://www.santemagazine.fr/sante/fiche-maladie/peau-seche-177297#content> consulté le 30 janvier 2020.

<sup>59</sup> Jung *et al.* Prospective, Randomized, Open-Label Trial Comparing the Safety, Efficacy, and Tolerability of an Acne Treatment Regimen with and without a Probiotic Supplement and Minocycline in Subjects with Mild to Moderate Acne. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2013; 17(2): 114-122

<sup>60</sup> Hibino *et al.* Effects of Dried Brewer's Yeast on Skin and QOL: A Single-Blind Placebo-Controlled Clinical Study of 8-Week Treatment. *Anti-Aging Medicine*. 2010; 7(4):18-25

<sup>61</sup> Fabbrocini *et al.* Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Beneficial Microbes*. 2016; 7(5): 625-630

<sup>62</sup> Prescott *et al.* Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon- $\gamma$  responses in very young children with atopic dermatitis: Immunological effects of probiotics. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005; 35(12): 1557-1564

<sup>63</sup> Chernyshov. Randomized, placebo-controlled trial on clinical and immunologic effects of probiotic containing *Lactobacillus rhamnosus* R0011 and *L. helveticus* R0052 in infants with atopic dermatitis. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2009 ; 21: 228-232

<sup>64</sup> Kim *et al.* Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2009; 21(2p2): e386-e393

<sup>65</sup> Guéniche *et al.* Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Beneficial Microbes*. 2014; 5(2): 137-145

<sup>66</sup> Lee *et al.* Clinical Evidence of Effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on Skin Aging: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2015 ; 25(12): 2160–2168

<sup>67</sup> Miyazawa *et al.* Effects of intake of *Lactobacillus rhamnosus* GG on intestinal environment and skin condition in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Probiotics and Prebiotics*. 2018; 13(1):11-18

<sup>68</sup>

[http://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/letiquetage\\_des\\_complements\\_alimentaires.pdf](http://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/letiquetage_des_complements_alimentaires.pdf) Consulté le 11 juillet 2020

<sup>69</sup> <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-quel-etiquetage> Consulté le 12 juillet 2020

## SERMENT DE GALLIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

---

## **ABSTRACT**

Probiotics are microorganisms whose benefits on human health are increasingly studied. One of the new interest of the scientific community is the link between probiotics, administered orally, and skin health.

Today, most skin problems are solved by applying cosmetics. However, food supplements can represent an innovative solution, which can act in synergy with these topical products. As a matter of fact, the use of food supplements with probiotics is being increasingly adopted, demonstrated by the booming growth of this market segment. Therefore, developing a new food supplement product containing probiotics, focused in providing skin health benefits, could be an innovative way of joining these two elements and leveraging this growing trend.

In this thesis, the first part reviews the history and regulations applied to probiotics in food supplements. The second part presents a bibliographic search in the scientific literature to determine the target population and the types of skin (acne-prone, atopic, sensitive, dry and mature) for which oral probiotics have demonstrated a beneficial effect. The third and final part describes the different stages in the development of a new probiotic food supplement intended for the French market.

---

## **TITLE**

PROBIOTICS FOR SKIN BEAUTY: DEVELOPMENT OF A DIETARY SUPPLEMENT FOR THE FRENCH MARKET.

---

## **RÉSUMÉ**

Les probiotiques sont des microorganismes dont les bénéfices sur la santé humaine sont de plus en plus étudiés. Un des nouveaux intérêts de la communauté scientifique est le lien entre les probiotiques, administrés par voie orale, et la santé de la peau.

Aujourd'hui, la résolution des problèmes de peaux passe majoritairement par l'application de produits cosmétiques. Cependant, les compléments alimentaires peuvent représenter une solution innovante, pouvant agir en synergie avec ces produits topiques. En effet, le marché des compléments alimentaires probiotique est en plein essor ; développer un tel produit pour la beauté de la peau, pourrait être original et correspondre aux attentes du marché.

Dans cette thèse, une première partie fait le point sur l'histoire et les réglementations appliquées aux probiotiques dans les compléments alimentaires. La seconde partie présente une recherche bibliographique dans la littérature scientifique pour déterminer la population cible et les types de peaux (acnéiques, atopiques, sensibles, sèches et matures) pour lesquels les probiotiques per os ont un effet bénéfique. La troisième et dernière partie décrit les différentes étapes du développement d'un nouveau complément alimentaire probiotique destiné au marché français.

---

## **TITRE**

LES PROBIOTIQUES POUR LA BEAUTÉ DE LA PEAU : DÉVELOPPEMENT D'UN COMPLÉMENT ALIMENTAIRE DESTINÉ AU MARCHÉ FRANÇAIS

---

## **MOTS-CLÉS**

Probiotiques, Compléments alimentaires, Peau, Beauté, Anti-âge