



NovaQ<sub>10</sub><sup>®</sup>

**CLINIQUE DERMATOLOGIQUE UNIVERSITAIRE**  
Certifiée selon la norme DIN EN ISO 9001:2000

Directrice médicale  
Prof. d'Univ. Dr L. Bruckner-Tuderman

*Prof. Dr méd. Dipl. Biol. Christoph M. Schempp*

## **Les solutés Aquanova en dermatologie et cosmétologie**

## Construction et fonctions de la peau

La peau est l'organe le plus important chez l'être humain. Elle couvre 1,5 à 2 m<sup>2</sup> de la surface du corps et représente environ 1/6 du poids corporel. La peau est constituée de trois niveaux fonctionnels :

- l'épiderme (revêtement cutané),
- le derme ou corium (la couche interne de la peau),
- l'hypoderme.

Intégrés dans ces couches, il y a les phanères : les ongles, les cheveux et les glandes. Les glandes sébacées et sudoripares font partie des glandes exocrines. Les glandes sébacées sont presque toujours couplées à des follicules pileux. Les glandes sudoripares libèrent directement leurs sécrétions sur la surface de la peau. La peau dispose de fonctions diversifiées telles que la régulation de température et l'effet isolant, la régulation de l'énergie, la sensibilité et la protection contre les éléments extérieurs de l'environnement immédiat telles que par exemple, les infections par des microorganismes, les polluants et toxiques, mais aussi une protection contre les rayons lumineux ou autres UV.

### L'épiderme, couche supérieure

L'épiderme en tant que couche la plus externe de la peau est la plus exposée u milieu extérieur et l'environnement immédiat.

Son épaisseur est en moyenne de 0,1 mm : seulement 0,02 mm au niveau du visage, 1 à 5 mm à la plante des pieds. A la surface de la peau, les canaux d'évacuation des glandes sudoripares (env. 100-200 par cm<sup>2</sup>) et des glandes sébacées (50-100 par cm<sup>2</sup>) permettent des sécrétions qui pourvoient à l'hydratation et la production de film gras qui vont constituer le film hydrolipidique surfaciel. L'intégrité de ce film hydrolipidique est essentielle à la santé et la qualité de la peau.

L'épiderme lui-même ne contient aucun vaisseau sanguin. L'approvisionnement en nutriment de l'épiderme se fait donc par les couches sous jacentes et leurs petits vaisseaux sanguins dans les papilles du derme. L'épiderme est constitué à 90% de kératinocytes, donc de cellules mortes, reliées les unes aux autres grâce aux desmosomes et aux hémidesmosomes, liens avec la lame basale.

On différencie de haut en bas, en tout cinq couches de l'épiderme: la couche basale (Stratum basale), la couche épineuse (Stratum spinosum), la couche granuleuse (Stratum granulosum), la couche claire (Stratum lucidum) et enfin, la couche cornée acellulaire (Stratum corneum).

### Couche basale (stratum basale)

Le Stratum basal est la couche la plus inférieure de l'épiderme, limitée par la membrane basale. Par division cellulaire, les cellules basales - cellules mères de la eau - permettent son renouvellement continu. Les cellules soeurs sont déplacées dans des couches plus éloignées par la division cellulaire vive. Là, elles subissent divers étapes de maturation et d'évolution. Dans la couche basale, il y a aussi les mélanocytes, les cellules pigmentaires plus ou moins abondantes.

### Couche épineuse (Stratum spinosum)

Le Stratum spinosum, la couche épineuse, vient ensuite sur la couche basale. C'est là qu'on voit pour la première fois ce qu'on appelle les kératinosomes, les vacuoles délimitées par une membrane (odland-bodies). Ils contiennent les précurseurs chimiques des lipides épidermiques sous forme des membranes doublement lipidiques rangées de façon lamellaire.

### Couche granuleuse (Stratum granulosum)

Dans la Stratum granulosum qui suit la couche épineuse, vient ensuite la kératinisation des kératinocytes. Elle reçoit le nom de couche granuleuse à cause de son apparence qui est due à la présence de granules de kératohyaline, un mélange de diverses petites unités de protéines. Outre la kératohyaline, un stade préliminaire de la kératine, les granules contiennent la filaggrine, qui est une substance collante de la structure cutanée.

### Couche claire (Stratum lucidum)

Le Stratum lucidum est ce qu'on appelle la couche claire, car elle est translucide. Les cellules sont très aplaties et très rapprochées. Les limites des cellules ne se reconnaissent plus très bien. On ne distingue plus le noyau.

### Couche cornée (Stratum corneum)

Le Stratum corneum est la toute dernière couche vers l'extérieur de l'épiderme. Entre les cellules cornées, on trouve les lipides épidermiques qui forment avec les protéines hydrophobes de la couche cornée, ce qu'on appelle le ciment lipidique. Celui-ci est formé dans le tiers inférieur de la couche cornée et constitue une barrière de perméabilité extrêmement résistante aux acides, aux sodes et aux produits chimiques. Si la peau est intacte, la barrière représente un obstacle pratiquement infranchissable à la pénétration de molécules. C'est pourquoi les poisons, les produits nocifs, mais aussi les nutriments et les biomolécules ne sont pratiquement pas absorbés par une peau intacte. Une exception est les glandes sébacées, les invaginations de l'épiderme qui se trouvent à proximité des vaisseaux sanguins du derme, ainsi que les zones de la peau qui sont entourées d'une peau particulièrement fine et sensible comme celle autour des yeux ou des orifices corporels.

## Différenciation, renouvellement de la peau et barrière épidermique

Dans la différenciation des kératinocytes, dans les rares couches cellulaires, les cellules basales cylindriques évoluent en cellules cornées sans noyau, plates, et changent de forme et de composition. Le cycle de croissance de l'épiderme dépend d'un rythme circadien et se fait normalement en 28 jours. Les cellules passent alors de la couche basale vers la zone barrière qui est une limite entre la peau supérieure vivante et la couche cornée et par laquelle les lipides épidermiques sont transférés vers l'extérieur. L'épiderme se renouvelle par une nouvelle production continue, une kératinisation et une desquamation. Ce processus est régulé de façon stricte et selon notre conception actuelle, il représente un cas particulier de l'apoptose, de la mort cellulaire programmée. Ce qui est particulier est que les cellules après dissolution de leurs noyaux cellulaires, c'est-à-dire après le début du processus d'apoptose, sont toujours très actives sur le plan biochimique et contribuent pendant leur mort, par la libération de certains enzymes, à la formation du ciment lipidique des kératinosomes. Après que les odland bodies aient diffusés dans les espaces extracellulaires, les lipides épidermiques s'y forment. Ce sont des membranes à double couche lipidique qui donnent de la stabilité à ce ciment de la cellule cornée. Elles représentent en même temps la barrière de perméabilisation décisive de la couche cornée. Sous les lipides de la couche cornée, il y a les céramides dans une proportion de 40%. Il y a aussi des acides gras (25 %) et de la cholestérine (25 %), ainsi que des sulfates de cholestérine. Pour la fonction de constitution de barrière et d'hydratation de ce mélange complexe de lipides, il y a tout d'abord les céramides. En ce qui concerne le mélange, il s'agit d'un groupe de divers sphingolipides, c'est-à-dire de composés d'alcools à forte concentration moléculaire, surtout de sphingosine avec divers acides gras par exemple l'acide linoléique. Les lipides épidermiques absorbent 10 à 30 % du volume total de la couche cornée. Cela représente une proportion égalant jusqu'à 200 fois les substances intercellulaires par rapport aux autres tissus. Cette barrière de perméabilité a deux fonctions principales:

1. Elle empêche certains éléments de pénétrer, par exemple, les microbes, les substances chimiques et les allergènes.
2. Elle minimise la perte d'eau transépidermique (TEWL) et protège ainsi l'épiderme du dessèchement.

Si l'on enlève la couche cornée et donc les lipides épidermiques, la peau est plus perméable à l'eau et aux matières potentiellement nuisibles ou allergisants.

## Le système immunitaire de la peau

La peau a son propre système immunitaire spécialisé qui, en raison de la frontière qu'elle forme avec le monde extérieur, joue un rôle particulièrement important pour la protection de l'organisme. Via les vaisseaux sanguins du derme, des cellules immunitaires circulent régulièrement du sang dans la peau (lymphocytes, macrophages) et elles sont prêtes, si elles reçoivent des signaux d'alarme de l'épiderme, à infiltrer le lieu de l'inflammation et à induire une réponse immunitaire. Dans l'épiderme, le système immunitaire est réduit à un seul type de cellules: les cellules de Langerhans, placées au-dessus de la membrane basale dans les cellules dendritiques qui intègrent des antigènes. Elles représentent les sentinelles externes du système immunitaire de la peau. Ses extrémités touchent les kératinocytes alentour et vérifient que la couche supérieure de la peau empêche l'intrusion de sollicitations et d'antigènes. Si la peau est endommagée, les kératinocytes ont la tâche d'activer les cellules Langerhans et d'activer les signaux pro-inflammatoires. Les cellules Langerhans activent les cellules T, et leur réponse immunitaire. Elles jouent donc un rôle important lors de l'apparition d'allergies de contact, mais aussi en cas d'expulsion de substituts cutanés et en cas de lutte contre une tumeur. Après contact avec les antigènes correspondants, la cellule Langerhans quitte l'épiderme et arrive par le flux lymphatique dans un ganglion lymphatique. De cette façon, la cellule de Langerhans effectue un processus de maturation qui provoque la présentation de l'antigène sur la surface cellulaire. Les cellules en migration sont remplacées par un nombre correspondant de nouvelles cellules de Langerhans provenant de la moelle. Dans les ganglions lymphatiques, les cellules de Langerhans arrivées à maturation activent les lymphocytes T dotés de récepteurs spécifiques correspondant aux antigènes. Ils dirigent ainsi la réaction d'une réponse immunitaire spécifique.

## Peau sèche et vieillissement de la peau

La peau, et en particulier la couche la plus externe de la peau, est un système parfaitement harmonisé qui constitue une enveloppe protectrice pour l'organisme, empêche la perte d'eau par évaporation, et bloque, par le biais de la barrière cutanée épidermique, l'intrusion de substances dangereuses.

Il est bon de respecter cette barrière naturelle, sans surcharger, ni perturber cette fonction protectrice au cours de notre vie quotidienne. Étant donné que la peau est exposée, en tant qu'organe de contact le plus important, à de nombreuses sollicitations, on ne peut empêcher que partiellement l'endommagement de la fonction protectrice de la peau. Ces dommages sont parfois induits par les habitudes de vie moderne. Un séjour dans des espaces surchauffés ou trop climatisés, secs, une mauvaise alimentation, une hydratation corporelle trop faible, l'utilisation de mauvais produits de soins pour le corps et le nettoyage trop agressif sont les raisons les plus fréquentes qui font que la peau sèche et qu'elle ne garde plus sa fonction protectrice naturelle. Le problème de la "peau sèche" avec une aggravation de la perte d'eau transépidermique est un problème fréquent dans les pays industrialisés tout comme la neurodermite.

En outre, certaines situations professionnelles à risque, représentent un poids important pour la peau qui aura besoin de soins spécifiques pour rester intacte. Par exemple, les activités salissantes et les activités dans des conditions environnementales extrêmes, ainsi que les séjours dans des lieux humides (dégradation de la peau des mains, des pieds...).

Mais le processus de vieillissement de la peau joue également un rôle dans la dégradation voire la détérioration de la barrière épidermique. La peau passe par un processus de vieillissement qui est conditionné d'une part par la génétique et d'autre part par le taux des UV de la lumière solaire.

Le vieillissement de la peau, qui est conditionné par la lumière, le photoaging se manifeste cliniquement par une peau sèche et ridée avec des taches pigmentaires, par un tissu conjonctif affaibli et des problèmes de callosités qui représentent déjà les signes précurseurs au risques du cancer de la peau.

Par contre, le programme génétique intègre le processus du vieillissement de la peau et sa programmation cellulaire. La cause biologique doit être trouvée dans la modification du métabolisme du collagène dans le tissu conjonctif allié à une dégénération progressive des fibres élastiques

Avec l'âge, on produit sans cesse moins de collagène qui capte l'humidité et de l'urée et en même temps le collagène est détérioré par une plus grande activité des enzymes (collagénase). On en déduit qu'en raison des deux effets, le taux de collagène de la peau diminue en moyenne de 1% par an. Parallèlement, la capacité de rétention d'eau du derme et de l'épiderme diminue. Au cours du processus de vieillissement intrinsèque de la peau, le nombre de cellules pigmentaires diminue aussi ainsi que la production de glandes sébacées et sudoripares qui participent par leurs produits métaboliques acides à la formation du film lipidique acide qui protège la peau.

Les signes de l'âge de la peau sont la formation de rides, la sécheresse, un tissu conjonctif affaibli, la perte d'élasticité et la raréfaction de la peau avec une sensibilité accrue. La xérodermie qui est due à l'âge est déterminée par une quantité et une qualité d'humidité ou des lipides de l'épiderme. L'apparence de la peau sèche est marquée par la rugosité, la desquamation, la perte d'éclat et le manque d'élasticité. Des sentiments subjectifs de tension et de démangeaison peuvent apparaître. La peau sèche réagit plus sensiblement que la peau normale aux nuisances externes, chimiques et physiques telles que le savon, les allergènes, le froid, ou une hydratation plus rare de l'air. La cause de cette supersensibilité est un défaut de l'effet barrière de l'épiderme.

Une barrière cutanée altérée et une peau plus vieille induisent le d'une peau saine, mais nécessitant des soins, à une peau malade, nécessitant un traitement médical.

Une peau totalement intacte avec une barrière épidermique parfaite est un état idéal que l'on obtient rarement au quotidien. D'où l'intérêt d'un soin de la peau, dont on retrouve l'usage dans la nuit des temps.

### Les principes de base et les problèmes de soins cutanés ainsi que le traitement topique des maladies de la peau

Les soins de la peau et la thérapie des maladies de peau peuvent être envisagés d'une part pour les aspects génétiques et interindividuels, d'autre part du point de vue des substances utilisées. Le soin qui fonctionne et la thérapie ne réussissent que si la peau et le principe actif interagissent.

Du point de vue de la peau, il faut évidemment prendre en compte la fonction barrière de l'épiderme. S'il y a une barrière efficace, elle le sera aussi pour les actifs bienveillants. Cela vaut en particulier pour les molécules hydrophiles. L'intrusion de molécules bioactives dans des couches comportant des cellules vivantes, c'est-à-dire par l'intermédiaire du Stratum corneum, n'a généralement pas lieu. La membrane basale représente une autre barrière et elle sépare la couche supérieure de la peau du derme contenant du tissu conjonctif. Dans une certaine mesure, mais très faible, il peut y avoir une pénétration d'agents actifs dans l'épiderme par le biais des glandes sébacées qui atteignent les alentours des vaisseaux sanguins dermiques. En raison du ciment lipidique épidermique et des enveloppes protéinées peu franchissables des kératinocytes, le transport d'actifs ne peut avoir lieu qu'en petite quantité, que ce soit de façon intercellulaire (à travers les espaces entre les cellules) ou transcellulaire. Le problème qui surgit est que les agents actifs et les produits de soin ne pénètrent seulement que dans les couches les plus profondes de la couche cornée. Les maladies de la peau constituent une exception quand la fonction de barrière de la couche cornée est très abîmée. Cependant on fait alors face au problème de la résorption possible d'agents indésirables.

L'autre aspect très souvent négligé de la thérapie de soin de la peau c'est le type de molécules de transport des actifs. La dermatopharmacie s'occupe de la composition de ces transporteurs, de l'interaction des bases et de leurs composants et de la pénétration d'agents appliqués en topique.

Les **émulgateurs** de synthèse et les tensioactifs présents dans les détergents, mais également, les divers émulsifiants classiquement employés dans les bases de crèmes peuvent entraîner des perturbations de la barrière lipidique. En particulier, les émulgateurs qui forment les micelles sont en mesure, en raison de leur capacité émulsifiante, d'induire des désordres dans les structures à double membrane des cellules cutanées. Un excès de ces molécules fonctionnelles peut entraîner un appauvrissement des lipides cutanés, altérer la fonction barrière et être aux prémices des irritations de la peau. La capacité régénératrice qui est bonne en général, de la barrière lipidique s'épuise lorsque l'on utilise des tensides dotés d'une certaine configuration moléculaire. Souvent, les crèmes conventionnelles avec une grande proportion d'émulgateurs sont mal supportées par les patients à la peau sensible (neurodermites, peaux matures).

Une utilisation régulière de graisses occlusives telles que la paraffine ou la vaseline en émulsion h/e peut provoquer une détérioration de la perméabilité de la couche cornée.

Les émulgateurs hydrophiles contenant des polyéthylènes-glycols - substances les plus utilisées en cosmétique - sont de plus en plus critiqués. Le polyéthylène-glycol qui est soumis aux effets de la lumière et en présence d'oxygène subit un processus d'oxydation catalysé par les ions  $Fe^{2+}$  et au cours duquel il peut y avoir formation de métabolites secondaires toxiques. C'est pourquoi, en règle générale, les antioxydants et les agents complexant qui augmentent encore la charge chimique de la peau.



Les bases appliquées en topique devraient abîmer le moins possible la barrière de la peau et avoir un taux minimum d'émulgateurs. Les émulgateurs contenus devraient de façon prépondérante être d'origine naturelle et avoir des propriétés favorables pour la peau. Appartiennent à ce groupe d'émulgateurs, à partir de matières premières renouvelables, les lipoprotéines, les tensides de sucre ainsi que les phospholipides (constituant naturel des membranes, que l'on trouve le plus souvent dans la lécithine de soja).

Un autre aspect important en ce qui concerne les facteurs externes des soins de la peau et de la thérapie de la peau, c'est la libération et la pénétration ciblée de produits de soin et d'agents actifs. Ainsi le choix d'un véhicule inapproprié peut empêcher dans le pire des cas, la libération complète d'un agent actif. En outre, des interactions entre la base appliquée et l'agent actif élaboré peuvent provoquer la désactivation chimique de l'agent actif. Finalement, ce qui est décisif est la méthode d'encapsulation de l'agent actif pour la stabilité dans la base, pour la "libération" à partir de la base et surtout pour la pénétration dans les couches plus profondes de la peau.

#### À quoi devrait ressembler le soin idéal pour la peau voire la thérapie topique idéale pour les maladies de peau?

Il faudrait utiliser une base moderne, particulièrement adaptée à la peau. Un exemple pourrait être le système DSerma-Membrane (DMS). Ce sont des bases de crème lamellaires qui se basent sur des émulgateurs biocompatibles. La structure de leur crème imite celle des lipides de la peau. La base de la crème lamellaire améliore l'état de la peau dans sa fonction barrière en reconstruisant le mortier intercellulaire d'une couche cornée abîmée.

L'autre aspect concerne la préparation et l'incorporation d'agents de soins et actifs dans la base. Ici, il faut veiller à ce que l'épiderme représente fondamentalement une barrière de pénétration qui est normalement peu perméable. L'incorporation libre d'agents de soins et d'actifs dans la base d'un porteur traditionnel comme les liposomes n'est pas une solution.

Une nouvelle approche intéressante pour résoudre le problème de pénétration des actifs sont les micelles-produits des solutés Aquanova®. Contrairement aux liposomes et aux nanoémulsions dont le diamètre des particules ne peut dépasser 100 nm, les micelles de produits d'Aquanova® sont d'une taille beaucoup plus faible, même inférieures à 10 nm. Contrairement aux liposomes qui sont souvent instables aux acides et qui se séparent en milieu acide, les solutés Aquanova® sont stables aux pH acides, complets et irréversiblement solubles à l'eau. Ils induisent une pénétration plus importante et plus rapide des produits de soin et actifs dans les couches supérieures de la peau. Cela a pu être montré de manière nette sur diverses formulations de solutés d'Aquanova®.

Des enquêtes de pénétration avec des solutés en vitamine et des solutés coenzymes Q10 ont donné pour toutes les formulations une excellente pénétration jusque dans les couches basales de la couche cornée. Les solutés Aquanova® ne contiennent pas de design matrice, d'additifs, ni d'auxiliaires de production dans les émulsions aussi bien dans l'eau dans l'huile que dans l'huile dans l'eau. Un avantage particulier de l'introduction de produits de soins et d'agents actifs dans les micelles produites par Aquanova® réside dans le fait que les agents dans les micelles sont éprouvés avant dégradation et sont protégés contre l'oxydation. C'est particulièrement important lors de l'introduction d'antioxydants, très sensibles à l'oxydation.

Un champ tout à fait nouveau s'ouvre lorsqu'on utilise la technologie des solutés Aquanova® sur des biomolécules et des extraits de plantes. Aujourd'hui, il y a un grand nombre d'extraits végétaux innovants et bien caractérisés dans lesquels grâce à de nouveaux procédés d'extraction on peut ajouter certains agents actifs dans des concentrations assez élevées. Un exemple est représenté par les extraits végétaux qui sont fabriqués avec du dioxyde de carbone liquide sous une pression surcritique. Avec ces extraits végétaux et d'autres à forte concentration ainsi qu'avec des substances irritantes, il y a des problèmes liés à leur lipophilie, et ne peuvent être traitées dans des phases aqueuses. En plus, beaucoup d'agents actifs sont sensibles à l'oxydation.

C'est pourquoi, lors du traitement d'extraits végétaux et d'agents actifs, les solutés Aquanova® représentent une approche très prometteuse qui pourrait amener à une diversification des concepts innovants et efficaces de soins et de thérapie.

Fribourg, le 02.08.2006

Prof. Dr méd. Dipl. Biol. Christoph M. Schempp