

Dermocosmétique

# Le nouvel eldorado pharmaceutique

*Au cours des dernières années, les acteurs de la dermocosmétique ont dû composer avec des contraintes fortes en termes d'efficacité et de tests cliniques, qui se rapprochent de celles de la pharmacie. Une évolution qui pousse à l'innovation.*

**A**cné, psoriasis, dermatite atopique, sécheresse due aux traitements anticancéreux : les troubles cutanés sont légion et ont tendance à s'amplifier avec le mode de vie moderne (stress, alimentation...) et le vieillissement. Conséquence directe : le marché de la dermocosmétique affiche une bonne santé insolente. Sur la dernière décennie, sa croissance a été de 45 % – supérieure à celle de l'ensemble des cosmétiques et des parfums – avec des ventes qui ont atteint près de 2 milliards d'euros en 2014, selon les derniers chiffres de Xerfi. Avec son positionnement entre cosmétique et pharmaceutique, il n'est pas surprenant de

retrouver aux deux premières places des acteurs issus de ces deux mondes, le groupe Pierre Fabre et le groupe L'Oréal. « La dermocosmétique tend à se rapprocher de la pharmacie. Les outils ont beaucoup augmenté en technicité pour quantifier les effets et la tolérance, et les tests cliniques se sont étoffés pour ces produits qui seront en général prescrits par le corps médical », souligne Frédérique Girard-Ory, pdg de DermScan, spécialisé dans les études précliniques et cliniques de cosmétiques et de médicaments. Les groupes pharmaceutiques positionnés en dermocosmétique pourraient ainsi tirer avantage de leurs activités en pharmacie au vu de la montée du

réglementaire, des exigences accrues de démonstration clinique et des attentes d'efficacité plus grandes de la part des utilisateurs.

## Des recherches de plus en plus pointues

La dynamique de la dermocosmétique est liée à l'accumulation des connaissances scientifiques sur la physiologie de la peau. Les équipes de recherche sont de plus en plus nombreuses à travailler sur la peau, et avec des outils de plus en plus performants. Preuve de cet engouement, le fabricant d'ingrédients actifs Greentech rassemble des participants qui viennent du monde entier assister à son "skin physiological meeting", exclusivement dédié à la physiologie cutanée. Chaque jour, de nouvelles cibles et de nouveaux principes actifs sont ainsi découverts. L'un des grands domaines qui s'ouvre est celui du microbiote cutané, c'est-à-dire l'étude des micro-organismes présents à la surface de la peau. Ces micro-organismes interagissent entre eux et, avec l'immunité de la peau, ils ont un impact important sur la gravité et l'évolution des troubles cutanés. Après avoir décrit les populations de bactéries présentes à la surface de la peau, les travaux cherchent aujourd'hui à caractériser ce que produisent ces bactéries, leurs relations avec les levures, les champignons, virus, phages. « Avant, tout le monde pensait qu'une bonne bactérie était une bactérie morte. Mais aujourd'hui, nous nous sommes rendu compte que

### Equilibre du microbiome et santé de la peau

Le laboratoire La Roche-Posay travaille depuis cinq ans sur le microbiome cutané avec tout un réseau de collaborations, notamment les équipes de L'Oréal recherche et innovation pour la mise au point des techniques de prélèvement. « Des dermatologues experts de l'atopie, de l'acné..., des experts en microbiologie sont à nos côtés. Les analyses de prélèvements, avec les amplifications haut débit et le séquençage, sont réalisées grâce à une collaboration avec l'université du Colorado », explique Sophie Seité, directrice scientifique internationale de La Roche-Posay. Les premières études ont concerné la dermatite atopique, maladie bien décrite dans la littérature, et les données obtenues ont ainsi pu être vérifiées. Les études suivantes ont concerné le psoriasis et l'acné. « Nous nous focalisons sur les pathologies chroniques inflammatoires cutanées, qui sont traitées sur le long terme et sans véritable guérison. Il est donc très intéressant d'apporter de nouvelles solutions », poursuit Sophie Seité. Issu de ces travaux, un produit, le Lipikar baume AP+, a été mis au point. Il contient un lysat d'une bactérie non pathogène cultivée dans de l'eau thermale qui booste son action. Ce produit permet une prise en charge à plus long terme du patient atopique et une baisse de l'intensité et de la sévérité des crises. Pour l'étude du microbiome, La Roche-Posay travaille avec une équipe de l'INRA, chef de file du programme européen "Human Microbiome Projects", qui est à la pointe des technologies d'étude du microbiome.



Unité de production d'Avène des Laboratoires Pierre Fabre, un des leaders de la dermocosmétique.

L'élément important était l'équilibre entre les différentes bactéries. C'est cela qui va être essentiel pour la santé de la peau », explique Sophie Seité, directrice scientifique internationale de La Roche-Posay. Des études qui ont de grandes analogies avec celles réalisées sur le microbiote intestinal pour découvrir des thérapies.

Comme dans le médicament, de nombreux travaux de recherche concernent également le développement d'outils et de modèles cellulaires pour affiner les axes de développement des produits. « Nous avons développé des modèles cellulaires pour évaluer les mécanismes d'action et l'efficacité de molécules : épiderme reconstruit, explants de peau... Par exemple, sur la séborégulation, en 2012, nous avons créé une lignée de sébocytes, que nous avons optimisée en 2015, et nous avons aujourd'hui un modèle qui répond à la testostérone pour évaluer les activités d'ingrédients », explique Marion Bailly, business developer de BIOalternatives. Cette entreprise localisée à Gençay, près de Poitiers, consacre 15 % de son chiffre d'affaires à la R&D.

### Démontrer l'efficacité et la sécurité des produits

Du côté du développement clinique, le fabricant, comme dans le secteur pharmaceutique, doit démontrer le mécanisme d'action et l'efficacité de son produit par des tests cliniques plus longs, plus nombreux et plus complexes. « Les cohortes de patients sont importantes, même si elles restent plus faibles que pour la pharma. Le temps d'une étude est de plus en plus long, il est passé de trois mois à neuf ou dix-huit mois », explique Alex Yoboué, directeur des opérations des

### Marché des dermocosmétiques en France\*



(\*) chiffre d'affaires généré par les dermocosmétiques en pharmacies et parapharmacies / (\*\*) sur la période mars 2012 - mars 2013 / (e) estimation  
Source : Etude Xerfi que Pharmaceutiques a pu se procurer.

Laboratoires Genevrier. Un constat confirmé par DermScan. « Que ce soit pour les tests de tolérance ou d'efficacité, le nombre de patients ou volontaires sains inclus est de plus en plus grand. De 10 personnes il y a quinze ans, nous sommes passés à 20 puis aujourd'hui à 40 pour les tests d'efficacité. Pour les tests de tolérance, cela peut atteindre 100 personnes. Par ailleurs, les études versus les produits de référence se développent de plus en plus pour démontrer la valeur du produit par rapport à ceux présents sur le marché », indique Frédérique Girard-Ory.

Les dossiers d'actifs sont de plus en plus documentés pour le réglementaire (composition, toxicité, caractérisation...), mais doivent aussi comporter de plus en plus de preuves sérieuses de l'activité. « Nous travaillons également pour la pharma, nous sommes certifiés GMP, donc ce sont des démarches qui nous sont familières. Nous avons appliqué à la dermocosmétique ce que nous avons développé en pharma en termes de démarches scientifiques, de qualité.

Nous avons été parmi les premiers à nous positionner ainsi et nous gardons notre avance grâce à des investissements réguliers », détaille Jean-Yves Berthon, pdg de Greentech. Un tiers des 105 salariés de la PME clermontoise travaillent en laboratoire, avec des personnes spécifiques pour les méthodes analytiques, la physiologie cutanée, la biochimie, la phytochimie...

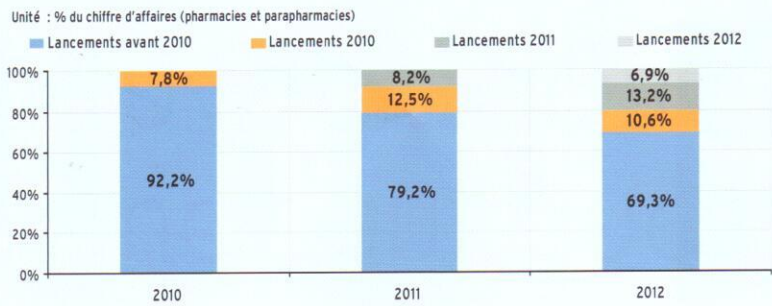
Pour répondre au besoin d'efficacité, LCA Dermatech, entreprise créée à Lyon en 2010, a mis au point une technologie d'encapsulation à plusieurs compartiments qui permet d'obtenir un cocktail d'ingrédients actifs qui vont agir à plusieurs vitesses et à des profondeurs différentes de la peau. « Cette technologie permet de concilier l'amélioration de la performance des principes actifs et la demande de rassembler de nombreux principes actifs afin de faciliter leur formulation dans un soin. C'est le vecteur tout en un, qui réunit des principes actifs de nature différente (hydrophile ou lipophile) qui peuvent avoir des cibles différentes dans la peau », explique

### Des micro-algues riches en ingrédients actifs

Pour développer des applications naturelles des micro-algues, l'entreprise Microphyt s'intéresse depuis quatre ans aux ingrédients actifs cosmétiques, segment sur lequel les fabricants veulent aller vers des produits plus efficaces avec des notions de durabilité. « Nous développons un portefeuille d'ingrédients aux capacités variées : anti-âge/antioxydants, hydratants, apaisants, solaires, antipollution. Aujourd'hui, nous avons trente extraits de micro-algues caractérisés et criblés », indique Rémi Pradelles, responsable R&D Microphyt. Le savoir-faire de Microphyt réside dans la maîtrise des conditions de cultures des micro-algues, et une compréhension des procédés qui permettent la sélection des molécules d'intérêt dans la biomasse. « Les atouts des micro-algues sont nombreux, avec des produits naturels, durables, déjà largement utilisés en alimentation, offrant une très grande richesse en molécules d'intérêt, bien plus forte que celle des végétaux terrestres », conclut Vincent Usache, directeur général de Microphyt.

Source : Etude Xerfi que Pharmaceutiques a pu se procurer.

### Poids des nouveaux produits dans le marché des dermocosmétiques



Florent Gerphagnon, pdg et fondateur de LCA Dermatech. L'entreprise, qui cherche à s'adosser à un partenaire, est en cours de levée de fonds et a lancé la phase de pré-industrialisation grâce à un prestataire.

#### Priorité aux actifs naturels

A l'instar du secteur du médicament, la recherche d'actifs est constante, avec une tendance lourde vers le naturel. « Biodiversité des plantes, des fruits, de la médecine traditionnelle chinoise ou indienne, nous avons déployé des programmes pour identifier des molécules antioxydantes naturelles », souligne Julien Demaude, directeur de recherche avancée du groupe L'Oréal. D'autres acteurs se tournent vers les algues. « Nous avons une banque de cellules d'algues brunes et rouges, ainsi que des plantes de bords de

mer, explique Christine Garcia, head of innovation and development for cosmetic and food active ingredients de SEPPIC, fabricant d'ingrédients, filiale du groupe Air Liquide. Ces cellules sont mises en culture afin d'obtenir des cal<sup>1</sup>. Cette méthode de production, qui est non dépendante des saisons, préserve les ressources naturelles. »

De nouvelles filières s'ouvrent. Par exemple, à partir de la graine de sapin des Vosges, Biolie extrait de l'huile végétale, grâce à une technique d'extraction originale à base d'enzymes. Cette huile peut servir à des crèmes anti-âge. Mais l'intérêt de la technologie est d'obtenir dans la même étape un extrait aqueux ayant des propriétés anti-âge et dépigmentantes et un tourteau pouvant servir d'exfoliant dans les produits de gommage.

En une seule étape, trois ingrédients sont obtenus, valorisables, dont les deux premiers peuvent se mélanger pour produire la crème souhaitée. « Notre technologie de chimie verte est proposée pour mettre au point des ingrédients à partir du végétal ciblé par notre client. Nous travaillons sur de petits volumes pour la partie mise au point et pour démontrer l'activité de l'ingrédient. Si cela est conforme aux attentes, nous pouvons produire l'ingrédient », explique Nicolas Attenot, président de Biolie. L'entreprise a monté une unité de production à Nancy, dont la capacité de traitement est de 4 à 5 tonnes de végétal par semaine.

Afin de séduire médecins et utilisateurs, les acteurs de la dermocosmétique ont fort à faire pour associer le naturel, la sécurité et l'efficacité. Et la liste n'est pas finie. Car utiliser une crème veut dire également trouver une texture, une fragrance et un effet de bien-être immédiat. Une équation délicate pour un marché de plus en plus exigeant. ■

Anne Pezet

(1) Cal : structure de prolifération cellulaire obtenue notamment en culture in vitro par l'ajout d'hormones végétales.



### Trois questions à... Julien Demaude, directeur de recherche avancée du groupe L'Oréal

#### Quels sont les enjeux des recherches sur les antioxydants ?

● Depuis près de vingt ans, les chercheurs du groupe L'Oréal travaillent sur la biologie du stress oxydatif. Des particules oxydatives se créent sans cesse au niveau des cellules de la peau et altèrent les constituants de la matrice extracellulaire et les membranes cellulaires, éléments essentiels impliqués dans l'élasticité et la fermeté de la peau. Pour contrer leur action, les cellules possèdent un système antioxydant endogène, mais qui tend à être débordé avec l'âge ou à cause des agressions extérieures comme les rayonnements UV ou la pollution. Récemment, les chercheurs ont mis en évidence la présence, au sein des tissus, d'une balance entre les molécules pro-oxydantes et les molécules antioxydantes.

#### Est-ce que cela marque un virage dans l'innovation ?

● Oui, car il est aujourd'hui admis qu'il est important de garder une quantité minimale de molécules pro-oxydantes pour stimuler les cellules qui produiront leurs propres réponses au stress oxydatif. C'est un changement de paradigme, et nous cherchons à la fois à découvrir des molécules naturelles antioxydantes et d'autres capables de stimuler la production de molécules antioxydantes endogènes.

#### Avez-vous développé des produits issus de ces travaux ?

● Le groupe L'Oréal a mis au point les produits de la marque Skinceuticals, numéro un des antioxydants dans le monde. Associant actifs pharmaceutiques et actifs végétaux pour une bonne absorption cutanée, leur efficacité est validée par des tests cliniques publiés dans les revues scientifiques de référence. Cette rigueur, en vigueur dans le monde pharmaceutique, est garante de la qualité et de la sécurité des produits.