

INDUSTRIES Cosmétiques

LA VEILLE COMPLÈTE DE LA FILIÈRE PARFUMERIE COSMÉTIQUE POUR LES FOURNISSEURS, LES CHERCHEURS, LES INDUSTRIELS ET LES PRESTATAIRES

 **FLAVEX**[®]
since 1986
Naturextrakte
www.flavex.com · Germany

*Supercritical
botanical
extracts*



Experience the essence of nature

DOSSIER

Le maquillage au défi du naturel

Page 27

ACTUALITÉS

La cosmétique à l'ère des **réseaux sociaux**

Résines durables de **myrrhe** et d'**encens africains** pour la fabrication d'extraits CO₂ de haute qualité

PARFUMERIE

Utiliser le **lien entre parfums et contexte** pour procurer des **bénéfices émotionnels**

RENCONTRE AVEC...



Armelle le Peniec,
Laboratoires
Expanscience

AVIS D'EXPERTS

Cosmétologie
Histoire
Réglementation

Nouvel actif naturel

Propriétés cosmétiques de l'extrait de tourbe durable

Historiquement, le péloïde est recommandé pour le traitement des rhumatismes chroniques, de l'ostéoarthrose dégénérative, des séquelles des lésions ostéo-articulaires, des fractures, des luxations, des troubles résultant de vasculopathies, des maladies dermatologiques, etc.⁽¹⁾ La présomption de ces bienfaits thérapeutiques date de plusieurs siècles déjà. Par exemple, Abbot Thomas von Lambach les supposait dès 1364, et la découverte d'une baignoire moyenâgeuse est considérée comme la preuve la plus ancienne d'une installation de bains de tourbe. Même à l'heure actuelle, la thérapie par la boue (considérée comme une pélothérapie naturelle) est pratique courante, comme les enveloppements et les bains de boue répandus, observés tant en mer Morte (Palestine) que dans le lac Urumieh (Iran), ainsi que ceux pratiqués dans les centres de réadaptation en Autriche, en Allemagne et en Hongrie.

Les péloïdes cosmétiques ont d'autre part un effet positif sur le maintien d'une peau saine et bien entretenue. Notre objectif consistait à étudier et à démontrer les pro-

L'EXPERT



Stefan FELLNER
Fondateur et dirigeant
Premium Organic GmbH (Autriche)

priétés dermocosmétiques de l'extrait Alpin Heilmoor Extract (AHE). L'extrait AHE (Alpin Heilmoor Extract) AHE est une poudre fondée micronisée qui concentre les propriétés cicatrisantes des péloïdes médicinaux sous une forme puissante et pure. Cette poudre est extraite de manière durable d'un péloïde (organique) naturel issu d'un dépôt agréé de tourbière cicatrisante (Heilmoor) présent en Autriche à une altitude de 500 m. Nous avons mené une série d'études in vitro afin de déterminer l'effet de l'extrait AHE sur le renforcement de la barrière cutanée, sur les facteurs de cicatrisation et sur l'efficacité anti-inflammatoire. Des études cliniques in vivo ont également été menées afin de vérifier les propriétés pro-âge (élasticité, hydratation, éclat), l'effet apaisant et l'efficacité de net oyage des qualités cosmétiques

de l'extrait AHE. L'acceptabilité cutanée et l'utilisation future de l'extrait AHE ont aussi été évaluées.

Matières et méthodes

Une série d'études in vitro a été menée avec des cellules HaCaT et un épiderme humain reconstitué (RHE) afin d'analyser la cicatrisation, le renforcement de la barrière cutanée et l'efficacité anti-inflammatoire de l'extrait AHE. Des essais de transfert par la méthode de Western et des analyses en multiplexage des TMS à l'aide de la plateforme U-Plex ont été effectués afin de déterminer l'expression et/ou l'activation de certains facteurs moléculaires lors du traitement AHE de cellules et de modèles cutanés in vitro. Ces essais et ces analyses ont permis d'établir le rôle de l'extrait AHE dans la prévention du vieillissement et dans l'élimination du stress oxydatif par la détermination de l'expression génique des récepteurs des produits de glycation avancée (AGE pour *Advanced Glycation Endproducts* en anglais) et par la mesure des marqueurs du dommage oxydatif dans les fibroblastes humains normaux (NHDF pour *Normal Human Fibroblasts* en anglais) et les cellules RAW. Pour chaque expérience, l'extrait AHE a été dissous dans une solution de 100 mg/mL de PBS ou une solution de 200 mg/mL de DMSO, respectivement. Une étude ouverte d'efficacité in vivo intra-individuelle a été menée afin de

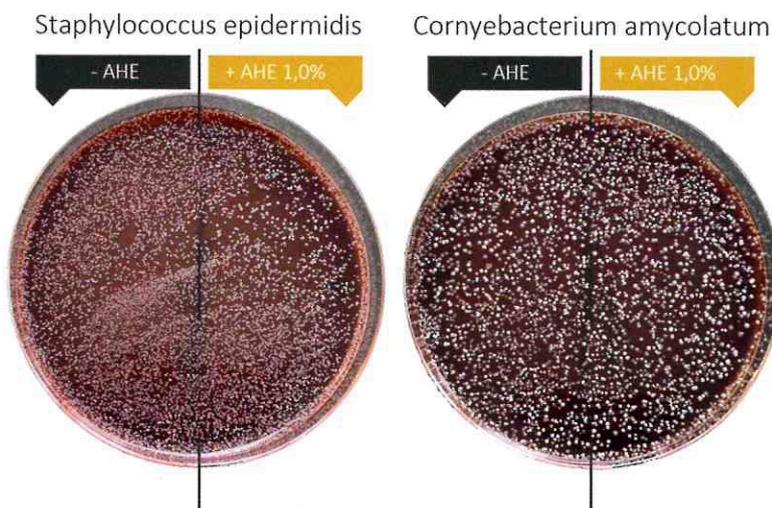


Figure 01. Maintien de la vitalité du microbiome avec et sans extrait AHE à 1%.



Figure 02. Maintien de la biodiversité du microbiome avec et sans extrait AHE à 1%.

démontrer les propriétés anti-irritantes, anti-acné, de nettoyage/antipollution, pro-âge et de tolérabilité cutanée de l'extrait AHE. Cette étude visait également à déterminer l'applicabilité de l'extrait pour une utilisation future.

Résultats et analyse

L'extrait AHE préserve le microbiome cutané et favorise la croissance de la flore normale : en premier lieu, l'objectif principal de l'analyse consiste à vérifier que les produits cosmétiques n'endommagent pas le microbiome cutané, ce qui signifie que les microorganismes doivent rester vivants (Figure 01). Par ailleurs, l'analyse vérifie également que la biodiversité naturelle (Figure 02) et la fonction de protection, constituée et maintenue par les microorganismes de notre peau, demeurent intactes après l'application d'un produit avec extrait AHE. Les produits de soins de peau à base d'extrait AHE ont présenté toutes ces propriétés au cours de la procédure d'essai.

En outre, un essai d'inhibition de la croissance a révélé que les bactéries staphylocoque et corynebacterium, qui constituent les composants centraux de notre microbiome cutané, se développent plus rapidement en présence d'extrait AHE qu'en son absence. Ce phénomène peut entraîner une régénération plus rapide d'un microbiome cutané normal en cas de dysbiose ou de neurodermatite, avec généralement une perturbation de la flore cutanée (Figure 03). Ces résultats positifs permettent d'envisager l'utilisation de l'extrait AHE dans le domaine de l'équilibre du microbiome.

Renforcement de l'intégrité de la barrière cutanée

Les cytokératines 10 (CK10) et 16 (CK16) sont indispensables à l'intégrité de la barrière cutanée⁽²⁾. Le profil d'expression de CK10 et de CK16 dans les cellules HaCaT avec et sans traitement AHE respectivement, a été déterminé afin de comprendre l'effet de l'extrait AHE sur l'intégrité de la barrière cutanée. L'analyse du transfert par la méthode de Western a révélé une induction des cytokératines 10 dans les extraits

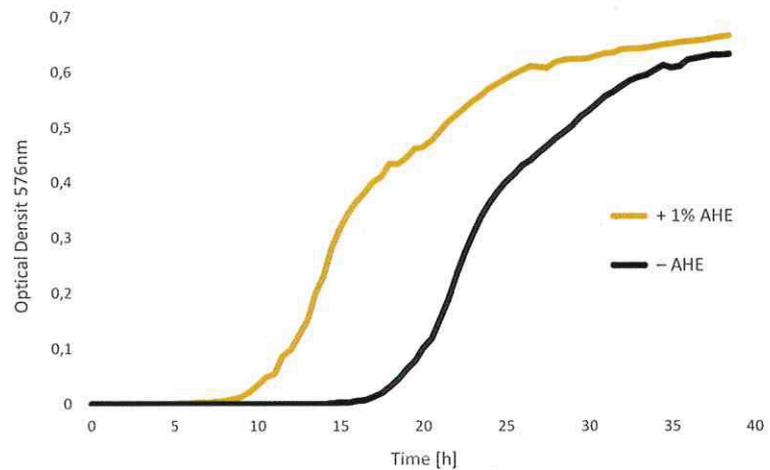


Figure 03. Courbe de croissance du staphylocoque blanc (*S. epidermidis*) avec et sans extrait AHE à 1%.

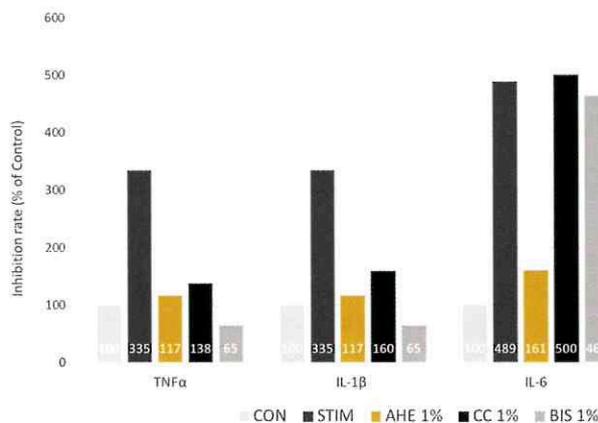


Figure 04. Répression des cytokines inflammatoires TNF- α , IL-1 β , IL-6 et IL-8 induite par l'extrait AHE après stimulation de l'épiderme humain reconstitué (RHE) avec des *C. acnes*. (témoin - RHE non stimulé, non traité; STIM - stimulation avec des *C. acnes*, aucun traitement; AHE à 1% - stimulation suivie d'un traitement avec un extrait AHE à 1%, CC - stimulation suivie d'un traitement avec du charbon à 1%; BIS - stimulation suivie d'un traitement avec du bisabolol à 1%).

obtenus à partir des cellules HaCaT après traitement avec l'extrait AHE. En outre, une préstimulation des cellules avec des *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) a contribué au renforcement de cet effet.

Répression des cytokines pro-inflammatoires

Une expression continue des cytokines résultant d'un stress nocif provoque une inflammation chronique et un dommage cutané qui à son tour entraîne une maladie de peau et un vieillissement (prématuré)⁽³⁾. Notre étude d'irritation *in vitro* a démontré l'activité anti-inflammatoire de l'extrait AHE

par l'élimination de l'induction des marqueurs inflammatoires, tels que le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-8 (IL-8) dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC pour peripheral blood mononuclear cells en anglais) et l'épiderme humain reconstitué (RHE) après stimulation avec les *C. acnes*. Ces résultats suggèrent que, par l'élimination des cytokines pro-inflammatoires, l'extrait AHE joue un rôle dans la prévention des maladies de peau inflammatoires et du vieillissement prématuré (Figure 04).

L'extrait AHE inhibe la production de NO, de 8-isoprostanes et de PGE2

Les pertes fonctionnelles et les maladies liées à l'âge sont associées au cumul d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et d'azote⁽⁴⁾, comme le monoxyde d'azote (NO). La plupart des isoprostanes sont produits par les ERO qui catalysent la peroxydation lipidique. La mesure des isoprostanes constitue une méthode précise d'évaluation du stress oxydatif *in vivo* et peut être corrélée à de nombreuses maladies⁽⁵⁾. L'inhibition induite par la prostaglandine E2 (PGE2) de l'expression du collagène et la promotion de la métalloprotéase matricielle 1 (MMP1 pour Matrix- Metalloprotease-1 en anglais), respectivement, sont deux autres mécanismes liés au vieillissement⁽⁶⁾. La présente étude a analysé l'effet de l'extrait AHE sur la formation de NO, de 8-isoprostane et de PGE2 dans les cellules RAW, ladite formation étant induite par les lipopolysaccharides (LPS) (Figure 05). Le traitement avec l'extrait AHE a provoqué une nette diminution de la formation de NO et de 8-isoprostane par comparaison avec les témoins soumis à un traitement avec les LPS. De plus, un traitement avec un extrait AHE à 2 % a permis de réduire de moitié l'expression de PGE2. Ces données indiquent que l'extrait AHE a un effet anti-âge dû à la réduction des marqueurs de stress oxydatif, tels que le NO et le 8-isoprostane, ainsi que la PGE2.

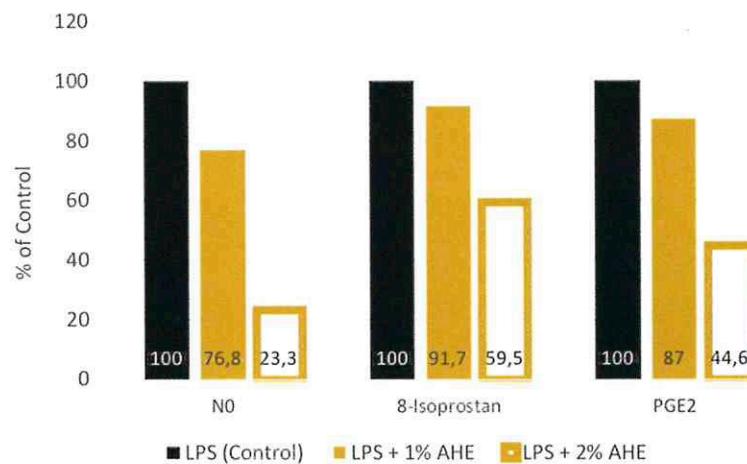


Figure 05. Effet d'un extrait AHE à 1% et 2% sur la formation de monoxyde d'azote (NO), de 8-isoprostane et de prostaglandine E2 (PGE2) dans les cellules RAW. Les données ont été normalisées sous forme de pourcentage de témoins négatifs avec les LPS (100 ng/ml). Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm SEM à partir de N=2

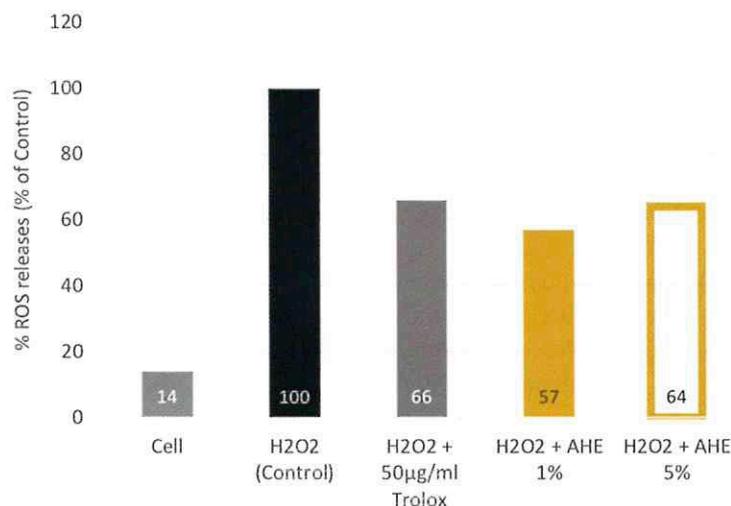


Figure 06. Effet d'un extrait AHE à 2% sur la formation des ERO dans les cellules NHDF lors d'un traitement au H₂O₂ (essai DOFH-DA). Les valeurs après une exposition d'une durée de 3 h au H₂O₂ ont été normalisées à la valeur du témoin avec une solution de 100 µM de H₂O₂.

L'extrait AHE inhibe la formation de ERO et élimine l'expression de RCAN1

La réduction du stress oxydatif par les désactivateurs d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) suivie du déclin retardé des processus physiologiques associé à l'âge et de la prolongation notable de la durée de vie moyenne peuvent être considérés comme une confirmation de la théorie du vieillissement liée au stress oxydatif. Les mitochondries constituent les principaux endroits où s'accumulent les ERO. Le régulateur de la calcineurine-1 (RCAN1) régule les fonctions mitochondriales et accroît la sensibilité au stress oxydatif⁽⁷⁾. Notre étude a permis d'établir si l'extrait AHE engendre une réduction des ERO en tant que marqueur du stress oxydatif par l'utilisation de

cellules NHDF et de H₂O₂ comme modèle de stress oxydatif. L'étude a également analysé l'effet de l'extrait AHE sur l'expression de RCAN1. Les données de notre étude ont montré que le traitement par AHE a un effet considérablement réducteur sur la formation des ERO par comparaison avec les témoins positifs de Trolox (le Trolox est un antioxydant dont la structure est analogue à la vitamine E) (Figure 06).

En outre, une réduction significative de l'expression de RCAN1 a pu être observée (Figure 07).

Ces données indiquent que l'extrait AHE est un inhibiteur puissant de la formation des ERO qui peut être utilisé comme agent d'anti-âge tout au long de la réponse de stress oxydatif.

L'extrait AHE a contré les effets des AGE en influant sur l'expression de leurs récepteurs RAGE et AGE-R1

Les produits de glycation avancée (AGE) proviennent des réactions non enzymatiques des protéines avec les sucres réducteurs. Le cumul des AGE semble également être élevé dans une peau à vieillissement

extrinsèque⁽⁸⁾. Des études précédentes ont indiqué qu'un cumul des AGE pouvait être observé dans l'élastine cutanée et les collagènes, avec une interaction non spécifique de ces mêmes AGE avec la membrane cellulaire des fibroblastes dermiques⁽⁹⁾. Par conséquent, les AGE peuvent influencer sur le vieillissement cutané, étant donné que leur liaison avec leurs récepteurs à ligands multiples (RAGE), est réputée induire un stress oxydatif et des réponses inflammatoires. Toutefois, d'autres récepteurs de surfaces cellulaires spécifiques à l'extrait AGE, tels que les récepteurs AGE-R1, AGE-R2 et AGE-R3, contrent la fonction RAGE. Ces récepteurs sont impliqués dans l'homéostasie des AGE (10), réduisant ainsi les niveaux de ces derniers et éliminant de ce fait le stress oxydatif et l'inflammation. Notre étude a par conséquent analysé l'effet de l'extrait AHE sur les profils d'expression génique des différentes classes de récepteurs AGE. L'étude a permis d'observer une réduction significative de l'expression des gènes RAGE lors de l'incubation des cellules avec l'extrait AHE puis avec l'interleukine 1 β (IL-1 β) (Figure 08). En outre, l'étude a également permis d'observer une régulation à la hausse stable du récepteur AGE-R1 lors de l'incubation avec l'extrait AHE (Figure 09). Ces résultats suggèrent que l'extrait AHE réduit le stress oxydatif et la réponse inflammatoire induite par les AGE en influant sur l'expression de récepteurs AGE antagonistes, à savoir RAGE (régulation à la baisse) et AGE-R1 (régulation à la hausse).

Induction des facteurs de cicatrisation

Dans le cas de la réépithélialisation suite à une plaie, la E-cadhérine coordonne les forces de traction qui favorisent une migration directionnelle collective des cellules épithéliales⁽¹¹⁾. Il a été constaté que la E-cadhérine est exprimée dans deux isoformes de poids moléculaire différent : E-cadhérine B1 (120 kDa) et E-cadhérine B2 (90- 100 kDa). La paxilline, de par sa participation à des cascades de signalisation multiples et à la formation d'adhésions focales (FA pour focal adhesions en anglais), a un rôle critique au cours de la

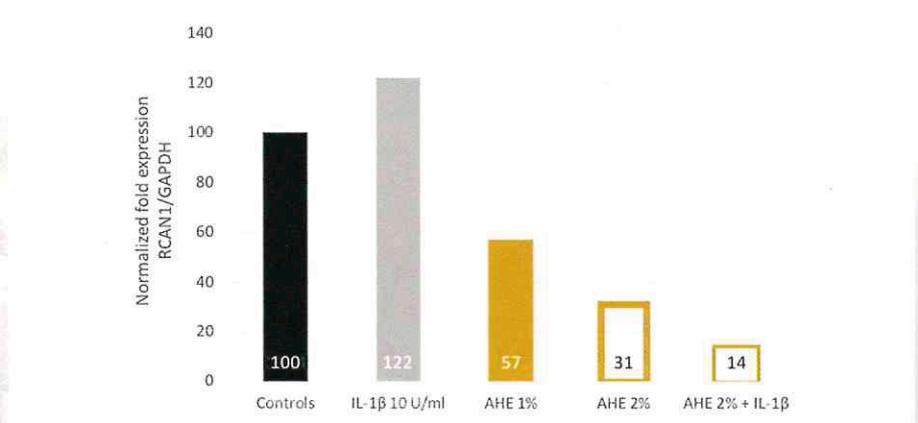


Figure 07. Effet d'un extrait AHE à 2 % sur l'expression de RCAN1. La GAPDH a servi de témoin interne de normalisation.

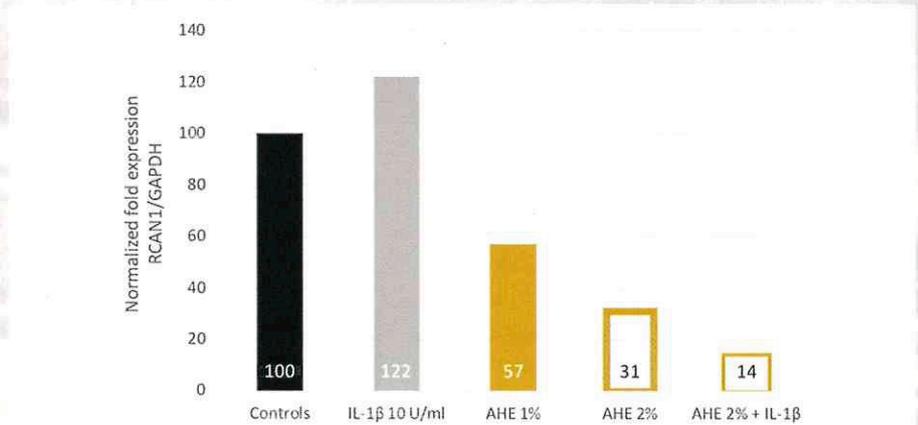


Figure 08. Effet de l'extraction d'un extrait AHE à 2 % sur l'expression génique des récepteurs de produits de glycation avancée (RAGE) dans les cellules NHDF stimulées par l'interleukine IL-1 β . La glycérylaldehyde-3-phosphate déshydrogénase ou GAPDH a servi de témoin interne de normalisation et la méthode Ct de seuil de cycle comparatif a permis de quantifier les données. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm SEM à partir de N=2.

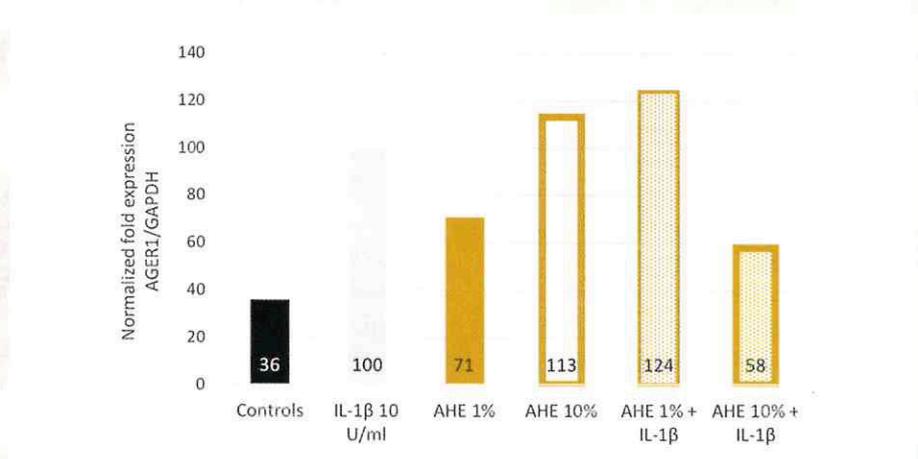


Figure 09 : Effet de l'extraction d'un extrait AHE à 2 % sur l'expression génique des récepteurs de produits de glycation avancée (AGE-R1) dans les cellules NHDF stimulées par l'interleukine IL-1 β . La GAPDH a servi de témoin interne de normalisation et la méthode Ct de seuil de cycle comparatif a permis de quantifier les données. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm SEM à partir de N=2.

migration cellulaire et ainsi lors de la cicatrisation. L'extrait AHE à 1 % a provoqué une multiplication par 1,6 et 1,3 de l'expres-

sion des E-cadhérines B1 et B2 sur le modèle de peau lésée (Figure 10). Le traitement avec un extrait AHE à 5 % a entraîné une

répression multipliée par 0,8 de la E-cadhérine B1, ainsi que la répression complète de la E-cadhérine B2 sur le modèle de peau lésée, avec cependant une induction multipliée par 1,5 de la E-cadhérine B1 et une induction multipliée par 1,7 de la E-cadhérine B2 sur le modèle de peau intacte. Le traitement des cellules avec l'extrait AHE à 5 % a d'autre part entraîné une induction multipliée par 2,4 de la paxilline. Ces résultats suggèrent que les extraits AHE à 1 % et à 5 % ont un effet positif sur la cicatrisation par la promotion de l'expression de la E-cadhérine et de la paxilline dans les kératinocytes humains, respectivement.

Propriétés pro-âge avancées

Une réduction des niveaux des composants dermiques fonctionnels tels que les collagènes entraîne l'émergence de caractéristiques cliniques de vieillissement, comme les rides et une élasticité réduite⁽¹²⁾. Au terme d'un traitement d'une durée de 28 jours avec une crème de jour contenant du AHE à 2,5 %, une amélioration significative (4 %) de la fermeté de la peau (effet tenseur du produit) a été constatée, tout comme une amélioration significative (11 %) de la viscoélasticité (action anti-âge du produit) et de la plasticité (12 %) chez 43 %, 67 % et 48 % des sujets, respectivement. Une augmentation significative (6 %) du taux d'hydratation cutanée et de la luminosité du teint (17 %) a été observée, en cohérence avec les effets du produit en termes d'hydratation et d'éclat (Figures 11a, 11b, 11c).

Renforcement de l'efficacité de nettoyage

Le nettoyant facial enrichi d'un extrait AHE à 1,5 % a présenté une grande efficacité (environ 98 %) en termes d'élimination du dépôt de microparticules de carbone présent sur la peau. Une amélioration significative de l'indice d'élimination du groupe traité a été constatée par comparaison avec le groupe témoin ($p < 0,006$). Ainsi, l'extrait AHE a un effet de nettoyage/antipollution hautement efficace. Plus particulièrement, les sujets de l'étude n'ont signalé aucun signe clinique d'intolérance ou de sensation de gêne de quelque nature que ce soit.

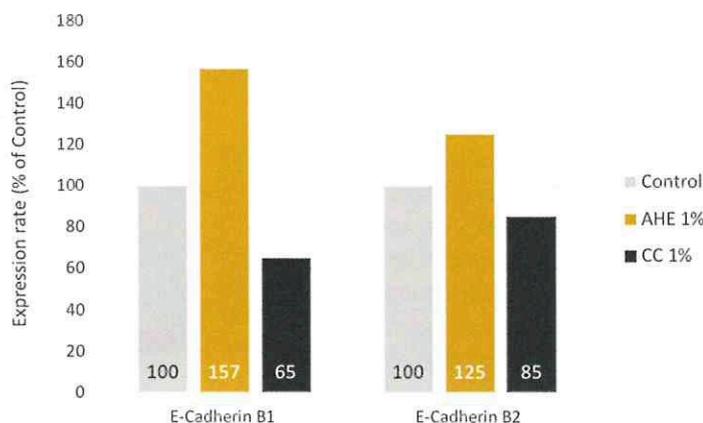


Figure 10. Taux d'expression de la E-cadhérine après un traitement avec l'extrait AHE à 1 % ; multiplication par 1,6 et par 1,3 de l'expression de la E-cadhérine B1 et de la E-cadhérine B2, respectivement, par comparaison avec le témoin, c'est-à-dire le milieu de culture ; (AHE - Alpin Heilmoor Extract, CC - charbon actif).

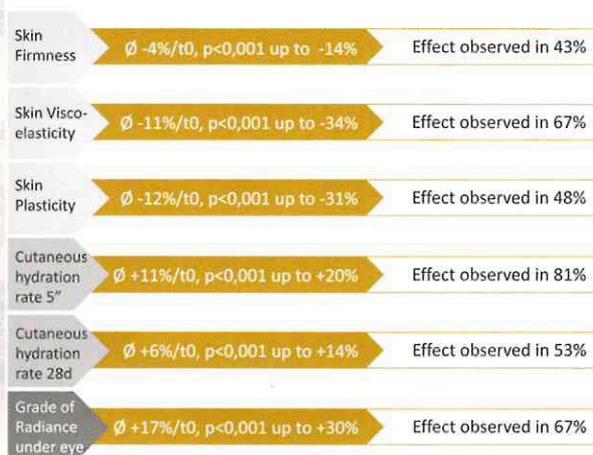


Figure 11a. Présentation des changements cutanés au terme d'un traitement d'une durée de 28 jours avec un extrait AHE à 2,5 %.



Figure 11b. Effet pro-âge (poche sous les yeux) de l'extrait AHE à 2,5 % ; JO.

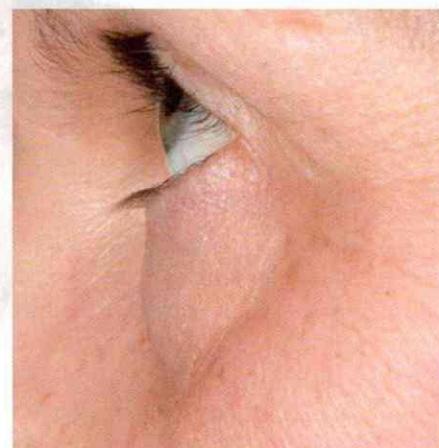


Figure 11c : Effet pro-âge (poche sous les yeux) de l'extrait AHE à 2,5 % ; J28.

Effet apaisant préventif immédiat

L'irritation cutanée est un état de la peau bien connu et répandu. L'extrait AHE a puissamment réduit de 80 % la durée de

picotement induit par l'acide lactique chez la totalité des sujets. Qui plus est, il a provoqué une réduction significative de l'intensité de picotement de 48 %, 89 % et

100 % après 30 secondes, 5 minutes et 15 minutes respectivement, suivant son application, comme l'ont signalé 86 % à 100 % des sujets. L'extrait AHE a également réduit de manière significative la note de réactivité cutanée d'environ 67 %, chez 97 % des sujets après une durée d'utilisation de 28 jours (Figures 12a, 12b, 12c). Ces résultats suggèrent que l'extrait AHE est un anti-irritant avec à la fois des effets apaisants préventifs et immédiats.

De plus, l'extrait AHE a provoqué une réduction significative de l'intensité de picotement lors de son application sur une peau traitée à la capsaïcine : une réduction moyenne de 50 % a été observée par 55 % des sujets dans les 30 secondes qui ont suivi l'administration, alors que 70 % des sujets ont signalé une réduction moyenne de 70 % de l'intensité de picotement dans un délai de 3 minutes après application de l'extrait AHE. Aucune différence n'a été signalée quant à la réduction de l'intensité de picotement dans un délai de 6 minutes et de 9 minutes respectivement, après administration de l'extrait AHE à 2,5 % (Figure 13). Une réduction significative de 69 % de la durée de picotement a également été observée chez 90 % des sujets. En outre, une amélioration significative de 48 % en moyenne de la réactivité cutanée a été observée dans 68 % des sujets au terme de 28 jours.

Efficacité anti-acné et tolérabilité cutanée

L'activation d'une immunité innée par l'expression des cytokines par les kératino-cytes, qui entraîne l'hyperkératinisation de l'unité pilosébacée, joue un rôle essentiel dans la formation de l'acné¹³. Au terme d'une application biquotidienne pendant une durée de 28 jours, l'extrait AHE de 1,5 % a provoqué une réduction significative d'un point de vue statistique du nombre de microcytes, de papules et de pustules. De plus, une réduction significative du nombre total de lésions (nombre total de lésions non inflammatoires et inflammatoires) a été observée (Figures 14a, 14b, 14c). L'extrait AHE a également provoqué une réduction de l'expression porphyrine, qui

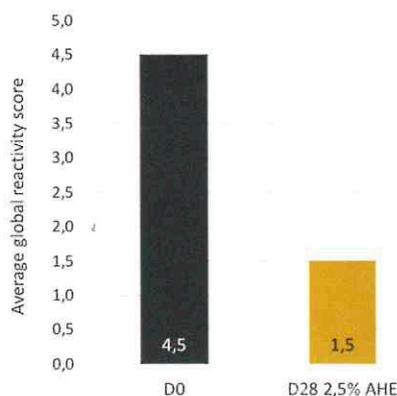


Figure 12a. Efficacité de l'effet apaisant préventif de l'application de l'extrait AHE à 2,5 % pendant une durée de 28 jours ; réduction de la note globale de réactivité d'environ 67 % chez 97 % des sujets ($p < 0,001$) ; (J0 - jour précédant le début du traitement, J28 avec application de l'extrait AHE à 2,5 % - 28^e jour de traitement avec l'extrait AHE à 2,5 %).



Figure 12b. Effet apaisant préventif de l'extrait AHE à 2,5 % ; J0.



Figure 12c. Effet apaisant préventif de l'extrait AHE à 2,5 % ; J28.

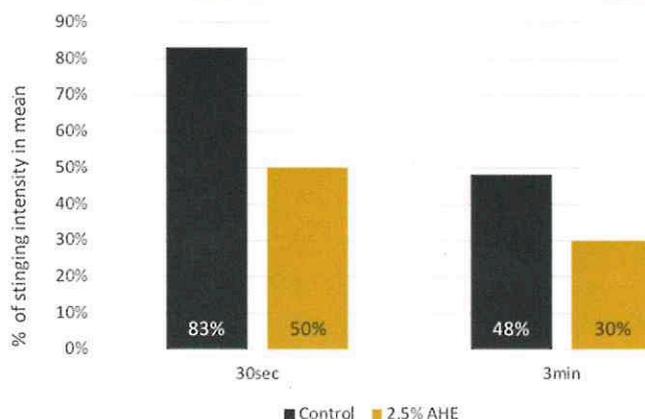


Figure 13. Effet apaisant immédiat induit par l'extrait AHE à 2,5 % ; réduction significative d'un point de vue statistique de l'intensité moyenne de la note de picotement après une durée respective d'application de 30 secondes ($p < 0,001$) et de 3 minutes ($p < 0,001$) chez 55 % et 70 % des sujets.

caractérise une réduction de la sensibilité aux lésions acnéiques, avec cependant des résultats non significatifs d'un point de vue

statistique. L'extrait AHE a été très bien toléré et environ 73 % et 82 % des sujets ont respectivement indiqué qu'une utilisation

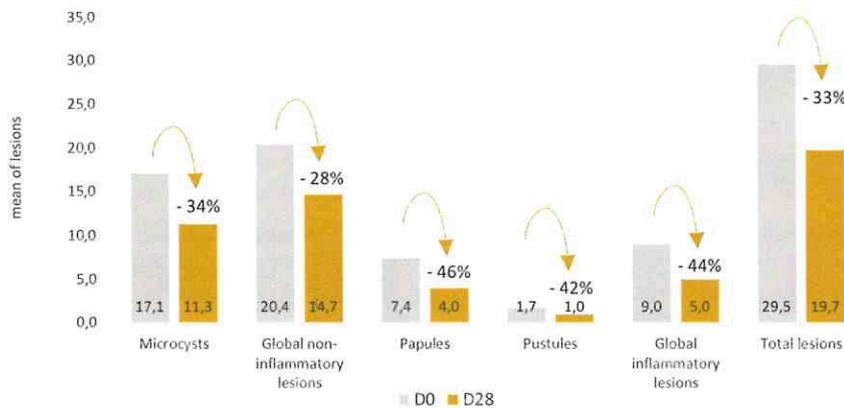


Figure 14a. Efficacité anti-acnéique de l'application de l'extrait AHE à 1,5 % pendant une durée de 28 jours ; réduction significative d'un point de vue statistique du nombre de microcystes, du nombre total de lésions inflammatoires et non inflammatoires, ainsi que du nombre de papules et du nombre total de lésions ($p < 0.0001$) ; (J0 – jour précédant le début du traitement, d28 – 28^e jour de traitement avec l'extrait AHE à 2,5 %)



Figure 14b. Efficacité anti-acnéique de l'extrait AHE à 1,5 % ; J0.



Figure 14c. Efficacité anti-acnéique de l'extrait AHE à 1,5 % ; J28.

régulière du produit prévenait ou réduisait l'apparition d'acné inflammatoire.

Conclusion

Notre étude a établi le rôle de l'extrait AHE dans la promotion des facteurs de cicatrisation (E-cadhérine et paxilline), ainsi que dans l'élimination des cytokines impliquées dans l'inflammation in vitro. L'étude a également souligné son efficacité quant à l'élimination du stress oxydatif et la prévention des facteurs de vieillissement. En outre, il a été démontré que l'extrait AHE renforce l'intégrité de la barrière cutanée par induction de l'expression de deux cytokératines différentes. De plus, l'extrait AHE participe à l'équilibre du microbiome cutané et en maintient la diversité et la vitalité. Lors de l'essai in vivo, il a montré des propriétés anti-irritantes, anti-acnéiques, antipollution et pro-âge. L'extrait AHE a également été très bien toléré, ce qui souligne ses caractéristiques bénéfiques pour une utilisation future sous des formes d'application différentes (avec et sans rinçage) ●

Références

- (1) Gomes C, Carretero M, Pozo M, Maraver F, Cantista P, Armijo F, et al. Peloids and pelotherapy: Historical evolution, classification and glossary. *Appl Clay Sci*. 2013 May 1;75-76:28-38.
- (2) Kumar V, Bouameur J-E, Bär J, Rice RH, Hornig-Do H-T, Roop DR, et al. A keratin scaffold regulates epidermal barrier formation, mitochondrial lipid composition, and activity. *J Cell Biol Internet*. 2015 Dec 7;211(5):1057-75. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644517>.
- (3) Borg M, Brincat S, Camilleri G, Schembri-Wismayer P, Brincat M, Calleja-Agius J. The role of cytokines in skin aging. *Climacteric*. 2013 Oct;16(5):514-21.
- (4) Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging Internet*. 2018 Apr 26;13:757-72. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731617>
- (5) Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ 2nd. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2004 Dec;18(15):1791-800.
- (6) Shim JH. Prostaglandin E2 Induces Skin Aging via E-Prostanoid 1 in Normal Human Dermal Fibroblasts. *Int J Mol Sci Internet*. 2019 Nov 7;20(22):5555. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31703303>.
- (7) Peiris H, Dubach D, Jessup CF, Unterwieser P, Raghupathi R, Muyderman H, et al. RCAN1 regulates mitochondrial function and increases susceptibility to oxidative stress in mammalian cells. *Oxid Med Cell Longev Internet*. 2014/06/09. 2014;2014:520316. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009690>.
- (8) Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant Internet*. 2018/04/25. 2018 May;27(5):729-38. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29692196>.
- (9) Lohwasser C, Neureiter D, Weigle B, Kirohner T, Schuppan D. The receptor for advanced glycation end products is highly expressed in the skin and upregulated by advanced glycation end products and tumor necrosis factor-alpha. *J Invest Dermatol*. 2006 Feb;126(2):291-9.
- (10) Shen C-Y, Lu C-H, Wu C-H, Li K-J, Kuo Y-M, Hsieh S-C, Yu C-L. The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE- Related Diseases. *Internet*. 2020 Nov 27;25(23): 5591. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7729569>.
- (11) Li L, Hartley R, Reiss B, Sun Y, Pu J, Wu D, et al. E-cadherin plays an essential role in collective directional migration of large epithelial sheets. *Cell Mol Life Sci Internet*. 2012;69(16):2779-89. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1007/s00018-012-0951-3>.
- (12) Shin J-W, Kwon S-H, Choi J-Y, Na J-I, Huh C-H, Choi H-R, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr;20(9).
- (13) Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017 Sep;31 Suppl 5:8-12.

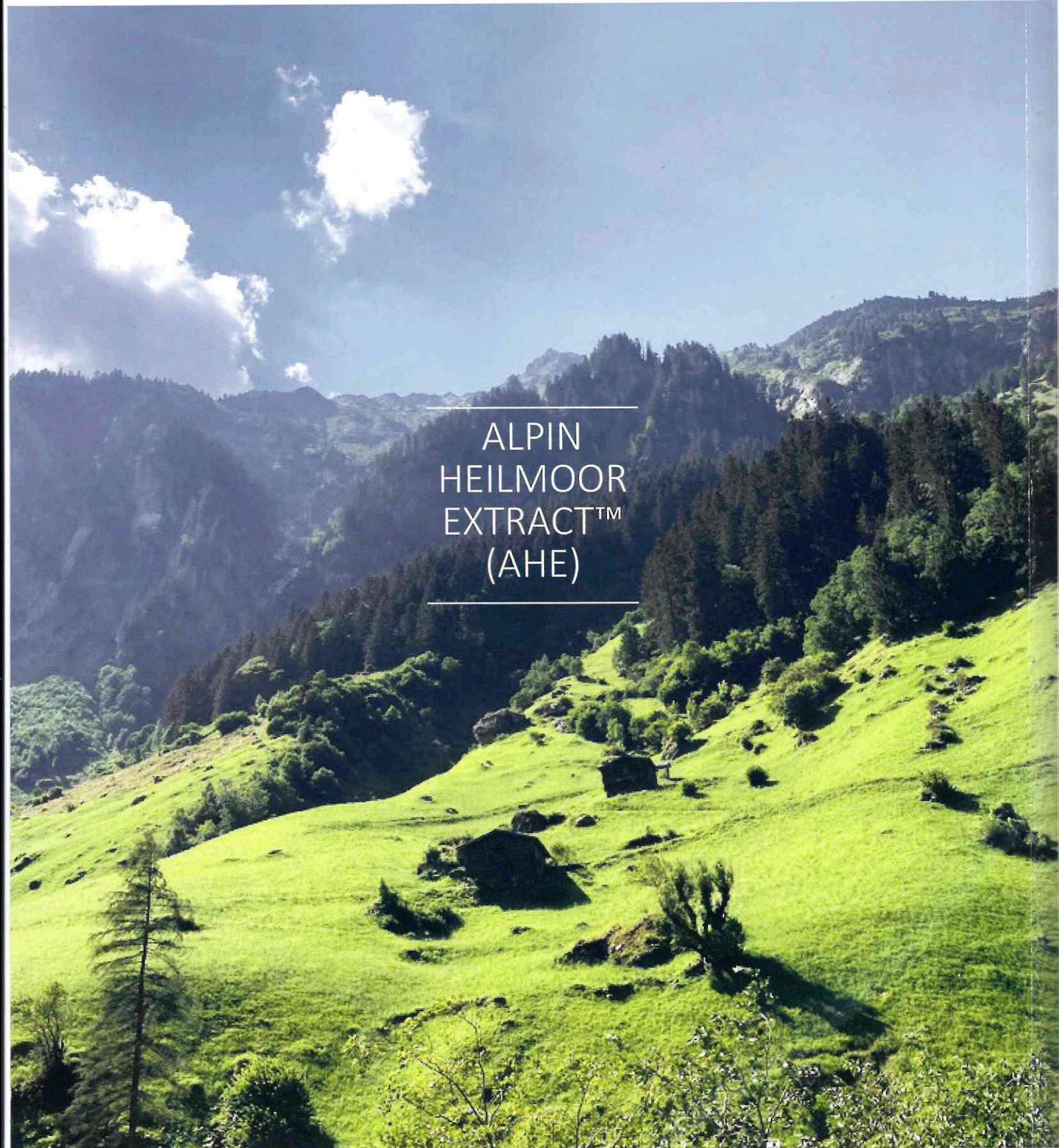
**100% NATURAL DARK
MICRONIZED POWDER**

(Vegan, Ecocert/Cosmos & Natrue)

**BALANCES THE
MICROBIOME**

**REDUCES
INFLAMM-AGING**

**FOR SENSITIVE,
MATURE &
PROBLEM SKIN**



ALPIN
HEILMOOR
EXTRACT™
(AHE)

PREMIUM ORGANIC GmbH

Töplach 10 | 9313 St. Georgen am Längsee | AUSTRIA
office@premium-organic.com | www.premium-organic.com

EMAIL US TODAY FOR A SAMPLE OF THIS INNOVATIVE BIOACTIVE.