

Biotechnologie au service de la cosmétique

E. FILAIRE^{1,2}, J. GERBORE³, J.B. GUYO¹, A. DREUX-ZIGHA³,
F. TERRISSE³, E. RANOUILLE¹, J.Y. BERTHON¹

*1 GREENTECH. BIOPÔLE CLERMONT-LIMAGNE 63360 SAINT
BEAUZIRE, FRANCE*

*2 UNIVERSITY CLERMONT AUVERGNE. UMR 1019 INRA-UCA,
UNH (HUMAN NUTRITION UNITY), ECREIN TEAM, 63000
CLERMONT-FERRAND, FRANCE*

*3 BIOVITIS. BIOPÔLE CLERMONT-LIMAGNE 63360 SAINT
BEAUZIRE, FRANCE*



Introduction

La cosmétique comme tous les secteurs employant des ressources naturelles bénéficie des avancées des biotechnologies et les utilise pour innover et proposer des produits respectueux de l'environnement et de la santé des consommateurs. Les nouveaux produits doivent répondre à des critères tels l'absence de conservateur, les solvants « verts », le sourcing durable issu de ressource naturelle renouvelable.... Ces biotechnologies sont présentes dans la majorité des produits de beauté. Elles sont des alliées qui permettent d'associer le meilleur des technologies déjà développées en dermatologie et les approches issues de la nature.



Les solvants et l'extraction

Si auparavant, de nombreux solvants agressifs tels le chloroforme ou le phénol étaient employés pour enrichir des extraits ou isoler certaines molécules d'intérêts, aujourd'hui les solvants utilisés dans les laboratoires cosmétiques doivent assurer un

cahier des charges strict. Les solvants doivent être « verts », c'est-à-dire issus du développement durable. L'éthanol, par exemple, peut être produit par certaines plantes comme la betterave (*Beta vulgaris*), la canne à sucre (*Saccharum officinarum*) ou le maïs (*Zea mays*) car riche en sucre. L'eau est le solvant cosmétique par excellence répondant à l'ensemble des critères et est source de nombreuses études. En dehors des paramètres de dureté ou d'acidité pouvant la caractériser, des biotechnologies innovantes ont permis d'établir des procédés originaux d'extraction. En effet, l'extraction assistée par enzyme (EAE) est une technologie performante répandue chez les concepteurs d'ingrédient cosmétique. Par l'utilisation assez fine de ces enzymes, les rendements d'extraction de certaines cibles moléculaires issus du métabolisme primaire (carbohydrates, protéines, lipides) ou secondaires (polyphénols, alcaloïdes,...) peuvent être augmenter de façon importante. Par exemple, la comparaison entre une extraction par macération et une extraction par EAE chez l'algue ulve a montré un gain d'efficacité de l'extrait sur la prolifération de fibroblastes, activité fréquemment recherchée en industrie cosmétique (Fournière et al., 2019).

La société Biolie, créée en 2012, après dix ans de recherche à l'Université de Lorraine, située près de Nancy, en France, spécialisée dans l'extraction enzymatique d'ingrédients naturels d'origine végétale, conçoit des mélanges enzymatiques spécifiques, adaptés à la biomasse et aux objectifs d'extraction. Les ingrédients proposés peuvent être sous forme hydrosoluble (cas de Firever[®], actifs aqueux, obtenu à partir d'un coproduit forestier, avec une application anti-âge, éclaircissant) ou sous forme liposoluble (exemple d'huiles colorées naturelles, de la gamme Rainb'oil).

Dans le cas d'une matière première comme la noix de coco, l'utilisation d'enzymes telle que les cellulases (Celluclast[®]), l' α -amylase (Thermamyl[®]), des mélanges de carbohydrases (Viscozyme[®]), ou des protéases neutres (Neutrase[®]) a permis d'extraire de façon simultanée à des taux élevés des protéines et des corps gras (Sant'anna et al., 2003). L'avantage est la co-extraction de produits ciblés (lipides, protéines) et l'élimination des impuretés pouvant être retrouvées dans des processus d'extraction classique.

Le rendement faible des extractions huileuses à partir de matière végétale est la conséquence du maintien de structure cellulaire persistante, comme la double paroi végétale, qui emprisonne l'huile. La solution la plus classique pour libérer ces substances aujourd'hui est l'utilisation d'un puissant solvant apolaire comme l'hexane ou le benzène. En cosmétique, ces solvants sont peu utilisés à cause de leur impact négatif sur l'environnement, leur sourcing chimique et leur toxicité sur les cellules humaines.

L'utilisation de biotechnologie tel que les EAE est une des solutions pour extraire les composés huileux avec des rendements d'importance sans pénaliser l'environnement. Les différentes études utilisant les EAE révèlent que l'association de plusieurs enzymes simultanée est plus bénéfique que l'utilisation d'une seule dans les processus d'extraction des matières premières végétales (Wang et al., 2017 ; De Figueiredo et al., 2018). Cette observation est à corréler à la grande hétérogénéité physico-chimique et structurale en substrats présents dans les plantes. Cependant, les EAE ne doivent pas être dissociés des autres paramètres pouvant influencer l'efficacité d'extraction tels que la taille des fragments végétaux traités, la température, la concentration en enzyme, le pH ou encore le volume d'extraction (Lobedanz et al., 2016).

L'extraction est l'un des secteurs les plus influencée par la biotechnologie. Les technologies sont principalement basées sur les propriétés des solvants classiques

comme l'eau ou l'éthanol, très apprécié pour leur faible impact sur l'environnement et leur qualité de développement durable. La pression négative ou positive, ainsi que l'abaissement ou l'augmentation de la température, permettent de moduler la spécificité d'extraction. Par exemple, pour l'extraction d'une même matière, les composés extraits ne seront pas les mêmes par l'utilisation de l'eau subcritique ou des ultrasons. L'eau subcritique est un procédé permettant de chauffer l'eau à 250-300 °C tout en conservant l'eau sous forme liquide. La polarité de la molécule d'eau, c'est-à-dire la répartition des charges, est alors modifiée et se rapproche des propriétés d'autres solvants efficaces, mais nuisibles par leur dangerosité. L'extrait devient alors spécifique, efficace et sécurisé. De nombreuses plantes ont été extraites avec l'eau subcritique donnant des rendements similaires à l'extraction par des solvants classiques tels que le méthanol, solvant non tolérés en cosmétique. Parmi les exemples, le romarin (*Rosmarinus officinalis*), la camomille sauvage (*Matricaria recutita*), le sené (*Cassia augustifolia*) (Ibanez et al., 2003 ; Cvetanovic et al., 2019 ; brevet : WO2010034971A2).

Phénobio (groupe Lubrizol depuis 2019), implanté près de Bordeaux, en France, a développé, via la technologie d'extraction à l'eau subcritique, des ingrédients avec un profil phytochimique particulier, un rendement d'extraction plus élevé et sans résidus de solvants.

Les ultrasons sont utilisés principalement pour lyser les matières premières végétales et optimiser l'efficacité d'extraction. La technologie s'appuie sur des ondes qui vont provoquer des zones de compressions/dépansions entraînant des mouvements moléculaires. Ce mécanisme répété crée des bulles de cavitation qui vont osciller entre deux états jusqu'à rupture et libérer de l'énergie permettant l'extraction.

En cosmétique, Archimex a été à l'origine de l'extraction industrielle en France par micro-ondes. Diverses sociétés comme Oleos-Hallstar, Antofénol, mais aussi Greentech, utilisent cette technologie des micro-ondes et d'ultrasons, permettant d'extraire des composés bioactifs polaires, ou apolaires.



Cosmétique et microorganismes

C'est avec la production d'aliments fermentés (production de bière, de fromage et de produit laitiers, pain, vin...) que l'utilisation de microorganismes pour la conservation des aliments annonce la naissance des biotechnologies au service de l'humanité depuis l'aube de la civilisation. Depuis, les technologies microbiennes se sont élargies grâce aux développements du génie génétique, à l'accès la biodiversité microbienne avec les approches métagénomiques, l'instrumentation et la miniaturisation (par exemple la microfluidique), et au développement et à l'application croissante de la biologie synthétique.

Parce que les objectifs de durabilité ont des composantes et des exigences très diverses et complexes, les biotechnologies microbiennes ont la capacité de contribuer substantiellement à différents niveaux et dans de nombreux domaines aux efforts mondiaux pour atteindre le développement durable (Figure 7.1) (Timis et al., 2017).

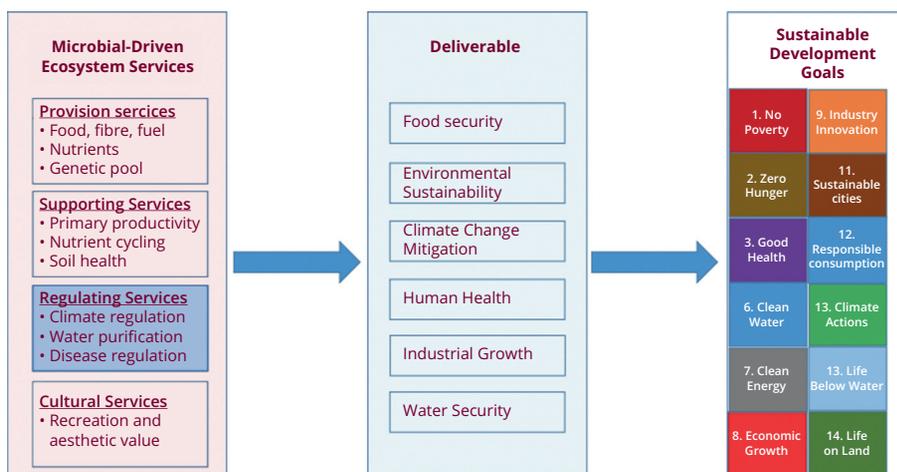


Figure 7.1

Les contributions des biotechnologies microbiennes aux objectifs de développement durable fixés par l'Organisation mondiale de la santé pour horizon 2030 (UN 2030 Agenda ; <http://anhinternational.org/2015/09/30/united-nations-sustainable-development-goals-better/>)

7.1. Application des micro-organismes pour le sourcing des ingrédients cosmétiques

Dans le paragraphe qui va suivre, un focus sur l'exploitation des biotechnologies blanches pour la recherche et l'approvisionnement de molécules biosourcées dans le domaine de la cosmétique est fait avec des exemples de réalisations industrielles d'actifs cosmétiques. Les applications sont catégorisées en fonction des grandes familles d'ingrédients cosmétiques qui jouent un rôle fondamental dans la formule.

7.1.1. Les émoullients

Ils sont souvent utilisés comme synonyme d'ingrédients hydratants. En plus de leurs effets hydratants, les émoullients sont étroitement liés aux propriétés sensorielles des cosmétiques (Douguet et al., 2017). Ainsi, ils sont associés à un ensemble de caractéristiques spécifiques qui peuvent être ressenties (la douceur, l'élasticité et l'étalement du produit cosmétique) ou vues (c'est-à-dire le brillant ou le degré de mat) (Chao et al., 2018). Lors de la formulation de cosmétiques hydratants, le choix de l'émoullient dépend de plusieurs facteurs importants tels que la structure chimique et les propriétés physiques car ils peuvent être corrélés avec leurs profils sensoriels (Gorcea et Laura, 2010). En fonction de leurs structures chimiques, les émoullients peuvent être classés en hydrocarbures, alcools gras, esters et dérivés de silicone. Les émoullifiants à base d'hydrocarbures comprennent les émoullifiants naturels qui peuvent être obtenus à partir de sources animales, végétales ou minérales, ainsi que les hydrocarbures synthétiques dérivés de pétrole (Alander, 2012). Parmi les émoullients

hydrocarbonés naturels, il y a le squalane, le dérivé stable du squalène qui peut être trouvé chez les animaux et les plantes (Alander, 2012 ; Popa et al., 2015).

Le squalane est l'un des grands émollients de la nature mais son approvisionnement auprès des requins des grands fonds limite son utilisation. Afin de protéger la biodiversité, l'intérêt de trouver de nouvelles sources naturelles a augmenté et la plupart du squalane sur le marché proviennent désormais de sources végétales, comme l'huile d'amarante, ou l'huile d'olive (Alander, 2012). De plus, les progrès récents de la biotechnologie ont fourni une voie de production pour un squalane biosourcé, maintenant ses performances et résultant de la fermentation de matières premières dérivées du sucre, une source renouvelable (Mcphee et al., 2014). Cette nouvelle approche est basée sur l'exploitation de voie isoprénolide pour permettre la fabrication à l'échelle commerciale de squalane à partir de sucres fermentescibles. Le β -farnésène, précurseur biosynthétique naturel du squalène, est produit à l'échelle industrielle par fermentation à l'aide de la levure commune *Saccharomyces cerevisiae*. La levure est ensuite éliminée. Les technologies d'hydrogénation et de purification existantes peuvent ensuite être utilisées pour fabriquer du squalane de haute pureté. La société américaine de biotechnologie industrielle Amyris a lancé sur le marché « Neossance Squalane », un squalane de grade pharmaceutique biosourcé (sucre de canne). Il est à présent commercialisé par sa coentreprise avec Nikkol dénommée Apprinova.

7.1.2. Les exfoliants

Ils sont de plus en plus utilisés par le consommateur en raison de leur préoccupation accrue pour l'image et la santé de la peau. Il existe des exfoliants physiques et chimiques, tous deux conçus pour atteindre le même objectif qui vise à éliminer les cellules mortes de la peau et préparer cette dernière à absorber efficacement les produits hydratants. Les exfoliants physiques éliminent les cellules mortes de la peau par abrasion physique tandis que les exfoliants chimiques sont conçus pour augmenter le renouvellement cellulaire.

Les exfoliants chimiques englobent des enzymes de fruits, des alpha-hydroxyacides (AHA) et des bêta-hydroxyacides (BHA) qui conviennent mieux aux peaux grasses à tendance acnéique. Contrairement aux AHA, souvent irritants, solubles dans l'eau, dont les effets sont les plus remarquables à la surface de la peau, les BHA sont solubles dans l'huile et peuvent pénétrer plus profondément. Les AHA sont constitués d'acide lactique, acide malique, acide tartrique, acide citrique, acide mandélique et acide glycolique. Le plus connu et largement utilisé est l'acide lactique, présent naturellement dans le lait, fruits et légumes. Il est issu de processus de fermentation utilisant des bactéries spécifiques telles que *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Plusieurs produits cosmétiques contiennent les AHA issus de produits de fermentation de ses bactéries. Greentech SA, groupe spécialisé dans les biotechnologies, a développé des actifs cosmétiques enrichis en AHA grâce à la maîtrise des processus de fermentation des bactéries lactiques. C'est le cas notamment de la gamme des Ferment'actifs, dont le Ferment'actif framboise, enrichi en acide lactique, utilisable dans les soins anti-âge et éclat du teint (en assurant le renouvellement cellulaire) et hydratant de la peau, mais également dans les soins des cheveux (en apportant de la brillance) (source : Greentech). Cette société a également été la première à lancer au milieu des années 1990, une protéase produite à partir d'une fermentation d'*Aspergillus niger*, dans le but de développer un exfoliant, stimulateur du renouvellement cellulaire.

La société Metabolic Explorer (MetEx), basée en Auvergne, en France, a également développé un procédé de fermentation pour la production d'acide glycolique, utilisé comme actif anti-âge en cosmétique. Cet ingrédient fonctionnel, d'origine naturelle, est une alternative naturelle aux procédés pétrochimiques existants (source : Metex).

7.1.3. Les polymères

Ils sont largement utilisés en cosmétique, en particulier dans les émulsions cutanées, comme épaississants et modificateurs de rhéologie, mais aussi comme stabilisateurs d'émulsion et émulsifiants (Iwata et Shimada, 2013).

Un large éventail de polymères comprend des polymères naturels (par exemple gomme de xanthane, pectine d'alginate et chitosan), semi-synthétiques (par exemple dérivés de cellulose) et synthétiques (par exemple carbomères, silicones, poloxamères, polyacrylamide, polyéthylène et ses copolymères). Ces derniers sont très largement utilisés comme en témoignent les polymères à base de silicone. Malgré les avantages de ces molécules, la durabilité et la biodégradabilité de ces matériaux sont préoccupantes. Bien qu'ils ne soient pas en mesure de reproduire les performances exactes des polymères synthétiques, les matériaux naturels sont de bonnes alternatives pour surmonter les problèmes de durabilité des polymères synthétiques (Benabid et Zouai, 2016). La gomme de xanthane est un polymère produit au cours de la fermentation de *Xanthomonas campestris*. En plus d'être un épaississant très efficace, ce polymère offre une très bonne stabilité. Différentes stratégies ont été utilisées pour améliorer la production ainsi que la purification du xanthane. L'utilisation de milieux solides et semi-solides est plus économique en énergie que les milieux liquides. L'utilisation d'ADN recombinant associée à des modifications génétiques permet d'augmenter la production de gomme de xanthane (Xiaohui et al., 2018). Les applications industrielles typiques de la gomme de xanthane couvrent aujourd'hui les domaines de l'agro-alimentaire, les cosmétiques, les nettoyeurs... Dans le domaine biomédical et biotechnologique, de nouvelles applications du xanthane apparaissent en continu. Par exemple, l'injection intra-articulaire de xanthane semble être une méthode de traitement alternative pour l'arthrose car il agit comme un amortisseur élastique lors des mouvements à faible impact de l'articulation et comme un lubrifiant visqueux lors des mouvements à fort impact (Petri, 2015 ; Thakur et Thakur, 2016).

Autre polymère naturel très utilisé en cosmétique est l'acide hyaluronique, reconnu pour ses effets cicatrisants, son caractère hygroscopique, ses propriétés volumatrices. Il active, en outre, la synthèse de collagène et inhibe les métalloprotéinases, impliquées dans la dégradation des fibres de collagène, lui conférant des propriétés anti-âge très intéressantes.

7.1.4. Les solvants

Ils représentent une partie importante de nombreux produits cosmétiques en tant que substances utilisées pour les extractions, les séparations, les formulations et les processus de synthèse. Les solvants organiques sont les plus courants, mais sont reconnus comme étant très préoccupants pour l'environnement, pour leur impact sur la pollution car la plupart d'entre eux proviennent de l'industrie pétrochimique, comme les glycols à base de pétrole (propylène glycol). De plus, ces solvants peuvent être nocifs pour la santé humaine, provoquant une irritation et une sensibilisation

cutanée comme cela a été décrit pour le propylène glycol (Jacob *et al.*, 2018). En tant que substituts plus durables et plus sûrs des solvants à base de pétrole, il existe des glycols dérivés de la biofermentation. Le 1,3-propanediol est un substitut naturel du propylène glycol produit à partir de la fermentation de sucre de maïs (Beerling, 2014 ; Durham *et al.*, 2010 ; Joerger *et al.*, 2007).

Dupont & Tate Lyle ont mis sur le marché le Zemea Propanediol issu de 12 ans de recherche & développement. Ce solvant est aujourd'hui très largement utilisé dans la formulation des produits cosmétiques pour la peau, les cheveux, les déodorants, les parfums et autres produits cosmétiques et de soins personnels. Il peut être utilisé comme humectant, booster de conservation, émollient, solvant naturel, exhausteur de viscosité, modificateur de toucher et pour l'extraction et la dilution botaniques. Il peut également être utilisé comme composant dans divers types d'ingrédients, y compris un support pour des actifs, des extraits botaniques ou des parfums, un ingrédient dans des systèmes de conservation naturels et pour développer des esters et des éthers naturels.

Il convient de noter que la sélection du solvant peut considérablement affecter le résultat du processus. Par conséquent, il est possible qu'un remplacement d'un solvant « non vert » par un solvant « vert » puisse conduire, par exemple, à un rendement plus faible du produit et à davantage de déchets, ou au besoin de plus d'énergie (Welton, 2015). Ainsi, le remplacement doit être analysé en profondeur pour considérer tout son impact sur le processus global.

7.1.5. Le pH

L'ajustement du pH en cosmétique est important pour maintenir sa valeur dans une certaine plage afin de garantir la sécurité des consommateurs et la stabilité des molécules actives. Pour augmenter le pH d'une formulation, des sels alcalins tels que l'hydroxyde de sodium, de calcium, de magnésium ou de potassium peuvent être utilisés. Cependant, ces derniers seront toujours considérés comme synthétiques et peuvent provoquer des irritations et une sensibilisation de la peau ; deux inconvénients lors de l'examen des ingrédients pour des cosmétiques durables (Bergfeld *et al.*, 2015). L'utilisation de l'acide aminé naturel L-arginine, bien que plus coûteuse car produite à partir de la fermentation microbienne, peut être utilisée comme alternative naturelle. Cet acide aminé a un pH d'environ 10,5 et a des avantages prouvés en termes d'hydratation de la peau et de propriétés anti-âge (Beerling, 2014 ; Sakamoto *et al.*, 2017 ; Souza *et al.*, 2017).

7.1.6. Les anti-oxydants

Ils sont utiles en cosmétique car ils permettent de protéger la formule du produit, notamment contre le rancissement des corps gras (huiles naturelles, graisses et parfums) (Deckner, 2015). En plus d'aider à stabiliser les formulations, les anti-oxydants agissent comme des actifs de soin de la peau, offrant une protection contre le stress oxydatif en éliminant les radicaux libres et en prévenant par conséquent les signes du vieillissement cutané (Allemann et Baumann, 2008).

Habituellement, les antioxydants les plus fréquemment utilisés sont les antioxydants synthétiques, comme l'hydroxytoluène butylé (BHT) et l'hydroxyanisole butylé (BHA), en raison de leur stabilité pendant les processus de préparation (Juncan *et al.*, 2012). Les réactions allergiques cutanées, la cancérogénicité et les perturbations endocriniennes causées par de tels ingrédients ont été décrites, ce qui fait de ce type

d'antioxydants synthétiques une préoccupation majeure (Kyriakopoulou et al., 2013 ; Okereke et al., 2015 ; Rawlings et Harding, 2004).

Les antioxydants naturels peuvent être utilisés comme alternatives aux synthétiques et les vitamines sont les plus populaires pour la protection des produits. Ceux-ci comprennent la vitamine E (tocophérol), A (palmitate de rétinyle) et C (acide ascorbique) extraits de sources végétales (Beerling, 2014 ; Juncan, 2011). En tant qu'actifs cutanés, d'autres extraits de plantes sont disponibles: huile de graines de *Camellia assamica* ; flavonoïdes extraits de pépins de raisin ; polyphénols de grenade (acide ellagique et punicalagine) ; et la liste continue (Chaiyana et al., 2018 ; Soto et al., 2015). On peut également citer la grenade, la fermentation de l'extrait de grenade permettant d'augmenter très significativement son activité antiradicalaire. Il en est du reste de même pour la fermentation de l'extrait de Goji, qui là aussi potentialise l'activité antioxydante de l'extrait.

La société montpelliéraine DEINOVE a lancé son produit Phyt'n'Resist, un caroténoïde nommé phytoène, incolore et décrit pour ses propriétés antioxydantes. Ce caroténoïde est issu de la fermentation d'une bactérie extrémophile *Deinococcus geothermalis* et à partir de composés bio-sourcés.



Prébiotiques, probiotiques et post-biotiques : les micro-organismes pour l'équilibre du microbiote cutané

Le microbiote cutané constitue la partie externe du microbiote de l'organisme humain. La composition de ce microbiote dépend de nombreux facteurs endogènes et exogènes qui vont sans cesse perturber son équilibre. Au moins 19 phyla sont connus pour faire partie du microbiote bactérien de la peau. Les 4 phyla principaux sont *Actinobacteria* (51,8 %), *Firmicutes* (24,4 %), *Proteobacteria* (16,5 %) et *Bacteroidetes* (6,3 %) (Figure 7.2). Il existe une corrélation entre la localisation du microbiote et sa variabilité (Grice et al., 2011).

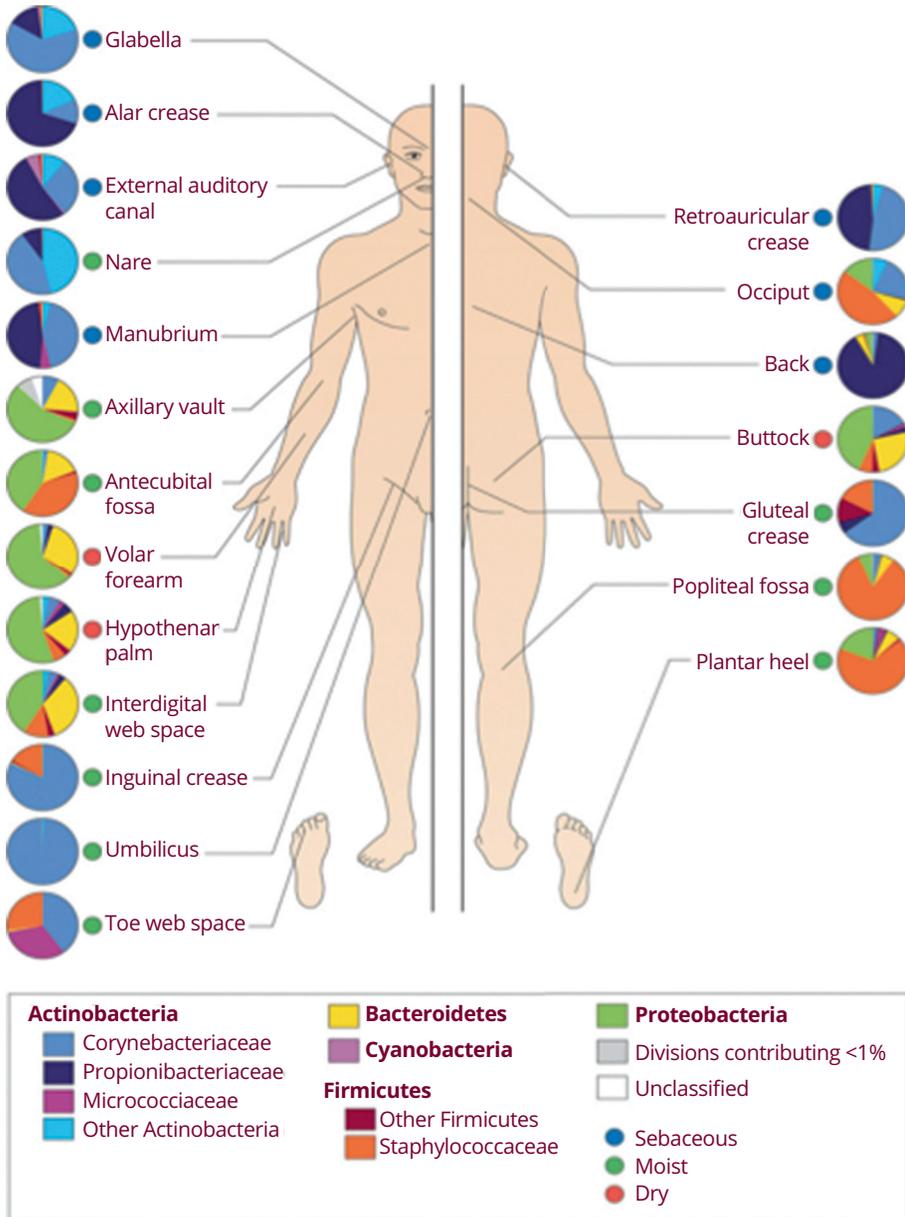


Figure 7.2.

Répartition des principaux Phyla du microbiote cutané (Grice *et al*, 2011).

Le microbiote cutané joue un rôle important qui se situe à plusieurs niveaux (Chen *et al*, 2018)

- Inhibition directe des pathogènes : par l'occupation de l'espace et l'inhibition de la formation de biofilm.
- Immunité adaptative : il régule la production locale de cytokine et influe sur la régulation des lymphocytes dans l'épiderme

- Renforcement de l'immunité acquise par la production de peptides antimicrobiens.

Le déséquilibre du microbiote cutané appelé dysbiose se traduit un certain nombre pathologies cutanées telles que le psoriasis (Benhadou et al., 2018), la rosacea (Zaidi et al., 2018), l'eczéma (Baviera et al., 2014) ou encore l'acné (Fitz-Gibbon et al., 2013).

Autrefois décriées, les bactéries sont les nouvelles cibles des développements cosmétiques compte tenu du rôle crucial du microbiote cutané dans la protection et la défense de la peau. De nouvelles gammes de produits contenant des prébiotiques, probiotiques, post-biotiques et symbiotiques sont mises sur le marché. Mais avant, il est important de faire une brève définition sur chaque terminologie (Figure 7.3).

Le terme prébiotique désigne une substance alimentaire non digestible qui va stimuler sélectivement la croissance et/ou l'activité de certaines bactéries. Ils stimulent la croissance des bactéries à effet positif, aux dépens des autres à effets négatifs.

Le terme probiotique a été défini en 2001 par la *Food and Agriculture Organization* (FAO) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « un micro-organisme vivant qui lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte.

Le terme post-biotique est utilisé pour désigner les produits issus de la fermentation des probiotiques, avec ou sans l'aide de prébiotiques. On connaît principalement l'acide lactique.

L'association de pré- et de probiotiques est appelée « symbiotique », car ils vivent en symbiose. Le prébiotique va favoriser le développement du probiotique et lui apporter les nutriments nécessaire pour qu'il exerce son action bénéfique sur l'hôte.

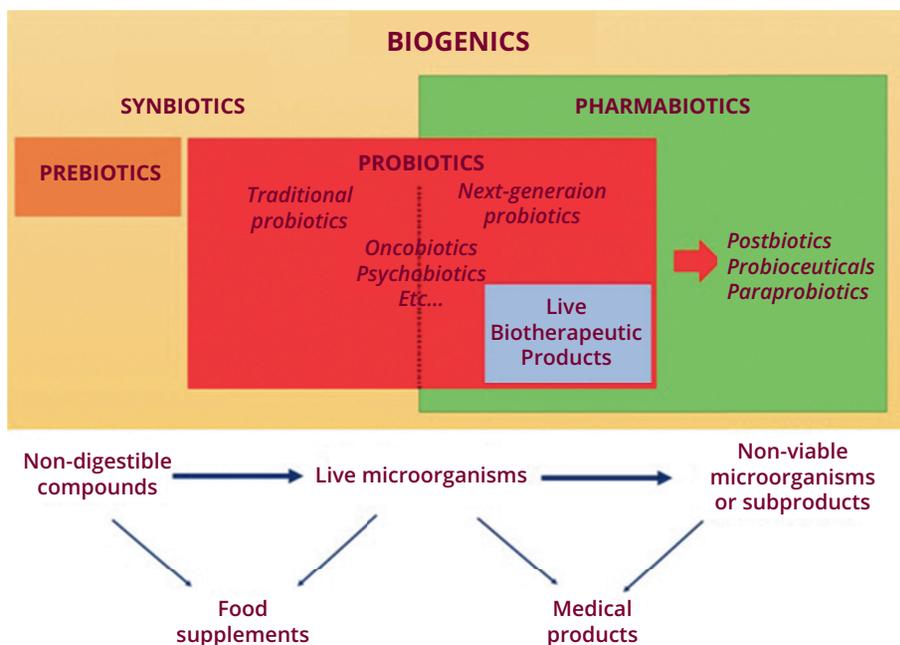


Figure 7.3.

Schéma représentant les principales définitions prébiotiques, probiotiques, post-biotique et symbiotiques (Martin and Langella, 2019).

La société Greentech a été pionnière dans ce domaine par l'intégration d'une approche systémique dans le développement de ses actifs cosmétiques en relation avec l'équilibre du microbiote cutané. En effet, elle a développé début 2011 l'actif Biotilys® qui combine une activité prébiotique et post-biotique en exploitant les propriétés d'une bactérie lactique « *Lactobacillus pentotus* ».

D'autres sociétés comme Codif a mis sur le marché un complexe nommé Acti-biome® qui rééquilibre le microbiote.

L'actif Ecoskin® de Solabia est un complexe pré/probiotique atomisé sur malto-dextrine. Dans ce dernier cas, les bactéries probiotiques de type Lactobacille (*L. casei*, *L. acidophilus*) sont inactivées par tyndallisation et lyophilisées.

Des marques cosmétiques comme ESSE en Afrique et GALLINEE en France commercialisent des produits cosmétiques qui contiennent des probiotiques vivants inactivés par lyophilisation et stabilisés par micro encapsulation. La marque Mother Dirt en Amérique commercialise des cosmétiques avec des bactéries vivantes et qui se conservent au réfrigérateur.

Le **Tableau 7.1** ci-dessous représente aperçu d'actifs cosmétiques produits par les biotechnologies

Tableau 7.1.

Quelques actifs cosmétiques sourcés par les biotechnologies :

Nom INCI	Biotechnologie mobilisée	Source	Activité biologique/ ingrédient dans la formule cosmétique
Squalane	Biotechnologie blanche	Exploitation de voie isoprénoïde à partir de la fermentation de la levure <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Émollient
Lactic acid	Biotechnologie blanche	Exploitation de la production des AHA (alpha-hydroxyacides) par <i>Lactobacillus</i> et <i>Bifidobacterium</i>	Exfoliants chimiques
Simmondsia chinensis (Jojoba) seed oil and C30-45 Olefin	Biotechnologie blanche	Exploitation du microorganisme <i>Deinococcus geothermalis</i> , une bactérie extrémophile résistante aux UV	Anti-âge
Aqua & Propanediol & Abies alba seed extract	Biotechnologie verte	Extraction assistée par enzyme (EAE) à partir d'un coproduit forestier par EAE (Enzymatique)	Anti-âge, éclaircissant.
Helianthus Annuus Seed Oil* (and) Propolis Extract	Biotechnologie verte	Extraction par un procédé associant les technologies micro-ondes et ultrasons pour l'extraction de composés bioactifs à partir de Propolis.	Anti-âge
<i>Porphyridium Cruentum</i> Extract (and) Propanediol (and) Water	Biotechnologie bleue	Exploitation de l'exopolysaccharide (EPS) produit sous orientation métabolique en photobioréacteur de la microalgue <i>Porphyridium cruentum</i>	Pigmentant
<i>Lactobacillus</i> ferment lysate	Biotechnologie blanche	Lysat cellulaire issu de fermentation de bactérie probiotique <i>Lactobacillus pentosus</i> riche en acide lactique	Prébiotique/post-biotique pour le microbiote cutané
<i>Bacillus</i> Ferment Filtrate Extract	Biotechnologie blanche	Surnageant de culture du probiotique <i>Bacillus coagulans</i>	Post-biotique pour les cheveux



Biotechnologie bleue et cosmétique

En fonction de leur niche écologique, et notamment de leur exposition naturelle au stress oxydant, les microalgues développent des systèmes de protection contre les radicaux libres (Mourelle et al., 2017), d'utilisation très intéressante en cosmétique (Figure 7.4).

Ces antioxydants naturels sont efficaces pour rétablir l'équilibre de la peau et la protéger des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire et l'exposition aux rayons ultraviolets du soleil (UV). La protection contre les UV peut se faire à deux niveaux : absorption des UV et protection contre le stress oxydant. Certaines espèces d'algues synthétisent des métabolites qui absorbent directement les UV. De fait, la production de chlorophylle et de caroténoïdes est augmentée en présence d'UVs chez *Chlorella vulgaire*, *Nostoc* et *Spirulina platensis*, améliorant ainsi la protection (Janknegt et al., 2008).

L'utilisation de cyanobactéries dans une formulation d'écran solaire présente une forte absorption dans la bande 290-400 nm des UVB-UVA (Hunter et al., 2010).

La cyanobactérie *Nostoc sp.* produit des acides aminés de type mycosporine qui absorbent les UV. De façon secondaire, des extraits de la cyanobactérie *Chlorogloeopsis spp.* protègent la peau des radicaux libres produits par les UVA et UVB, prévenant ainsi le photo-vieillessement, la formation des rides et le relâchement cutané.

Des protéines et hydrolysats produits à partir de *Porphyra*, *Spirulina sp.* et *Chlorella sp.* retiennent l'eau sur la peau et les cheveux, prévenant leur dessèchement (Hagino and Saito, 2010).

Des extraits d'*Arthrospira* et de *Chlorella* préviennent la formation de vergetures et stimulent la synthèse de collagène, favorisant la régénération tissulaire et la réduction des rides.

Des polysaccharides (*Chlorella*) sont utilisés comme gélifiants, épaississants et hydratants (Raposo et al., 2013). Les espèces riches en β -glucanes comprennent *Chlorella*, *Skeletonema*, *Porphyridium* et *Nostoc flegelliforme* (Hamed, 2016).

Des pigments de microalgues et cyanobactéries sont utilisés comme antioxydants et colorants. Cela comprend principalement les pigments photosynthétiques tels que les caroténoïdes (β -carotènes de *Dunaliella salina* et astaxanthine d'*Haematococcus pluvialis*). Ces pigments montrent des propriétés photoprotectrices, antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-allergènes (Juneja et al., 2013). La β -cryptoxanthine produite par *Dunaliella salina* est un anti-inflammatoire qui induit la synthèse d'acide hyaluronique (Sayo et al., 2013). D'autres pigments qui sont facilement extraits, comme la chlorophylle, sont utilisés dans les dentifrices et les produits d'hygiène.

La canthaxanthine (*Nannochloropsis*) est commercialisée pour le bronzage. Les phycocyanines (algues bleu-vert thermophiles) sont utilisées dans des produits de maquillage.

Le **Tableau 7.2** présente un certain nombre de composés bioactifs issus de microalgues et de cyanobactéries et leurs utilisations potentielles en cosmétique.

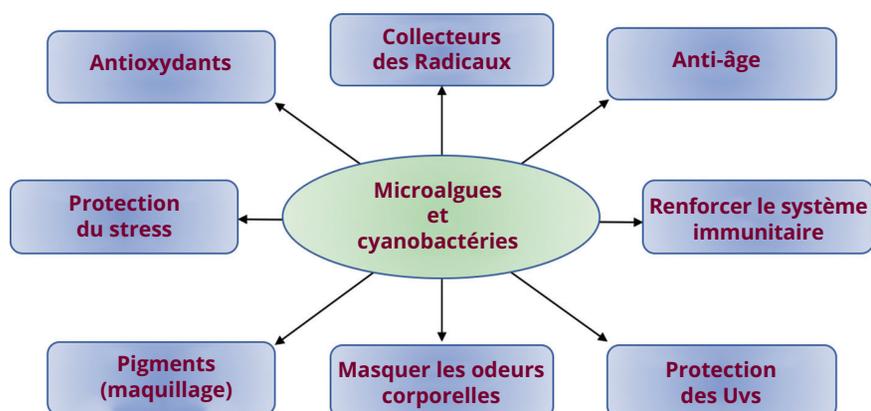


Figure 7.4

Les avantages potentiels des principes actifs dérivés des microalgues et des cyanobactéries en cosmétique (d'après Mourelle et al., 2017)

Tableau 7.2

Exemple des différents composés bioactifs issus de microalgues et de cyanobactéries et leurs utilisations potentielles en cosmétique

Molécule bioactive	Microalgues	Potentielles activités dans la cosmétique
Polysaccharides	<i>Chlorella</i>	
Chrysolaminarine	<i>Odontella aurita</i>	Antioxydant
Polysaccharides sulfatés	<i>Porphyridium</i> et <i>Rhodella reticulata</i>	Antioxydant
β carotène	<i>Dunaliella salina</i>	Antioxydant
β -1,3-Glucane	<i>Chlorella</i> <i>Skeletonema</i> <i>Porphyridium</i> <i>Nostoc flegelliforme</i>	Anti-inflammatoire Stimuler le système immunitaire
Astaxanthine	<i>Haematococcus pluvialis</i>	Antioxydant Protection solaire
Phycocyanobiline Phycoérythrobiline	<i>Spirulina</i> <i>Porphyridium</i>	Antioxydant Pigments utilisés la fabrication du maquillage
Chlorophylle	<i>Chlorella sp.</i>	Maquer les odeurs (Dentifrice et déodorants)
Phycocyanine	<i>Porphyridium cruentum</i> <i>Spirulina plantis</i>	Fard à paupières (Maquillage)
Lycopène		Anti-âge
β - Cryptoxanthin	<i>Dunaliella salina</i>	Anti-inflammatoire Induire la synthèse de l'acide hyaluronique
Canthaxanthine	<i>Nannochloropsis salina</i> <i>Nannochloropsi oculata</i> <i>Nannochloropsi gaditana</i>	Couleurs pour les produits cosmétiques
Extrait de <i>Chlorella vulgaris</i>	<i>Chlorella vulgaris</i>	Anti-âge Réparation du collagène

Des ingrédients contenant des molécules issues de microalgues sont proposés sur le marché depuis un certain temps.

Citons par exemple EPSILINE® à partir de la microalgue rouge *Porphyridium cruentum* et qui a un effet activateur et prolongateur du bronzage, ou encore EXPOZEN® issu de la macroalgue *Halymenia durvillei*, et qui apaise les peaux réactives et sensibles en modulant certaines espèces microbiennes et marqueurs de la neuroinflammation. Ces deux actifs sont développés par la société Greentech (Saint-Beauzire, France)

La société Terravia Holdings, Inc. (San Francisco, CA, USA) commercialise des huiles d'algues GoldenChlorella™ et AlgaPür™ qui procurent à la peau et aux cheveux une forte hydratation et une sensation soyeuse et non grasse. Par ailleurs, SENSITYL™, produit de la société Givaudan (Vernier, Suisse) est un ingrédient cosmétique actif obtenu à partir de la microalgue *Phaeodactylum tricornutum*, qui a des effets apaisants et lissants sur la peau.

L'HYDRANOV™ de la société Codif (Saint-Malo France) composé d'Oligofurcellaran obtenu à partir de l'algue rouge *furcellaria lumbicalis*, agit comme 'acide hyaluronique like'. Il préserve le taux d'hydratation et la régénération de la peau contre les effets néfastes de la pollution. Le PHYCODERM™ de la société Gelyma (Marseille, France) est un mélange de deux extraits algaux de *Undaria pinnatifida* et *Corallina officinalis* permettant de réduire les cernes.

Ophycée® de la société Galenic est issue d'algues bleues (cyanobactéries), ayant un puissant pouvoir anti-rides.

D'autres préparations sont commercialisées par la société Pentapharm (Bâle, Suisse) : le Pepha®-Tight, un extrait de microalgues marines (*Nannochloropsis oculata*) pour le raffermissment de la peau ; Blue Retinol™, un extrait d'algues (*D. Salina*) qui stimule la prolifération des cellules de la peau ; Marestil® (extraits d'algues marines), un puissant complexe hydratant et tonifiant.

Des extraits de microalgues rouges sont utilisés dans des crèmes de protection solaire, des lotions capillaires, des produits de soin de la peau (émollients, rafraîchissants, régénérants, anti-âge et anti-irritants) (Pangestuti and Kim, 2011 ; Ariede *et al.*, 2017 ; Guzmán *et al.*, 2001).

La spiruline entre dans la composition des maquillages (Signature Club aux USA), déodorants (Speick) et shampoings (gamme Bio Capilargil de Eumadis). Les marques japonaise Shiseido et coréenne Shin Hwa commercialisent une ligne complète de soins de peau et un dentifrice à base de chlorelles respectivement, chlorelles qui sont aussi utilisées en recherche, pour le marquage fluorescent de protéines, d'anticorps et d'acides nucléiques.



Conclusion Générale

La cosmétique est l'une des filières privilégiées pour le déploiement des biotechnologies. Celles-ci sont, en effet, présentes dans la majorité des produits de beauté. Elles sont des alliées qui permettent d'associer le meilleur des technologies déjà développées en dermatologie et les approches issues de la nature.

Outre l'aspect éco-responsable, elles permettent de diversifier les molécules déjà existantes, voire même de générer des molécules qui n'existent pas aujourd'hui dans la nature avec des propriétés tout à fait intéressantes et plus optimisées. Ainsi, les biotechnologies permettent de produire des molécules bio actives telles que des molécules glycosylées mais aussi des formes racémiques biologiquement actives, d'augmenter les rendements ou stimuler des voies de biosynthèses grâce à des conditions physiques particulières ou l'apport de substrats particuliers.

Grâce à la maîtrise des conditions de cultures (température, pH, luminosité, oxygénation...), les biotechnologies telles que la fermentation bactérienne et la culture de microalgues, présentent des avantages comme l'optimisation de la production, mais aussi la maîtrise de la qualité, traçabilité et rendement. Les attentes de plus en plus fortes des consommateurs, quant à la mise sur le marché de produits naturels, sains, respectueux de l'environnement, avec une efficacité biologique prouvée, poussent les industries à innover, notamment dans le domaine de nouvelles technologies, leur permettant de développer des ingrédients renouvelables, écoconçus et bioactifs.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (France), Ramel, M., Duesco, N., (2015). *Les phytotechnologies appliquées aux sites et sols pollués : État de l'art et guide de mise en oeuvre*. EDP sciences.
2. Alander, J.T., (2012). Chemical and physical properties of emollients. In: Lode n, M., Maibach, H.I. (Eds.), *Treatment of Dry Skin Syndrome – the Art and Science of Moisturizers*. Springer, Berlin.
3. Allemann, I.B., Baumann, L., (2008). Antioxidants used in skin care formulations. *Ski. Ther. Lett.* 13, 5-9.
4. Bueno, A.M., Candido, T.M., Morocho Jacome, A.L., Valéria Robles Velasco, M., de Carvalho, J., Baby, A.R. (2017). Cosmetic Attributes of Algae – A Review. *Algal Research* 25: 483–87.
5. Arber, W., Dussoix, D. (1962). Host specificity of DNA produced by *Escherichia coli*: I. Host controlled modification of bacteriophage λ . *Journal of Molecular Biology*, 5: 18–36.
6. Baquero, F., Nombela, C. (2012) The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect* 18: 2-4.
7. Baviera, G., Leoni, M.C., Capra, L., Cipriani, F., Longo, G., Maiello, N., Ricci, G., Galli, E. (2014). Microbiota in Healthy Skin and in Atopic Eczema. *BioMed Res. Int.* 1–6.
8. Beerling, J., Sahota, A., (2014). Green standards, certification and indices. In: Sahota, A. (Ed.), *Sustainability: How the Cosmetics Industry Is Greening up*. John Wiley & Sons, London.
9. Benabid, F.Z., Zouai, F., (2016). Natural polymers: cellulose, chitin, chitosan, gelatin, starch, carrageenan, xylan and dextran. *Alger. J. Nat. Prod.* 4, 348-357.
10. Benhadou, F., Mintoff, D., Schnebert, B., Thio, H. (2018). Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review. *Diseases*, 6: 47.
11. Bergfeld, W.F., Belsito, D.V., Hill, R.A., Klaassen, C.D., Liebler, D.C., Marks, J.G., Shank, R.C., Slaga, T.J., Snyder, P.W. (2015). Safety Assessment of Inorganic Hydroxides as Used in Cosmetics.
12. Chaiyana, W., Leelapornpisid, P., Jakmune, J., Korsamphan, C., (2018). Antioxidant and moisturizing effect of camellia assamica seed oil and its development into microemulsion. *Cosmetics* 5: 40.
13. Chao, C., Rodriguez, C., Magniez, H., Lacourt, S., Fievez, A., Len, C., Pezron, I., Luart, D., van Hecke, E., (2018). Emollients for cosmetic formulations: towards relationships between physico-chemical properties and sensory perceptions. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 536, 156e164.

14. Chowdhury, R., Ramond, A., O'Keeffe, L. M., Shahzad, S., Kunutsor, S. K., Muka, T., ... Di Angelantonio, E. (2018). Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, 362: 14–16.
15. Cvetanović, A., Švarc-Gajić, J., Zeković, Z., Jerković, J., Zengin, G., Gašić, U., ... Đurović, S. (2019). The influence of the extraction temperature on polyphenolic profiles and bioactivity of chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) subcritical water extracts. *Food Chemistry*, 271: 328–337.
16. de Figueiredo, V. R. G., Yamashita, F., Vanzela, A. L. L., Ida, E. I., & Kurozawa, L. E. (2018). Action of multi-enzyme complex on protein extraction to obtain a protein concentrate from okara. *Journal of Food Science and Technology*, 55: 1508–1517.
17. Deckner, G., (2015). UL Prospector. Antioxidants: Powerful Skin Care Actives & Stabilizers. <https://knowledge.ulprospector.com/2963/pcc-antioxidants-powerful-skin-care-actives-stabilizers/> (accessed 7.7.18).
18. Douguet, M., Picard, C., Savary, G., Merlaud, F., Loubat-bouleuc, N., Grisel, M., (2017). Spreading properties of cosmetic emollients: use of synthetic skin surface to elucidate structural effect. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, 154 : 307-314.
19. Durham, R.F., Miller, R., Desalvo, J.W., (2010). Natural glycol replacement for hair and skin care. *Pers. Care* 73-76.
20. Engler, G., Holsters, M., Van Montagu, M., Schell, J., Hernalsteens, J. P., & Schilperoort, R. (1975). Agrocin 84 sensitivity: A plasmid determined property in *Agrobacterium tumefaciens*. *MGG Molecular & General Genetics*, 138: 345–349.
21. Fitz-Gibbon, S. Tomida, B.H. Chiu, L. Nguyen, C. Du, M. Liu, D. Elashoff, M.C. Erfe, A. Loncaric, J. Kim (2013). Propionibacterium Acnes Strain Populations in the Human Skin Microbiome Associated With Acne. *J. Investig. Dermatol.*, 133, 2152-2160.
22. Fournière, M., Latire, T., Lang, M., Terme, N., Bourgoignon, N., & Bedoux, G. (2019). Production of active poly- and oligosaccharidic fractions from ulva sp. by combining enzyme-assisted extraction (EAE) and depolymerization. *Metabolites*, 9 (9).
23. Garneau, J. E., Dupuis, M. È., Villion, M., Romero, D. A., Barrangou, R., Boyaval, P., ... Moineau, S. (2010). The CRISPR/cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. *Nature*, 468: 67–71.
24. Grice, E. A., Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews. Microbiology*, 9: 244–53.
25. Gorcea, M., Laura, D., (2010). Evaluating the physicochemical properties of emollient esters for cosmetic use. *Cosmetic. Toiletries*. 125.
26. Guzmán, S., A. Gato, and J. M. Calleja. (2001). Antiinflammatory, Analgesic and Free Radical Scavenging Activities of the Marine Microalgae *Chlorella Stigmatophora* and *Phaeodactylum Tricornutum*: antiinflammatory activity of marine microalgae. *Phytotherapy Research* 15: 224–30.
27. Haberlandt, G. (2003). Culturversuche mit isolierten Pflanzenzellen. *Plant Tissue Culture*, 1–24.
28. Hamed, I. (2016). The Evolution and Versatility of Microalgal Biotechnology: A Review: Evolution of Microalgal Biotechnology.... *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 15: 1104–23.
29. Hagino, H., Saito, M. (2010) Use of algal proteins in cosmetics. 03029218.9, 22, 2010.
30. Hunter, Peter D., Andrew N. Tyler, Laurence Carvalho, Geoffrey A. Codd, and Stephen C. Maberly. (2010). Hyperspectral Remote Sensing of Cyanobacterial Pigments as Indicators for Cell Populations and Toxins in Eutrophic Lakes. *Remote Sensing of Environment* 114: 2705–18.
31. Iwata, H., Shimada, K., (2013). Formulas, Ingredients and Production of Cosmetics. Springer, Tokyo. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-54061-8>.
32. Jacob, S.E., Scheman, A., McGowan, M.A., (2018). Allergen of the year: propylene glycol. *Dermatitis* 29, 3e5.
33. Janknegt, Paul J., Willem H. van de Poll, Ronald J. W. Visser, Jan W. Rijstenbil, and Anita G. J. Buma. (2008). Oxidative stress responses in the marine antarctic diatom *chaetoceros brevis* (bacillariophyceae) during photoacclimation. *Journal of Phycology* 44: 957–66.
34. Joerger, M., Fenyvesi, G., Belcher, L., Delaney, D., (2007). Why Zemea™ propanediol is the cream of the crop. *Househ. Pers. Care Today*. 30-31.
35. Jourdin, S. (2008). Gottlieb haberlandt (1854-1945) et la culture, 15.

36. Juncan, A.M., Rosu, A., Horga, C.E., Lungu, M., (2012). Simultaneous analysis of natural and synthetic antioxidants in cosmetic creams by high performance liquid chromatography. *Int. J. Med. Dent.* 2: 245e250.
37. Kryder, R. D., Kowalski, S. P., Krattiger, A. F. (2000). *The Intellectual and Technical Property Components of pro-Vitamin A Rice (GoldenRice™): A Preliminary Freedom-To-Operate Review. ISAAA Briefs.*
38. Kyriakopoulou, K., Papadaki, S., Krokida, M., (2013). Natural aspect of sustainable food and cosmetics manufacturing. In: Bartolo, H.M., Bartolo, P.J., da, S., Alves, N.M.F. (Eds.), *Green Design, Materials and Manufacturing Processes.* CRC Press, London, pp. 197e201.
39. Lai, Y., Cogen, A.L., Radek, K.A., Park, H.J., MacLeod, D.T., Leichtle, A., Ryan, A. F., Di Nardo, A and Gallo, R. L. (2010). Activation of TLR2 by a small molecules produced by *S. epidermidis* increases antimicrobial defence against bacterial skin infections. *J. Invest. Dermatol* 130: 2211-2221.
40. Lobedanz, S., Damhus, T., Borchert, T. V., Hansen, T. T., Lund, H., Lai, W,... Kirk, O. (2016). Enzymes in Industrial Biotechnology. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology.*
41. Marin R., Langella, P., (2019). Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Front Microbiol.* 10, 1047.
42. McPhee, D., Pin, A., Kizer, L., Perelman, L., (2014). Deriving renewable squalane from sugarcane. *Cosmetic Toiletries.* 129, 1-6.
43. Michael, G. Die Mineralische Ernährung der Pflanze / Mineral Nutrition of Plants
44. Oerke, E. C., & Dehne, H. W. (2004). Safeguarding production-losses in major crops and the role of crop protection. *Crop protection*, 23: 275-285.
45. Okereke, J.N., Udebuani, A.C., Ezeji, E.U., Onasi, K., Nnoli, M.C., (2015). Possible health implications associated with cosmetics: a review. *Sci. J. Public Heal.* 3, 58.
46. Pell, M., & Wörman, A. (2008). Biological Wastewater Treatment Systems. In S. E. Jørgensen & B. D. Fath (Ed.), *Encyclopedia of Ecology* (p. 426-441). Academic Press.
47. Juneja, Ankita, Ruben Ceballos, and Ganti Murthy. (2013). Effects of Environmental Factors and Nutrient Availability on the Biochemical Composition of Algae for Biofuels Production: A Review. *Energies* 6: 4607–38.
48. Balakrishna, M., Viamajala, S., Varanasi, S. (2011). Comparative Study of Pyrolysis of Algal Biomass from Natural Lake Blooms with Lignocellulosic Biomass. *Bioresource Technology* 102: 11018–26.
49. Mourelle, M., Gómez, C., Legido, J. (2017). The Potential Use of Marine Microalgae and Cyanobacteria in Cosmetics and Thalassotherapy. *Cosmetics* 4: 46.
50. Odjadjare, E., Mutanda, T., Chen, Y.C., Olaniran, A. (2018). Evaluation of Pre-Chlorinated Wastewater Effluent for Microalgal Cultivation and Biodiesel Production. *Water* 10: 977.
51. Pangestuti, R., Kim, S. (2011). Biological Activities and Health Benefit Effects of Natural Pigments Derived from Marine Algae. *Journal of Functional Foods* 3: 255–66.
52. Petri, D.F.S., (2015). Xanthan gum: a versatile biopolymer for biomedical and technological applications. *J. Appl. Polym. Sci.* 132, 42035e42048. <https://doi.org/10.1002/app.42035>.
53. Popa, O., Babeanu, N.E., Popa, I., Nita, S., Dinu-Parvu, C.E., (2015). Methods for obtaining and determination of squalene from natural sources. *BioMed Res. Int.*
54. Prasad, R. (Éd.). (2018). *Mycoremediation and Environmental Sustainability : Volume 2.* Springer International Publishing.
55. Raposo, M., De Morais, R., Bernardo de Morais, A. (2013). "Bioactivity and Applications of Sulphated Polysaccharides from Marine Microalgae." *Marine Drugs* 11: 233–52.
56. Rawlings, A.V., Harding, C.R. (2004). Moisturization and skin barrier function. *Der-matol. Ther.* 17, 43-48.
57. Sakamoto, K., Lochhead, R.Y., Maibach, H.I., Yamashita, Y., (2017). *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications.* John Fedor, Amsterdam.
58. Sant'Anna, B. P. M., Freitas, S. P., Coelho, M.A.Z. (2003). Enzymatic aqueous technology for simultaneous coconut protein and oil extraction. *Grasas y Aceites*, 54 : 77–80.
59. Sayo, T., Sugiyama, Y., and Shintaro, I. (2013). Lutein, a Nonprovitamin A, Activates the Retinoic Acid Receptor to Induce HAS3-Dependent Hyaluronan Synthesis in Keratinocytes. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 77: 1282–86.

60. Sharma, T., Gour, R.S., Kant, A., Singh Chauhan, R. (2015). Lipid Content in *Scenedesmus* Species Correlates with Multiple Genes of Fatty Acid and Triacylglycerol Biosynthetic Pathways. *Algal Research* 12: 341–49.
61. Soto, M., Falque E., Domínguez, H. (2015). Relevance of natural phenolics from grape and derivative products in the formulation of cosmetics. *Cosmetics* 2, 259e276.
62. Souza, A.P.B., Oliveira, M.M.R., Andrade, R.R., Amorim, R.F.B., Bocca, A.L., Borin, M.F., (2017). The in vivo effect of L-arginine on skin elasticity in mice. *Brazilian J. Pharm. Sci.* 53.
63. Steward, F. C., Kent, A. E., & Mapes, M. O. (1966). Chapter 5 The Culture of Free Plant Cells and Its Significance for Embryology and Morphogenesis. *Current Topics in Developmental Biology*, 1(C), 113–154.
64. Thakur, V.K., Thakur, M.K., (2016). Handbook of Sustainable Polymers: Processing and Applications. Pan Stanford, New York.
65. Timmis, K., de Vos, W., Ramos, J. L., Vlaeminck, S. E., Prieto, A., Danchin, A., Verstraete, W., de Lorenzo, V., Lee, S. Y., Brussow, H., Timmis, J.K., and Singh, B.K. (2017). The contribution of microbial biotechnology to sustainable development goals. *Microbial biotechnology* 10: 984-987.
66. Wang, L., Wu, Y., Liu, Y., & Wu, Z. (2017). Complex enzyme-assisted extraction releases antioxidative phenolic compositions from guava leaves. *Molecules*, 22(10).
67. Wells, M.L., Potin, P., Craigie, J.S., Raven, J.A., Sabeeha S., Helliwell, K.E., Smith, A.G., Camire, M.E., Brawley, S.H. (2017). Algae as Nutritional and Functional Food Sources: Revisiting Our Understanding. *Journal of Applied Phycology* 29: 949–82.
68. Welton, T., (2015). Solvents and sustainable chemistry. *Proceedings. Math. Phys. Eng. Sci.* 471, 20150502.
69. Xiaohui D., Ge., Ga | Mengmeng W., Weiyang, W., Jianmei., Q., Guoqiang., Li., Ting., M. (2019). Construction and application of a *Xanthomonas campestris* CGMCC15155 strain that produces white xanthan gum. *Microbiology Open*. 2019;8:e631.
70. Zaidi, A.K.; Spaunhurst, K.; Sprockett, D.; Thomason, Y.; Mann, M.W.; Fu, P.; Ammons, C.; Gerstenblith, M.; Tuttle, M.S.; Popkin, D.L. (2018). Characterization of the facial microbiome in twins discordant for rosacea. *Exp. Dermatol.*, 27: 295–298.