

À PROPOS DE L'AUTEURE

Geeta Yadav, M.D.

Dre Geeta Yadav est la fondatrice de FACET Dermatology à Toronto. Dermatologue détentrice d'un certificat de spécialiste, elle a suivi sa formation à l'Université de Toronto, à Johns Hopkins et à l'École de médecine du nord de l'Ontario. Dre Yadav est experte en dermatologie médicale et esthétique et possède un cabinet médical important et en pleine expansion, spécialisé dans la dermatite atopique, le psoriasis et le cancer de la peau. Elle s'intéresse particulièrement aux peaux de couleur et a été citée dans de nombreuses publications grand public, dont le New York Times, le Wall Street Journal, Allure, Vanity Fair et Cosmopolitan. Elle est régulièrement présente sur Instagram, Facebook et LinkedIn et s'efforce d'utiliser ces plateformes pour l'éducation et la sensibilisation sur différents thèmes.



Affiliations:

Université de Toronto
Women's College Hospital

TROIS INGRÉDIENTS ESSENTIELS DES PRODUITS COSMÉTIQUES

Introduction

Selon un rapport de 2022 publié par le site MarketWatch, le marché mondial des soins de la peau est estimé à 63,8 milliards de dollars américains (86,5 milliards de dollars canadiens)¹. Cette valeur marchande élevée est corroborée par la pléthore de produits de consommation actuellement disponibles dans le secteur de la vente au détail. Le marché des soins de la peau est vaste, avec un plus grand nombre de produits disponibles qu'auparavant. Chaque mois, un nombre important de produits cosmétiques font leur apparition sur le marché. Ils sont censés contenir des ingrédients inédits, et s'accompagnent d'allégations audacieuses quant à leur efficacité (amélioration de l'éclat de la peau, régénération du collagène, hydratation en profondeur, etc.).

La myriade d'ingrédients au choix dans ces produits cosmétiques peut donner aux patients le sentiment d'être dépassés et créer chez eux de la confusion concernant l'efficacité réelle de tel ou tel produit cosmétique. Ce sentiment de confusion est encore renforcé par l'augmentation rapide et la large diffusion de contenus liés aux soins de la peau créés par des influenceurs en soins de la peau sur les médias sociaux, dont seulement 4 % sont des dermatologues diplômés². Bien que la majorité de ces influenceurs ne soient pas, en fait, des dermatologues agréés et qu'ils puissent donc ne pas être qualifiés pour diffuser des conseils sur les soins de la peau, les données cliniques démontrent néanmoins leur capacité à influencer les décisions de traitement des patients³. En outre, lorsque les patients présentent à leurs prestataires de soins de santé les options de traitement qu'ils ont trouvées en ligne, certains de ces prestataires réagissent négativement et ne sont pas disposés à expliquer les avantages et les inconvénients des traitements de soins de la peau disponibles en vente libre comme alternative aux solutions cliniques. Ces expériences peuvent susciter chez les patients un sentiment d'incertitude quant aux recommandations de leurs prestataires de soins de santé⁴.

Pour ces raisons, il est essentiel que les dermatologues se tiennent informés des contenus relatifs aux soins de la peau que leurs patients recherchent en ligne pour obtenir des recommandations de traitement, en particulier sur le sujet des ingrédients contenus dans les formulations

de produits cosmétiques. Il incombe aux prestataires de soins de santé de continuer à sensibiliser les patients pour leur permettre de prendre des décisions éclairées et bien documentées concernant leur santé dermatologique. Cet article résume les résultats cliniques fondés sur des preuves concernant trois des ingrédients les plus populaires actuellement utilisés dans les produits cosmétiques grand public : la niacinamide, la vitamine C et l'acide hyaluronique.

Effets cliniques de la niacinamide

La vitamine B3, ou niacine, joue un rôle essentiel dans le maintien de la santé globale, en transformant les aliments en énergie tout assurant le soutien de la peau, du système digestif et du système nerveux. Grâce aux nouvelles formulations développées ces dernières années, la niacinamide, l'amide de la niacine, que renferment de nombreux produits cosmétiques topiques, a suscité un intérêt croissant de la part des consommateurs. La vitamine B3 est censée procurer les bienfaits suivants sur le plan dermatologique : diminution de l'hyperpigmentation, réduction des rougeurs du visage, amélioration de l'excès de sébum et de la taille des pores, amélioration de l'éclat de la peau, et réduction des signes de vieillissement prématuré de la peau. Des essais cliniques comparant l'efficacité de la niacinamide par rapport aux rétinoïdes pour l'obtention des bienfaits ci-dessus ont démontré des résultats comparables pour les deux composants⁵.

Certains bienfaits attribués à la niacinamide découlent de sa capacité à induire une exfoliation accrue⁶, ce qui améliore la luminosité de la peau — la capacité de la peau à réfléchir la lumière. En plus d'éliminer des composants de la surface de la peau, la niacinamide est censée exfolier les cellules mortes de la peau dans le canal des pores, améliorant ainsi le flux de sébum, ce qui entraîne en définitive une diminution du sébum à la surface de la peau⁷. Cette altération de la production de sébum peut entraîner une diminution de l'obstruction des pores, ce qui atténue l'apparence de pores dilatés, une caractéristique commune aux patients ayant une propension à l'acné. En outre, la niacinamide a démontré une importante activité anti-inflammatoire. Des études cliniques ont révélé son efficacité dans la régulation à la baisse des réactions inflammatoires déclenchées par *Propionibacterium acnes*, la bactérie responsable de l'acné vulgaire inflammatoire.⁸

La niacinamide a démontré des bienfaits contre le vieillissement. La synthèse du collagène diminue avec l'âge, entraînant un ralentissement du renouvellement cellulaire⁹. Les propriétés exfoliantes de la niacinamide contribuent à l'amélioration du renouvellement cellulaire, tout comme sa capacité à stimuler la synthèse du collagène et les protéines épidermiques¹⁰. Ces mécanismes améliorent la qualité et la texture de la peau, atténuant l'apparence de ridules, de rides et de rugosité de la peau à l'aspect terne.

L'hyperpigmentation, une caractéristique principale du vieillissement de la peau, peut répondre au traitement par la niacinamide, tout comme le mélasma. En inhibant le transfert des mélanosomes des mélanocytes aux kératinocytes, la niacinamide peut diminuer l'hyperpigmentation de manière significative et améliorer la luminosité de la peau¹¹. Dans un essai clinique comparant les résultats du traitement du mélasma par l'hydroquinone par rapport à la niacinamide, cette dernière s'est montrée efficace, sans effets secondaires significatifs, et a été bien tolérée¹².

Les produits cosmétiques en vente libre formulés avec de la niacinamide peuvent constituer une méthode efficace pour les patients souffrant d'un dysfonctionnement de la barrière cutanée. Sur le plan structurel et fonctionnel, les céramides sont essentiels à une barrière cutanée saine. Un essai clinique a démontré que la niacinamide augmente la synthèse des céramides, ce qui entraîne une réduction de la perte d'eau transépidermique (PIE) et une meilleure résistance aux produits topiques potentiellement dangereux. La même étude a montré que la niacinamide renforce la barrière cutanée grâce à une meilleure différenciation des kératinocytes, ce qui réduit la PIE et augmente la teneur en eau de la couche cornée¹³.

Dans les recommandations formulées aux patients concernant des produits contenant de la niacinamide, il est essentiel de tenir compte de la concentration de celle-ci et de la formulation dans son ensemble. Les études citées dans l'article ci-dessus reposaient sur des formulations avec des concentrations de niacinamide comprises entre 2 % et 5 %, bien que des concentrations allant jusqu'à 10 % n'aient pas démontré d'effets secondaires de picotements ou de rougeurs. La tolérance à la niacinamide varie d'un patient à l'autre. Il est donc conseillé de commencer un protocole initiant le traitement avec une concentration plus faible pour déterminer la façon dont la peau du patient réagira. L'efficacité de la niacinamide augmente lorsque l'on utilise des produits qui contiennent à la fois de la niacinamide et du rétinol¹⁴.

Effets cliniques de la vitamine C

La vitamine C, également connue sous le nom d'acide L-ascorbique, est présente en concentrations élevées dans la peau humaine¹⁵. Cependant, il n'est pas possible de la produire de manière intentionnelle — et avec la consommation d'aliments riches en vitamine C et de suppléments oraux, de très faibles quantités sont biodisponibles ou actives dans la peau¹⁶, ce qui rend l'application topique d'acide L-ascorbique nécessaire pour obtenir des bienfaits pour la peau¹⁷. La vitamine C possède des propriétés antioxydantes et il a été démontré qu'elle prévient les lésions causées par les rayons UV, qu'elle assure une photoprotection, a une action dépigmentante et stimule la synthèse du collagène¹⁸.

Des essais cliniques ont démontré une réduction des taux de vitamine C dans les peaux matures et photovieillies¹⁹, ainsi que dans les peaux exposées à un stress oxydatif extrême²⁰. Les radicaux libres émis par les rayons UV sont très dommageables pour la peau, et ont pour effet de dégrader le collagène, de diminuer la production de nouveau collagène et d'augmenter l'accumulation d'élastine. Cela provoque une hyperpigmentation, des rides et une rugosité de la peau²¹. L'application topique de vitamine C peut réduire la dégradation du collagène²¹ et inhiber la synthèse de l'élastine²², ce qui atténue l'apparence de photodommages²³. Même si les écrans solaires sont essentiels pour la protection contre les photodommages, leur utilisation combinée avec la vitamine C procure une protection supplémentaire²⁴. Des études ont démontré que l'association de la vitamine C avec la vitamine E et l'acide férulique peut multiplier par huit l'efficacité de la vitamine C¹⁷.

Au-delà de sa capacité à assurer une photoprotection et donc à atténuer les photodommages, la vitamine C peut avoir un effet anti-pigmentaire en interrompant la mélanogénèse¹⁸. La vitamine C inhibe la production de tyrosinase, l'enzyme responsable du déclenchement de la production de mélanine, ce qui diminue l'activité des mélanocytes et réduit la pigmentation¹⁸. Cependant, elle peut être plus efficace lorsqu'elle est associée à d'autres agents éclaircissant la peau, comme l'extrait de racine de réglisse²⁵.

Le vieillissement intrinsèque et extrinsèque entraîne une dégradation du collagène et une réduction du taux de production de collagène. La vitamine C est essentielle à la synthèse du collagène, qu'elle favorise par le biais de deux mécanismes : 1) en agissant comme cofacteur des enzymes qui assurent la stabilisation et la réticulation du collagène; et 2) en augmentant les taux d'ARNm du procollagène²⁵. Des études cliniques ont fait état de ce comportement

dans les fibroblastes jeunes et vieux²⁶, soutenant l'utilisation de la vitamine C comme traitement préventif et correctif pour les patients de tout âge.

Les bienfaits ci-dessus confirment qu'il est intéressant d'intégrer la vitamine C à la routine quotidienne de soins de la peau des patients. Cependant, même si de nombreux produits cosmétiques actuellement en vente libre revendiquent une teneur en vitamine C comme ingrédient actif, leur efficacité dépend entièrement de la forme de vitamine C utilisée dans la formulation. Si les esters de vitamine C représentent les molécules les plus stables pour la formulation des produits cosmétiques, ils ne sont pas aussi efficaces que l'acide ascorbique²⁷. L'acide ascorbique est la forme la plus bio-active de la vitamine C, mais c'est aussi la plus instable¹⁷. Les produits cosmétiques doivent être mis au point dans le respect des normes cliniques les plus élevées afin de garantir des résultats optimaux et vérifiables. Une étude a montré que les produits cosmétiques les plus efficaces renfermant de la vitamine C sont formulés à un pH de 3,5 ou moins, et que leur pénétration s'améliore à un pH de 2,0²⁷. En outre, leur concentration en acide ascorbique doit également être élevée : des concentrations entre 15 % et 20 % ont démontré le plus haut niveau d'efficacité²⁷.

Effets cliniques de l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (AH) est un glycosaminoglycane qui est présent dans le corps humain tout entier, et principalement dans le derme. Plus de 50 % de l'AH présent dans l'organisme se trouve dans la peau²⁸. Les fonctions de l'AH comprennent l'hydratation²⁹ et une capacité à occuper un espace important par rapport à sa masse³⁰. L'AH peut retenir jusqu'à 6 000 fois son poids en eau³¹ dans l'organisme. Le vieillissement cutané intrinsèque, affecté par les changements hormonaux liés à l'âge, peut entraîner une myriade de caractéristiques de la peau mature, notamment la sécheresse et la dégradation du collagène entraînant une perte de volume de la peau³². En raison de sa nature hydrophile et de son haut niveau de biocompatibilité, l'AH a gagné en popularité en raison de son utilisation dans des produits de comblement injectables visant à restaurer la perte de volume sous-cutané causée par l'atrophie dermique de la peau vieillissante³⁰, ainsi que dans les formulations topiques conçues pour aider à diminuer la sécheresse.

En dermatologie, les formes topiques de l'AH, généralement les sérums et crèmes hydratantes, sont considérées comme un élément essentiel pour donner l'impression d'une peau saine et bien hydratée. Cependant, il est important de noter que la majorité de la teneur en AH présent dans l'organisme se trouve

dans le derme plutôt que dans l'épiderme³³. L'eau présente dans le derme ne peut pas franchir la barrière de lipides de la couche granuleuse de l'épiderme. De plus, les lipides bloquent la diffusion des substances aqueuses dans l'épiderme³².

Poids moléculaire de l'acide hyaluronique

Compte tenu de ces éléments, les produits dermatologiques contenant de l'AH démontrent leur efficacité uniquement sur les zones où ils sont appliqués, c'est-à-dire sur la couche cornée. La couche cornée est imperméable à l'AH de haut poids moléculaire³⁴. L'AH de faible poids moléculaire est la seule forme capable de traverser la couche cornée et de pénétrer dans les couches plus profondes du derme³⁵. Cependant, l'AH exogène est rapidement éliminé par l'organisme³⁶. Une mise en garde importante que les praticiens doivent noter est que l'AH de faible poids moléculaire n'est pas synonyme d'hydratation dans les couches supérieures de la peau. En tant qu'humectant, alors que l'AH est une substance qui attire l'eau, la vapeur d'eau ne comprend qu'environ 0,4 % à 2 % des gaz atmosphériques³⁷. L'AH se lie plutôt aux molécules d'eau, attirant et retenant les réserves d'eau de la peau pour créer une impression d'hydratation accrue; cependant, son effet ultime est une déshydratation supplémentaire. Un essai clinique financé par le Massachusetts General Hospital et la société The Estée Lauder Companies Inc. évaluant l'efficacité d'un produit cosmétique à l'AH particulier dans des conditions humides³⁸ a démontré que le produit entraînait une surestimation des valeurs d'hydratation et un effet net de déshydratation. De surcroît, l'AH de faible poids moléculaire est une molécule pro-inflammatoire³³.

Si l'application d'AH de haut poids moléculaire peut procurer des bienfaits temporaires sur le plan dermatologique, des essais cliniques rigoureux supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son efficacité prolongée. Les essais cliniques cités dans le présent document suggèrent que l'AH ne devrait pas constituer une étape obligatoire dans la routine de soins de la peau d'une personne et qu'une utilisation excessive d'AH peut avoir des effets délétères. La littérature médicale indique qu'il est possible de bénéficier d'un degré d'hydratation supérieur en complétant les réserves naturelles d'AH de l'organisme grâce à un apport alimentaire plus riche en AH³⁹. Une forme injectable d'AH peut avoir des effets positifs sur l'hydratation. Des études cliniques portant sur un gel injectable à base d'AH, le Juvéderm Volite, qui n'est pas un produit de comblement dermique, ont démontré son efficacité en ce qui concerne l'amélioration de la douceur de la

peau jusqu'à six mois et de l'hydratation de la peau jusqu'à neuf mois⁴⁰.

Résumé

L'intérêt des patients pour un meilleur accès à la recherche sur les ingrédients contenus dans les produits cosmétiques, suscité par le marketing de marque et les activités sur les médias sociaux, doit être satisfait par des informations cliniques crédibles et fondées sur des preuves, que les dermatologues sont les mieux à même de fournir. Compte tenu de la quantité importante de données d'essais cliniques disponibles sur la niacinamide, la vitamine C et l'AH, les dermatologues ont le devoir de fournir aux patients un avis professionnel éclairé. Cela contribuera à l'amélioration des relations entre cliniciens et patients, et aidera ces derniers à définir une routine de soins de la peau la fois efficace et utile.

Correspondance :

D^{re} Geeta Yadav

Courriel : hello@facetdermatology.com

Divulgations des intérêts financiers :

Honoraires de consultation et des conférenciers :

AbbVie, Amgen, Aralez, Arcutis, Bausch Health, Bioderma, BMS, Byrdie, Galderma, Incyte, Janssen, Johnson & Johnson, Leo, Lilly, L'Oréal, Medexus, Novartis, Pfizer, Sanofi- Regeneron, Sun Pharma et UCB.

Subventions/Soutien à la recherche :

UCB, Bausch Health, AbbVie, Janssen, Novartis, et de recherches ou d'essais cliniques menés conjointement avec ces sociétés.

1. <https://www.marketwatch.com/press-release/cosmetic-skin-care-market-size-in-2022-is-touching-new-level-in-consumer-goods-sector-with-new-business-forecast-2022-to-2028-2022-10-25>.
2. Ranpariya V, Chu B, Fathy R, Lipoff JB. Dermatology without dermatologists? Analyzing Instagram influencers with dermatology-related hashtags. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec;83(6):1840-1842.
3. Smailhodzic E, Hooijsma w, Boonstra A, Langley DJ. Social media use in healthcare: a systematic review of effects on patients and on their relationship with healthcare professionals. *BMC Health Serv Res*. 2016;16 (1): 442.
4. Rupert DJ, Moultrie RR, Read JG, Amoozegar JB, Bornkessel AS, Donoghue AC, et al. Perceived healthcare provider reactions to patient and caregiver use of online health communities. *Patient Educ Couns*. 2014;96(3):320-326.
5. Fu JJJ, Hillebrand GG, Raleigh P, Li J, Marmor MJ, Bertucci V, Grimes PE, et al. A randomized, controlled comparative study of the wrinkle reduction benefits of a cosmetic niacinamide/peptide/retinyl propionate product regimen vs. a prescription 0.02% tretinoin product regimen. *Br J Dermatol*. 2010;162:647-654.
6. Soma Y, Kashima M, Imaizumi A, Takahama H, Kawakami T, Mizoguchi M. Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005;44:197-202.
7. Draelos ZA, Matsubara A, Smiles K. The effect of 2% niacinamide on facial sebum production. *J Cosmet Laser Ther*. 2006;8:96-101.
8. Grange, PA, Ringeaud, J, Calvez, V, Dupin, N. Nicotinamide inhibits *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-kappaB and MAPK pathways. *J Dermatol. Sci*. 2009;56: 106–112.
9. Duncan KO, Leffell DJ. Preoperative assessment of the elderly patient. *Dermatol Clin*. 1997;15:583.
10. Oblong JE, Bissett DL, Ritter JL, Kurtz KK, Schnicker MS. Effect of niacinamide on collagen synthesis and markers of keratinocyte differentiation. Presented at: The 60th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. 2002; New Orleans.
11. Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Brit J Dermatol*. 2002;147(1):20-31.
12. Navarrete-Solis J, Castaneda-Cazares JP, Torres-Alvarez B, Oros-Ovalle, C, Fuentes-Ahumada, C, Gonzalez, FJ, et al. A double-blind, randomized clinical trial of niacinamide 4% versus hydroquinone 4% in the treatment of melasma. *Dermatol Res Pract*. 2011;379173.
13. Tanno O, Ota Y, Kitamura N, Katsube T, Inoue S. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability. *Br J Dermatol*. 2000;143:524-531.
14. Farris P, Zeichner J, Berson D. Efficacy and tolerability of a skin brightening/anti-aging cosmeceutical containing retinol 0.5%, niacinamide, hexylresorcinol, and resveratrol. *J Drugs Dermatol*. 2016;15:863-868.
15. Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol*. 2009;27:469-474.
16. Zetterström M R. Nobel Prize 1937 to Albert von Szent-Györgyi: identification of vitamin C as the anti-scorbutic factor. *Acta Paediatr* 2009;98(5):915-919.
17. Farris PK. Cosmetics Vitamins: Vitamin C. In: Draelos ZD, Dover JS, Alam M, editors. *Cosmeceuticals. Procedures in Cosmetic Dermatology*.
18. Telang PS. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(2):143-146.
19. Rhee G, Shin MH, Seo JY, et al. Aging- and photoaging-dependent changes of enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2001;117(5):1212-1217.
20. Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Packer L. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Invest Dermatol*. 1994;102(1):122-124.
21. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):1013-1024.
22. Farris PK. Topical vitamin C: a useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg*. 2005;31(7 Pt 2):814-817.
23. Fitzpatrick RE, Rostan EF Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg*. 2002;28:231-236.
24. Darr D, Dunston S., Faust, H, Pinnell S. Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreen as topical photoprotectants. *Acta Dermato Venereologica*, 1996;76: 264-268.
25. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther*. 2007;20:308-313.
26. Burke KE. Interaction of Vit C and E as better Cosmeceuticals. *Dermatol Ther*. 2007;20:314-9.
27. Pinnell SR, Yang H, Omar M, et al. Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg*. 2001;27(2):137-142.
28. Reed RK, Lilja K, Laurent TC. Hyaluronan in the rat with special reference to the skin. *Acta Physiol Scand*.1988;134:405-411.
29. Toole BP. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:528-539.
30. Gold, M. Use of hyaluronic acid fillers for the treatment of the aging face. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):369-76.
31. Presti D, Scott JE. Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH•) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. *Cell Biochem Funct*. 1994;12:281-288.
32. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: a key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4:253-258.
33. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol*. 2008;26:106-122.
34. Essendoubi M, Gobinet C, Reynaud R, Angiboust JF, Manfait M, Piot O. Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy. *Skin Res Technol*. 2016;22(1):55-62.
35. Bravo B, Correia P, Gonçalves Jr. ME, Sant'Anna B, Kerob D. Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: from literature review to clinical evidence. *Dermatol Ther*. 2022. Dec;35(12):e15903.
36. Reed RK, Laurent UB, Fraser JR, Laurent TC. Removal rate of [3H]hyaluronan injected subcutaneously in rabbits. *Am J Physiol* 1990;259:H532-H535.
37. <http://www.atmo.arizona.edu/students/courselinks/fall16/atmo336/lectures/sec1/composition.html>.
38. Osseiran S, Dela Cruz J, Jeong S, Wang H, Fthenakis C, Evans CL. Characterizing stratum corneum structure, barrier function, and chemical content of human skin with coherent Raman scattering imaging. *Biomed Opt Express*. 2018 Dec 1; 9(12): 6425–6443.
39. Kawada C, Yoshida T, Yoshida H, et al. Ingested hyaluronan moisturizes dry skin. *Nutr J*. 2014;13:70.
40. Niforos F, Ogilvie P, Cavallini M, Leys C, Chantrey J, Safa M, et al. A VYC-12 injectable gel is safe and effective for improvement of facial skin topography: a prospective study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:791-798.