



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# UNIVERSITÉ DE LORRAINE 2018

---

## FACULTÉ DE PHARMACIE

### THÈSE

Présentée et soutenue publiquement  
Le 21 septembre 2018 sur un sujet dédié à :

**LES SUBSTANCES À RISQUE DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES**

pour obtenir

**le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

par

**Laure MOUTIER**

Née le 1<sup>er</sup> septembre 1992 à Saverne (67)

### Membres du Jury

Président :	M. Bertrand RIHN	Professeur en biochimie et biologie moléculaire, Université de Lorraine
Directeur :	M. Olivier JOUBERT	Maître de conférences en toxicologie, Université de Lorraine
Juges :	Mme Gaëlle CHARNAY	Docteur en Pharmacie
	Mme Géraldine SCHATZ	Docteur en Pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2017-2018**

***DOYEN***

Francine PAULUS

***Vice-Doyen/Directrice des études***

Virginie PICHON

***Conseil de la Pédagogie***

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Président, Raphaël DUVAL

***Responsables de la filière Officine***

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

***Responsables de la filière Industrie***

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Responsables de la filière Hôpital***

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

***Responsable Pharma Plus ENSIC***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Responsable Pharma Plus ENSAIA***

Raphaël DUVAL

***Responsable Pharma Plus ENSGSI***

Igor CLAROT

***Responsable de la Communication***

Marie-Paule SAUDER

***Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle***

Béatrice FAIVRE

***Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage***

François DUPUIS

***Responsable ERASMUS***

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS ÉMÉRITES***

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK  
Max HENRY  
Alain MARSURA  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF  
Chantal FINANCE  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Michel JACQUE  
Pierre LABRUDE  
Vincent LOPPINET  
Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**MAITRES DE CONFÉRENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
Marianne BEAUD  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie

Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAÏ	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>

Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

***PROFESSEUR ASSOCIÉ***

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

***PROFESSEUR AGRÉGÉ***

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

***\*Disciplines du Conseil National des Universités :***

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

**À l'ensemble des membres du jury** pour l'intérêt que vous avez porté à ma thèse et pour le temps consacré à l'évaluation de mon travail.

**Docteur Olivier JOUBERT** pour m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse, pour votre disponibilité et vos conseils. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

**Professeur Bertrand RIHN** pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury. Je vous adresse l'expression de mes plus sincères remerciements.

**Gaëlle CHARNAY** pour avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger mon travail. Je te remercie pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes précieux conseils durant mon stage en affaires réglementaires cosmétiques qui m'a fait découvrir un milieu qui me passionne aujourd'hui.

**Géraldine SCHATZ** pour avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger mon travail. Je te remercie pour ta gentillesse, et pour le soutien que tu m'as apporté tout au long de mes études de pharmacie, depuis le début.

**À mes parents,**

Pour votre bienveillance, votre présence, votre confiance depuis toujours. Je vous remercie de m'avoir permis de faire mes études dans les meilleures conditions, et de m'avoir toujours soutenue, encouragée et motivée, et ce dans tous mes projets. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Ma réussite est avant tout la vôtre.

**À toute ma famille,**

Pour le soutien que vous m'avez apporté durant toutes ces années.

**À Manuel,**

Pour ta relecture attentive de ma thèse, et tes bons conseils.

Pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Pour ta confiance en moi, ton soutien inconditionnel. Pour le courage et la motivation que tu m'as donné pour traverser les épreuves auxquelles j'ai été confrontée.

Pour notre complicité, nos projets, nos rêves.

Pour les merveilleux moments passés ensemble et tous ceux à venir.

Merci de me rendre si heureuse.

**À mes amis**, rencontrés sur les bancs de la faculté de Nancy en PACES et dans les années suivantes, qui ont partagé ma vie étudiante et qui ont animé ces années d'études nancéiennes. À ceux qui m'ont accompagnée dans l'expérience inoubliable qu'était l'échange Erasmus en Finlande.

À tous ceux avec qui j'ai partagé de bons moments au cours de mes études, que ce soit à Nancy, à Helsinki ou à Toulouse.

Merci à tous pour votre amitié.

**À mes anciens collègues franco-suisses** pendant un an et demi. Après tant de temps à vous en avoir parlé, cette thèse voit finalement le jour. C'était très agréable de travailler avec vous. Merci pour votre gentillesse et votre soutien.

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES .....	6
LISTE DES TABLEAUX .....	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
INTRODUCTION .....	10
<b>PARTIE 1 : LES COSMÉTIQUES : GÉNÉRALITÉS ET ASPECTS RÉGLEMENTAIRES .....</b>	<b>11</b>
I. Définition du produit cosmétique .....	11
I.1. Définition .....	11
I.2. Les différentes catégories de produits cosmétiques.....	11
I.3. Composition d'un produit cosmétique.....	12
II. Réglementation .....	13
II.1. Réglementations applicables.....	13
II.1.1. Historique et mise en place de la réglementation cosmétique européenne .	13
II.1.2. Règlement cosmétique européen n°1223/2009 .....	14
II.1.3. Règlement CLP (CE) n°1272/2008 .....	16
II.1.4. Règlement REACH (CE) n°1907/2006.....	17
II.2. Autorités compétentes .....	18
II.2.1. Autorités françaises en charge des produits cosmétiques .....	18
II.2.1.a. ANSM .....	18
II.2.1.b. DGCCRF .....	19
II.2.2. Institutions européennes en charge des produits cosmétiques.....	19
II.2.2.a. Conseil européen et Parlement.....	19
II.2.2.b. Commission européenne.....	19
II.3. Organisations professionnelles.....	20
II.3.1. Cosmetics Europe .....	20
II.3.2. FEBEA.....	20
II.3.3. COSMED .....	21
II.3.4. Autres organisations professionnelles .....	21
III. Évaluation du risque .....	21
III.1. Identification du danger .....	23
III.1.1. Caractéristiques physico-chimiques .....	23

III.1.2.	Profil toxicologique.....	23
III.2.	Détermination de l'exposition .....	26
III.3.	Évaluation du risque.....	28
<b>PARTIE 2 : LES SUBSTANCES PRÉOCCUPANTES ET LES RISQUES ASSOCIÉS</b>		
.....		29
I.	Principaux risques .....	29
I.1.	Réactions cutanées immédiates.....	29
I.1.1.	Dermatite de contact irritante.....	29
I.1.2.	Dermatite de contact allergique .....	31
I.1.3.	Photosensibilisation : photoirritation et photoallergie .....	35
I.1.4.	Diagnostic .....	39
I.2.	Réactions à long terme .....	40
I.2.1.	Perturbation du système endocrinien .....	40
I.2.1.a.	Le système endocrinien.....	41
I.2.1.b.	Les perturbateurs endocriniens .....	41
I.2.2.	Cancérogénicité, Mutagénicité, Reprotoxicité (CMR).....	42
II.	Les risques par catégories d'ingrédients.....	44
II.1.	Les conservateurs.....	44
II.1.1.	Généralités .....	44
II.1.1.a.	Règlementation .....	44
II.1.1.b.	La contamination microbienne.....	44
II.1.1.c.	Rôle et mode d'action .....	44
II.1.1.d.	Principaux conservateurs .....	45
II.1.2.	Parabènes .....	47
II.1.2.a.	Caractéristiques.....	48
II.1.2.b.	Utilisation .....	49
II.1.2.c.	Risques.....	50
II.1.2.d.	Actualités réglementaires sur les parabènes.....	54
II.1.3.	Formaldéhyde et libérateurs.....	54
II.1.3.a.	Caractéristiques.....	55
II.1.3.b.	Utilisation .....	56
II.1.3.c.	Risques.....	57
II.1.3.d.	Actualités réglementaires sur le formaldéhyde et les libérateurs de formaldéhyde.....	59
II.1.4.	Isothiazolinones .....	59

II.1.4.a.	Caractéristiques.....	60
II.1.4.b.	Utilisation .....	60
II.1.4.c.	Risques.....	60
II.1.4.d.	Actualités réglementaires sur la MCIT/MIT et la MIT .....	61
II.1.5.	Phénoxyéthanol.....	62
II.1.5.a.	Caractéristiques.....	62
II.1.5.b.	Utilisation .....	62
II.1.5.c.	Risques.....	63
II.1.5.d.	Actualités réglementaires sur le phénoxyéthanol.....	63
II.1.6.	Actualités sur les conservateurs.....	63
II.1.6.a.	Climbazole.....	63
II.1.6.b.	O-Phénylphénol et ses sels.....	64
II.1.6.c.	Triclosan .....	64
II.1.7.	Conclusion sur les conservateurs.....	65
II.2.	Filtres ultra-violet.....	67
II.2.1.	Généralités .....	67
II.2.1.a.	Réglementation .....	67
II.2.1.b.	Rayonnement ultraviolet.....	67
II.2.1.c.	Rôles et modes d'action .....	69
II.2.1.d.	Principaux filtres UV .....	70
II.2.1.e.	Exposition aux filtres UV.....	75
II.2.2.	Filtres organiques .....	75
II.2.2.a.	Benzophénone-3 (BP-3).....	77
II.2.2.b.	Ethylhexyl methoxycinnamate (EHMC).....	79
II.2.2.c.	4-methylbenzylidene camphor (4-MBC).....	80
II.2.2.d.	Octocrylène .....	81
II.2.3.	Filtres inorganiques .....	82
II.2.3.a.	Généralités .....	82
II.2.3.b.	Nanoparticules.....	83
II.2.4.	Actualités sur les filtres UV.....	87
II.2.4.a.	MBBT.....	87
II.2.4.b.	S86 .....	87
II.2.5.	Conclusion sur les filtres UV.....	88
II.3.	Parfums.....	90
II.3.1.	Généralités .....	90
II.3.1.a.	Réglementation .....	90
II.3.1.b.	Composition d'un parfum.....	91

II.3.1.c.	Occurrence des substances parfumantes .....	91
II.3.2.	Risques.....	93
II.3.2.a.	Allergies.....	93
II.3.2.b.	Irritations.....	98
II.3.2.c.	Phototoxicité .....	98
II.3.3.	Actualités sur les parfums.....	99
II.3.3.a.	HICC ou Lyral .....	99
II.3.3.b.	BMHCA ou Lilial .....	99
II.3.4.	Conclusion sur les parfums .....	99
II.4.	Autres ingrédients .....	100
II.4.1.	Aluminium et sels d'aluminium .....	100
II.4.1.a.	Généralités .....	100
II.4.1.b.	Risques.....	100
II.4.1.c.	Actualités sur l'aluminium .....	103
<b>PARTIE 3 : ALTERNATIVES POSSIBLES .....</b>		<b>104</b>
<b>I.</b>	<b>Conservation.....</b>	<b>104</b>
I.1.	Alternatives liées à la formulation .....	104
I.1.1.	Réduction de l'activité de l'eau .....	104
I.1.2.	Contrôle du pH.....	104
I.1.3.	Utilisation d'ingrédients multifonctionnels .....	104
I.1.3.a.	Glycols.....	104
I.1.3.b.	Ethylhexylglycérine.....	105
I.1.3.c.	Esters d'acides gras et autres .....	105
I.1.3.d.	Nanoparticules.....	105
I.1.3.e.	Parfums .....	105
I.1.3.f.	Agents chélatants.....	106
I.1.4.	Associations de conservateurs .....	106
I.2.	Alternatives chimiques d'origine naturelle.....	106
I.3.	Alternatives naturelles.....	107
I.3.1.	Éthanol bio.....	107
I.3.2.	Huiles essentielles .....	107
I.4.	Alternatives techniques.....	107
I.4.1.	Flacon « airless ».....	107
I.4.2.	Système « D.E.F.I ».....	108
I.4.3.	Stérilisation UHT .....	108
<b>II.</b>	<b>Filtres UV inorganiques .....</b>	<b>108</b>

III.	Produits naturels et biologiques .....	109
III.1.	Généralités .....	109
III.2.	Certifications et labels bio .....	110
III.3.	Ingrédients autorisés/interdits .....	111
III.4.	Avantages et inconvénients de la cosmétique naturelle bio .....	111
	CONCLUSION.....	113
	ANNEXES .....	117
	BIBLIOGRAPHIE .....	118

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Processus d'évaluation du risque (18).....	21
Figure 2 : Description des deux voies possibles d'évaluation du risque associé à l'utilisation d'un ingrédient cosmétique en Europe (15).....	22
Figure 3 : Fréquence des principaux allergènes responsables de DCA dans différentes catégories de produits cosmétiques (41).....	33
Figure 4 : Mécanisme de la réaction d'hypersensibilité de type IV (47–50) .....	37
Figure 6 : Fréquence d'utilisation des conservateurs aux USA de 1980 à 2003 (66).....	46
Figure 7 : Fréquence d'utilisation des conservateurs dans les produits cosmétiques en 2015 en Espagne (68) .....	47
Figure 8 : Formule semi-développée des parabènes (69).....	48
Figure 9 : Diagramme de Venn illustrant la co-occurrence de cinq parabènes retrouvés dans les produits cosmétiques (73).....	50
Figure 10 : Structure chimique du formaldéhyde et des libérateurs de formaldéhyde les plus courants .....	55
Figure 11 : Structure chimique de la MCIT et de la MIT .....	59
Figure 12 : Prévalence des patch tests positifs à la MIT et à la MCIT/MIT à l'hôpital de Gentofte de 2006 à 2012 (104).....	61
Figure 13 : Structure chimique du phénoxyéthanol .....	62
Figure 14 : Évolution de la fréquence des DCA liées aux conservateurs entre 1985 et 2013 (118).....	66
Figure 15 : Effets cutanés aigus et chroniques de l'exposition au rayonnement UV (121) ...	68
Figure 16 : Fréquence d'utilisation de différents filtres UV dans des produits solaires au Royaume-Uni en 2005 et en 2010 (129) .....	74
Figure 17 : Structure chimique de la benzophénone-3 .....	77
Figure 18 : Structure chimique de l'EHMC.....	79
Figure 19 : Structure chimique du 4-methylbenzylidène camphor.....	80
Figure 20 : Structure chimique de l'octocrylène.....	81
Figure 21 : Occurrence des 26 allergènes à étiquetage obligatoire dans 4991 produits cosmétiques (CVUA Karlsruhe, Allemagne, 2006-2009) (190) .....	93
Figure 22 : Taux de patch tests positifs aux 26 allergènes à étiquetage obligatoire (204)....	97
Figure 23 : Évolution de l'incidence des cancers du sein comparée à la vente de déodorants/antiperspirants aux USA (91).....	101

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Les 10 classes de danger pour la santé prévues par le Règlement CLP .....	16
Tableau II : Comparaison des données requises pour l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient selon le SCCS (19) et l'ANSM (22).....	25
Tableau III : Comparaison des dermatites d'irritation et allergique (34) .....	35
Tableau IV : Comparaison entre réactions phototoxiques et photoallergiques (51) .....	38
Tableau V : Liste des filtres UV autorisés selon le Règlement cosmétique européen n°1223/2009 .....	71
Tableau VI : Comparaison des fréquences d'utilisation des filtres UV dans les produits solaires selon plusieurs études menées en Europe entre 2001 et 2011. ....	73
Tableau VII : Comparaison de l'incidence des réactions allergiques aux filtres UV et des principaux filtres UV responsables, entre plusieurs études. ....	89
Tableau VIII : Concentration en parfum selon différentes catégories de produits cosmétiques (184).....	90
Tableau IX : Liste des 26 allergènes à étiquetage obligatoire .....	92
Tableau X : Allergènes les plus fréquemment étiquetés sur les produits cosmétiques, selon différentes études .....	92
Tableau XI : Comparaison des allergènes les plus fréquemment en cause dans les allergies de contact aux 26 allergènes étiquetables .....	96
Tableau XII : Liste des nanomatériaux inclus dans les annexes IV et VI du Règlement (CE) n°1223/2009 .....	117

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

4-MBC : 4-methylbenzylidene camphor

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARPP : Autorité de régulation professionnelle et de la publicité

BMHCA : Butylphenyl methylpropional

BMBM : Butyl methoxydibenzoylmethane

BP : Butylparabène

BP-3 : Benzophénone-3

BSE : Batterie standard européenne

CE : Commission Européenne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CLH : *Harmonised classification and labelling* (Classification et étiquetage harmonisés)

CLP : *Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures* (Classification, étiquetage et emballage des substances chimiques et de leurs mélanges)

CMR : Cancérogènes, Mutagènes ou toxiques pour la Reproduction

CORAP : *Community rolling action plan* (Plan d'action continu communautaire)

CSST : Comité scientifique spécialisé temporaire

DCA : Dermatite de contact allergique

DCI : Dermatite de contact irritante

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DGS : Direction Générale de la Santé

ECHA : *European Chemical Agency* (Agence européenne des produits chimiques)

ECVAM : *European Centre for the Validation of Alternative Methods* (Centre européen de validation des méthodes alternatives)

EHMC : Ethylhexyl Methoxycinnamate

EP : Éthylparabène

ERO : Espèce réactive de l'oxygène

FDA : *Food and Drug Administration* (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

FEBEA : Fédération Française des Entreprises de la Beauté

FM : Fragrance mix

HICC : Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde

IFRA : *International Fragrance Association* (Association internationale des parfums)

IVDK : *Internationale Verband der deutschen Kultur* (Comité de surveillance et d'évaluation scientifique des allergies de contact)

LOAEL : *Lowest observed adverse effect level*

MCIT : Méthylchloroisothiazolinone

MIT : Méthylisothiazolinone

MOS : *Margin of safety* (Marge de sécurité)

MP : Méthylparabène

NOAEL : *No Observed Adverse Effect Level*

NP : Nanoparticule

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OCT : Octocrylène

OMS : Organisation mondiale de la santé

OPP : O-phényl phénol

PABA : Acide para-aminobenzoïque

PE : Perturbateur endocrinien

PHBA : 4-hydroxybenzoïc acid

PP : Propylparabène

QSE : Quadrant supéro-externe

REACH : *Registration, evaluation and authorization of chemicals*

RIFM : *Research institute for fragrance materials*

ROAT : *Repeated open application test*

SCCS : *Scientific committee on consumer safety*

SCCNFP : *Scientific committee on cosmetic products and non-food products*

SPF : *Sun protection factor*

SVHC : *Substance of very high concern*

TiO<sub>2</sub> : Titanium dioxide (Dioxyde de titane)

UHT : Upérisation haute température

UV : Ultra-Violet

ZnO : Zinc oxide (Oxyde de zinc)

# INTRODUCTION

Les substances définies comme étant « à risque » dans les produits cosmétiques sont de plus en plus nombreuses. Les médias parlent de substances « indésirables », « toxiques », qu'il convient d'éviter à tout prix. Le repérage des substances dangereuses par le consommateur peut même être facilité par l'utilisation d'applications qui répertorient de nombreux produits cosmétiques disponibles sur le marché et les classent en fonction des risques qu'ils représentent. On peut citer les applications mobiles QuelCosmetic (lancée par l'UFC-Que Choisir), INCI Beauty, CosmEthics, Clean Beauty, ...

Cependant, ces risques associés à l'utilisation de produits cosmétiques sont parfois relativement mal connus et les substances à risque ont tendance à être regroupées dans un même panier, indifféremment des risques qu'elles représentent.

Les réactions cutanées survenant suite à l'utilisation de cosmétiques sont évidentes et les ingrédients responsables peuvent facilement être identifiés. En revanche, depuis quelques années, de nombreuses polémiques ont accusé des substances cosmétiques de perturber le fonctionnement du système endocrinien ou d'avoir des effets cancérigènes, mutagènes, ou toxiques pour la reproduction. Ces effets sont beaucoup plus discutables que les effets immédiats cutanés et une analyse approfondie des données scientifiques disponibles est nécessaire afin d'établir une corrélation entre leur apparition et l'utilisation de cosmétiques.

La première partie de cette thèse sera consacrée à la présentation des cosmétiques et de leur cadre réglementaire, ainsi qu'à la démarche d'évaluation des risques utilisée pour assurer la sécurité de l'emploi des substances cosmétiques.

La seconde partie décrira d'abord les différents types de risques : les risques cutanés « immédiats » d'une part, et les risques survenant à plus long terme d'autre part. Différentes catégories d'ingrédients seront passées en revue : entre autres, les conservateurs, les filtres UV et les substances parfumantes. Nous verrons pour chacune de ces catégories quelles sont les substances les plus fréquemment utilisées, ainsi que les plus problématiques. L'analyse des données scientifiques disponibles pour chaque substance controversée permettra d'évaluer les risques qui leur sont associés, et de les comparer avec leur image négative véhiculée par les médias.

Dans une troisième partie, nous aborderons les alternatives qui permettent d'éviter ou de limiter l'utilisation de ces substances controversées. Puis nous conclurons enfin sur les risques avérés ou potentiels des ingrédients décriés dans les produits cosmétiques et sur la pertinence des différentes alternatives disponibles.

# **PARTIE 1 :**

## **LES COSMÉTIQUES : GÉNÉRALITÉS ET ASPECTS RÉGLEMENTAIRES**

### **I. Définition du produit cosmétique**

#### **I.1. Définition**

D'après le Code de la Santé Publique (1), Article L5131-1, et le Règlement cosmétique européen 1223/2009 (2), Article 2 :

*« On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les système pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. »*

#### **I.2. Les différentes catégories de produits cosmétiques**

L'ANSM liste les produits qui rentrent dans la catégorie des produits cosmétiques (3) :

##### Produits pour la peau

- Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau
- Masques de beauté
- Fonds de teint (liquides, pâtes, poudres)
- Poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle
- Préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels)
- Produits solaires
- Produits de bronzage sans soleil
- Produits permettant de blanchir la peau
- Produits anti-rides
- Produits pour le rasage (savons, mousses, lotions)
- Produits de maquillage et démaquillage
- Produits destinés à être appliqués sur les lèvres

### Produits d'hygiène

- Savons de toilette, savons déodorants
- Produits d'hygiène dentaire et buccale
- Produits d'hygiène intime externe
- Déodorants et antiperspirants

### Produits capillaires

- Colorants capillaires
- Produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux
- Produits de mise en plis
- Produits de nettoyage pour cheveux (lotions, poudres, shampoings)
- Produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles)
- Produits de coiffage (lotions, laques, brillantines)

### Autres

- Parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne
- Dépilatoires
- Produits pour les soins et le maquillage des ongles

Dans ce travail, nous allons davantage nous intéresser aux produits dermo-cosmétiques et exclure ainsi, entre autres, les produits de maquillage, les produits capillaires, les parfums et eaux de toilette, les produits dépilatoires et les produits pour ongles.

### I.3. Composition d'un produit cosmétique

Trois types d'ingrédients entrent dans la composition des produits cosmétiques :

- Les excipients constituent le support des actifs et permettent leur bonne répartition sur la peau.
- Les actifs confèrent au produit ses propriétés et sont en partie responsables de son efficacité.
- Les additifs agrémentent le produit et visent à améliorer notamment sa conservation (conservateurs, antioxydants), sa couleur (colorants), son odeur (parfums) ou son toucher (agent texturants) ou à stabiliser une émulsion (tensioactif).

## II. Réglementation

### II.1. Réglementations applicables

#### II.1.1. Historique et mise en place de la réglementation cosmétique européenne

Les produits cosmétiques ayant pendant longtemps été considérés comme anodins et sans risques, n'étaient encadrés par aucune réglementation spécifique jusqu'en 1975.

En 1972, la tragique « affaire du talc Morhange » provoque le décès de 36 nourrissons et environ 200 intoxications. Plus de 3 000 boîtes de talc contaminées avec une forte dose d'hexachlorophène, une substance antifongique et antibactérienne, ont été mises sur le marché. Une erreur dans le processus de conditionnement du talc est à l'origine du scandale sanitaire : dans l'usine, l'hexachlorophène étant stocké dans des fûts sans précautions particulières, il avait été confondu avec du talc et 38 kilos d'hexachlorophène se sont ainsi retrouvés incorporés à la chaîne de fabrication du talc Morhange.

L'hexachlorophène avait été découvert et synthétisé aux États-Unis en 1939 et était largement utilisé pour ses propriétés antiseptiques, d'abord en médecine puis en cosmétique. Cependant, en février 1972, soit deux mois avant la crise sanitaire du talc Morhange, des études menées aux États-Unis avaient prouvé la toxicité de l'hexachlorophène et avaient conduit à l'interdiction de l'utilisation de la substance par la FDA (*Food and Drug Administration*).

En France, L'affaire du talc Morhange a mis en évidence le vide juridique en matière de responsabilité du fabricant et de réaction des pouvoirs publics. C'est ainsi qu'a été adoptée le 10 juillet 1975, la première loi française relative à la fabrication, au conditionnement, à l'importation et à la mise sur le marché de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (4)(5).

La loi VEIL fixait les bases de la législation relative aux produits cosmétiques et a servi de fondement à la législation européenne de juillet 1976. Les fabricants, importateurs et conditionneurs avaient désormais des obligations, notamment :

- Effectuer une « déclaration d'établissement » aux autorités de santé afin de déclarer leur activité.
- Respecter lors de la formulation, des listes de substances pouvant être utilisées ou non, et sous quelles conditions.
- Tenir à disposition un dossier cosmétique sur le produit.
- Déposer la formule du produit aux centres anti-poisons avant la mise sur le marché.

En 1976, la Communauté Européenne adopte la première directive européenne relative aux produits cosmétiques (la Directive 76/768/CEE) qui reprend les principes établis dans la loi française de 1975. Chaque État membre est tenu de transposer les dispositions de la directive en droit national. Cette étape de transposition crée des incertitudes juridiques et des incohérences, du fait du grand nombre d'amendements et d'adaptations de la directive, et les transpositions divergent entre les États membres. Les différences entre les 27 législations de transposition en droit national créent des coûts et des contraintes pour l'industrie, sans contribuer pour autant à la sécurité des produits.

Afin de garantir un haut niveau de protection de la santé humaine dans l'Union Européenne et d'assurer un marché intérieur pour les produits cosmétiques, la Commission européenne décide d'une refonte de la directive qui aboutit en 2009 à un Règlement cosmétique européen : le Règlement (CE) n°1223/2009. Ce règlement constitue désormais une législation unique et standardisée applicable immédiatement dans tous les États membres (6).

### II.1.2. Règlement cosmétique européen n°1223/2009

Le Règlement n°1223/2009 promulgué en 2009, rentre en vigueur en 2013. Il introduit de nouvelles obligations :

- Désignation d'une personne responsable pour chaque produit cosmétique
- Constitution d'un rapport complet sur la sécurité, intégré dans le dossier d'Information Produit (ancien dossier cosmétique)
- Notification et étiquetage des nanomatériaux
- Notification des produits auprès de la Commission européenne
- Respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF)
- Mise en place d'un système de cosmétovigilance

L'objectif de ce règlement est de garantir la sécurité des produits mis sur le marché européen. Selon l'article 3 intitulé « Sécurité », un produit cosmétique mis à disposition sur le marché doit être « sûr pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles ».

La sûreté d'un produit cosmétique et de ses ingrédients, et la conformité aux obligations établies dans le règlement reviennent à la personne responsable (article 4). Afin de s'assurer de la sécurité de chaque produit mis sur le marché, celle-ci doit réaliser une évaluation de la sécurité dont le contenu est décrit dans l'annexe 1 du règlement. Cette évaluation prend en compte de nombreuses informations sur le produit cosmétique, dont l'utilisation

raisonnablement prévisible du produit, les données liées à l'exposition au produit ainsi qu'aux substances, et le profil toxicologique de chaque substance.

De nombreuses substances sont réglementées et se retrouvent classées dans des annexes :

- L'annexe II répertorie les substances interdites.
- L'annexe III indique les substances faisant l'objet de restrictions et qui ne peuvent être utilisées que dans le respect de certaines conditions.
- Les annexes IV, V et VI sont des listes positives des seuls colorants, conservateurs et filtres UV dont l'utilisation est autorisée en cosmétique.

Les substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) sont abordées dans l'article 15. L'utilisation de substances classées comme CMR de catégorie 1A, 1B ou 2 selon le règlement (CE) n°1272/2008 est interdite.

L'article prévoit toutefois des dérogations à cette interdiction d'utilisation. Les substances classées CMR 2 peuvent être utilisées à condition que le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC) ait publié un avis favorable sur celles-ci, jugeant leur utilisation dans les produits cosmétiques sûre pour la santé humaine.

Les substances classées CMR 1A et 1B peuvent être utilisées de façon exceptionnelle sous certaines conditions spécifiées dans le règlement.

Les nanomatériaux, autres que ceux inclus dans les annexes IV, V, et VI (voir annexe 1), font l'objet de l'article 16 du règlement, qui impose un niveau élevé de protection de la santé humaine pour tout produit cosmétique contenant des nanomatériaux.

La réglementation cosmétique européenne a progressivement banni la réalisation des tests sur animaux. Ainsi, l'interdiction d'expérimentation sur les animaux, des produits cosmétiques finis, s'applique depuis septembre 2004. L'interdiction d'expérimentation des ingrédients utilisés exclusivement en cosmétique est en vigueur depuis mars 2009, sauf pour les expérimentations sur la toxicité des doses répétées, la toxicité pour la reproduction et la toxicocinétique pour lesquelles il n'existait pas encore de méthodes alternatives à l'étude. En 2013, l'expérimentation animale est devenue totalement interdite pour les substances utilisées exclusivement en cosmétique, indépendamment de la disponibilité de méthodes alternatives (7).

L'ECVAM (*European center for the validation of alternative methods*) est chargé d'élaborer des méthodes alternatives pour remplacer les tests autrefois surtout réalisés sur animaux et parvenir à obtenir d'une façon différente, les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits finis (6).

### II.1.3. Règlement CLP (CE) n°1272/2008

Le Règlement européen n°1272/2008 est mis en œuvre par l'ECHA (*European Chemicals Agency*). Ce règlement, dit CLP (*Classification, Labelling, Packaging*), définit les règles en matière de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances et des mélanges.

Il permet d'instaurer un système unique harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques et de communiquer sur les dangers de toutes les substances chimiques au niveau européen. Ainsi, les substances se voient attribuer des classes de danger selon la nature du danger, qui sont subdivisées en catégories (1, 1A, 1B, 1C, 2, 3, 4) selon le degré du danger. La catégorie 1 représente le danger le plus élevé.

Le règlement CLP prévoit 28 classes de danger, dont 10 classes de danger pour la santé :

*Tableau I : Les 10 classes de danger pour la santé prévues par le Règlement CLP (Tox. (Toxicity), Corr. (Corrosion), Irr. (Irritation), Dam. (Damage), Resp. Sens. (Respiratory Sensitisation), Skin. Sens. (Skin sensitisation), Muta. (Mutagenicity), Carc. (Carcinogenicity), Repr. (Reproductive toxicity), Lact. (Lactation), STOT SE (Specific target organ toxicity (single exposure)), STOT RE (Specific target organ toxicity (repeated exposure), Asp. Tox. (Aspiration toxicity))*

<b>Classe de danger concernant la santé humaine</b>	<b>Code de la classe et catégorie de danger</b>
Toxicité aiguë	Acute Tox. 1
	Acute Tox. 2
	Acute Tox. 3
	Acute Tox. 4
Corrosion/irritation cutanée	Skin Corr. 1A
	Skin Corr. 1B
	Skin Corr. 1C
	Skin Irrit. 2
Lésions oculaires graves/Irritation oculaire	Eye Dam. 1
	Eye Irrit. 2
Sensibilisation respiratoire ou cutanée	Resp. Sens. 1, 1A, 1B
	Skin. Sens. 1, 1A, 1B
Mutagénicité sur les cellules germinales	Muta. 1A
	Muta. 1B
	Muta. 2
Cancérogénicité	Carc. 1A
	Carc. 1B
	Carc. 2
Toxicité pour la reproduction	Repr. 1A
	Repr. 1B
	Repr. 2
	Lact.
Toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition unique) STOT un.	STOT SE 1
	STOT SE 2
	STOT SE 3

Toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition répétée) STOT rép.	STOT RE 1 STOT RE 2
Danger par aspiration	Asp. Tox. 1

Lorsqu'un État membre souhaite proposer l'harmonisation de la classification d'une substance au niveau de l'Union européenne, il peut préparer et soumettre son dossier de proposition CLH (classification et étiquetage harmonisés). Le dossier, les commentaires émis lors de la phase de consultation organisée par l'ECHA ainsi que les réponses faites à ces commentaires, sont transmis au Comité d'Évaluation des Risques de l'ECHA qui émettra un avis scientifique sur la proposition. Cet avis sera ensuite transmis à la Commission européenne, qui, assistée du comité REACH, prendra une décision relative à la classification et à l'étiquetage proposés (8–10).

#### II.1.4. Règlement REACH (CE) n°1907/2006

Également mis en œuvre par l'ECHA, le règlement (CE) n°1907/2006, dit REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals*) vise à assurer la protection de la santé et de l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, en regroupant quatre actions majeures : l'enregistrement et l'évaluation de substances, l'autorisation des substances dites « préoccupantes », et la restriction qui cible certaines utilisations pour lesquelles des risques sont identifiés.

Le CoRAP (plan d'action continu communautaire) fait partie du processus d'évaluation dans le cadre du Règlement REACH. Il s'agit d'une liste qui répertorie les substances devant être évaluées de façon prioritaire par les États membres de l'Union européenne dans les trois prochaines années, en vue de leur interdiction ou de restrictions de leurs usages. Une substance préalablement enregistrée dans REACH est inscrite au CoRAP lorsqu'elle est préoccupante pour la santé humaine et/ou l'environnement, et que les informations disponibles sont insuffisantes pour lever ces préoccupations.

La liste des substances devant faire l'objet d'une évaluation dans le cadre du CoRAP de 2018 à 2020 a été publiée en mars 2018 et contient 108 substances (11).

A l'issue de l'évaluation d'un ingrédient par le CoRAP, celui-ci peut être jugé sûr et l'évaluation ne débouchera sur aucune décision. Dans le cas contraire, l'évaluation peut conduire à la proposition de différentes actions de suivi :

- Proposition de classification et d'étiquetage harmonisés (CLH) pour les substances cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, sensibilisantes...

- Proposition d'identification de la substance comme substance extrêmement préoccupante (SVHC : *substance of very high concern*).
- Proposition de restrictions.
- Proposition d'actions ne relevant pas de REACH (mesures nationales...).

## II.2. Autorités compétentes

### II.2.1. Autorités françaises en charge des produits cosmétiques

Deux autorités compétentes sont habilitées pour contrôler les cosmétiques commercialisés en France et assurer la sécurité des utilisateurs de ces produits : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Elles effectuent conjointement une surveillance constante du marché et les pouvoirs dont elles disposent sont communs et complémentaires. Elles veillent ensemble au respect des réglementations par les entreprises cosmétiques, et contrôlent la conformité des produits mis sur le marché.

Ces deux entités sont amenées à coopérer à de nombreuses reprises (échange d'informations, conduite d'inspections communes, réalisation de contrôles en laboratoire) (12).

#### II.2.1.a. ANSM

En plus de sa mission de surveillance du marché des produits cosmétiques, l'ANSM intervient dans l'évaluation de substances utilisées ou susceptibles d'être utilisées en cosmétique et qui requièrent une expertise approfondie. L'Agence émet ainsi des avis et recommandations à destination des fabricants suite à ses évaluations. Elle peut également interagir avec la Commission européenne ou avec le SCCS si cela lui semble nécessaire.

Dans certains cas, l'ANSM apporte son expertise dans le cadre de réflexions globales de santé publique (nanoparticules, perturbateurs endocriniens...). Enfin, l'ANSM gère et évalue les déclarations d'effets indésirables qui sont liés à l'utilisation de produits cosmétiques.

Les contrôles réalisés sur le marché par l'ANSM peuvent être faits en urgence ou de manière programmée dans le cadre d'enquêtes thématiques annuelles. Ces enquêtes peuvent être menées en collaboration avec d'autres administrations telles que les services des Douanes ou la DGCCRF.

En cas de risque sanitaire, l'ANSM peut prendre différentes mesures : retrait du marché, alerte des autorités d'autres pays, publication de recommandations, demande de mise en conformité, mesure de police sanitaire, modification de la réglementation, ... (3,13)

### II.2.1.b. DGCCRF

La DGCCRF est également en charge de la surveillance du marché (inspection, contrôle de la sécurité et de la loyauté des produits commercialisés en France). Son action prend la forme d'un plan de contrôle annuel mené en collaboration avec l'ANSM. Ainsi, en 2016 près de 8 000 produits cosmétiques ont été contrôlés, parmi lesquels près de 700 ont fait l'objet d'une analyse en laboratoire (14).

## II.2.2. Institutions européennes en charge des produits cosmétiques

### II.2.2.a. Conseil européen et Parlement

Le Conseil Européen et le Parlement sont à l'origine du Règlement (CE) n°1223/2009 relatif aux produits cosmétiques.

### II.2.2.b. Commission européenne

La Commission européenne est l'une des principales institutions de l'Union européenne. Elle propose des textes législatifs et veille à leur application. Elle se compose de plusieurs départements et services. Le département responsable de la cosmétique est la Direction Générale GROW (Marché intérieur, industrie, entrepreneuriat et PME).

Dans le contexte de la réglementation des produits cosmétiques, la Commission européenne, les États membres de l'Union européenne et de l'Espace Économique Européen, les organisations professionnelles, les associations de consommateurs, se réunissent au sein d'un groupe de travail sur les cosmétiques (*Working Group on Cosmetic Products*) afin de préparer les différents textes (règlements, guides...).

La Commission européenne publie des projets de règlements modifiant les annexes du Règlement (CE) n°1223/2009.

Deux comités assistent la Commission européenne :

- Le **Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs** (CSSC ou SCCS en anglais)

Le SCCS est un groupe d'experts indépendants régulièrement sollicité par la Commission européenne pour émettre des avis scientifiques relatifs à la sécurité des substances utilisées en cosmétique.

Il peut être mandaté pour évaluer la sécurité d'une substance particulière, ou également, de sa propre initiative, publier des opinions sur des sujets précis. La Commission européenne s'appuie ensuite sur ses avis afin de faire évoluer la réglementation en conséquence.

Des groupes de travail existent au sein du SCCS, notamment sur les ingrédients cosmétiques en général, et sur les nanomatériaux utilisés en cosmétique.

Le SCCS organise des réunions au cours desquelles sont discutés les nouveaux mandats, les projets d'opinion, et les commentaires reçus sur les opinions ; ainsi que des réunions plénières pendant lesquelles les mandats et avis sont adoptés (15).

- Le **Comité Permanent** pour les produits cosmétiques (COMCOS ou *Standing Committee*)

Ce comité se compose des représentants officiels des États membres de l'Union européenne. Il prend des décisions relatives à la modification de la réglementation (interdictions ou restrictions de certains ingrédients) sur la base d'avis scientifiques du SCCS.

En pratique, une demande de revue d'un ingrédient spécifique pour un usage cosmétique dans le but de l'introduire sur le marché ou de modifier sa réglementation (concentration maximale, usage), peut être initiée par l'industrie ou par une autorité nationale compétente.

La **Commission européenne** transmet la soumission au **SCCS** qui va évaluer la demande et émettre une opinion. Cette opinion, indispensable pour toute modification de la réglementation, est ensuite discutée au groupe de travail (**Working group on cosmetic products**) de la Commission européenne. A l'issue de ces discussions, cette dernière publie un projet de règlement qu'elle soumet au **Comité Permanent** (COMCOS). Si ce dernier adopte le projet, la Commission européenne le soumet au **conseil de l'UE**, pôle de décision essentiel pour l'Union européenne, qui publiera officiellement le règlement au Journal Officiel de l'Union Européenne.

## II.3. Organisations professionnelles

### II.3.1. Cosmetics Europe

Cosmetics Europe est la fédération européenne des industries cosmétiques. Elle représente les entreprises (plus de 4 500 compagnies) auprès des instances européennes (16).

### II.3.2. FEBEA

La FEBEA est l'unique syndicat professionnel des entreprises fabricantes opérant en France. Son rôle est de défendre les intérêts du secteur cosmétique en France auprès des pouvoirs publics, de la communauté économique et scientifique et de la société civile (13).

### II.3.3. COSMED

COSMED est le premier réseau représentatif des PME de la filière cosmétique en France. Les 790 entreprises adhérentes (dont 90% sont des PME) rassemblent l'ensemble des métiers de la filière (17).

### II.3.4. Autres organisations professionnelles

Aux États-Unis, le PCPC (*Personal Care Products Council*) est le syndicat professionnel représentant les industriels de la cosmétique (plus de 600 industries). Le PCPC et la FDA travaillent avec le CIR (*Cosmetic Ingredient Review*), un comité d'experts indépendant chargé d'évaluer la sûreté des ingrédients utilisés en cosmétique.

Ainsi, le PCPC est l'équivalent américain de la FEBEA, tandis que le CIR possède le même rôle que le SCCS en Europe.

## III. Évaluation du risque

L'évaluation du **risque** représenté par un ingrédient repose sur deux facteurs : la caractérisation du **danger** (propriété inhérente à celui-ci) ainsi que l'**exposition** à cet ingrédient.

Les différentes étapes décrites dans cette partie III sont synthétisées dans la figure ci-dessous.

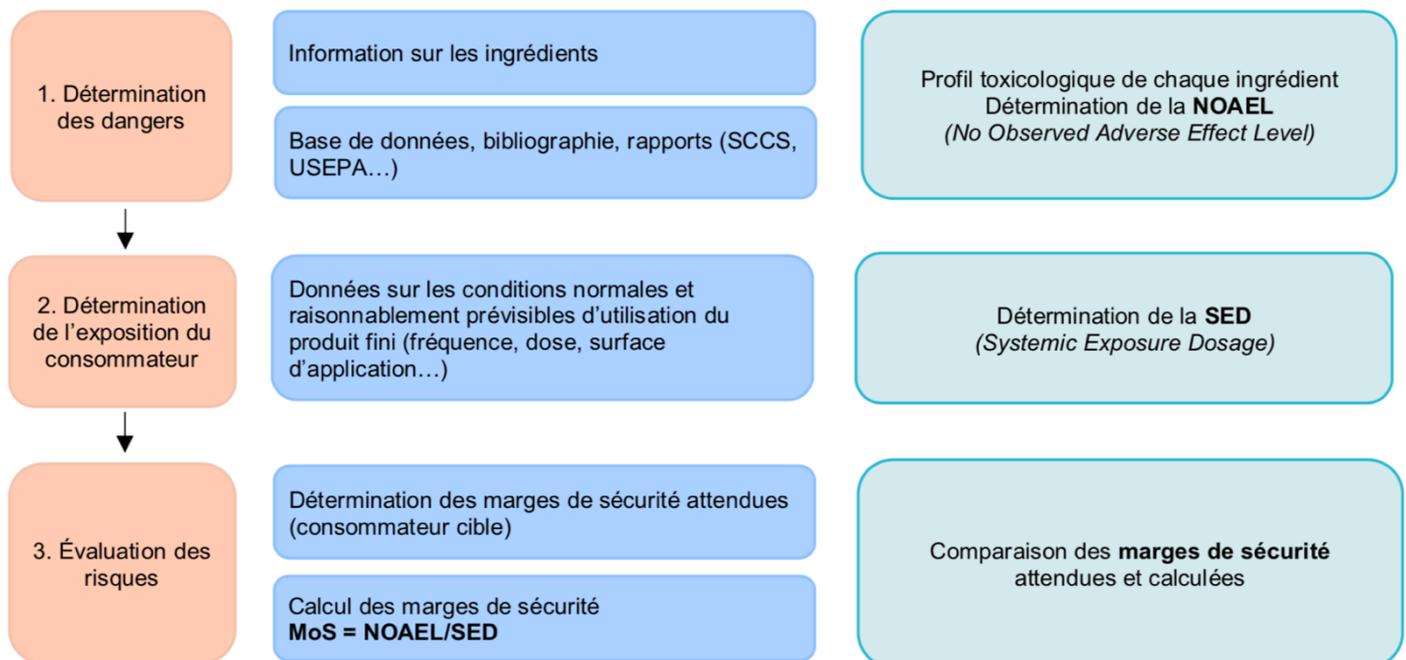


Figure 1 : Processus d'évaluation du risque (18)

En Europe, on distingue deux voies pour l'évaluation du risque lié à l'utilisation de substances en cosmétique (voir figure 2) :

- Les substances qui sont ou qui doivent être inscrites dans les annexes II, III, IV, V ou VI du Règlement cosmétique européen, et pour lesquelles des préoccupations existent par rapport à la santé, sont sous la responsabilité du SCCS. Leur évaluation est donc prise en charge par la Commission européenne.
- Les autres substances sont sous la responsabilité de la personne responsable qui décide de les utiliser dans ses produits, à travers l'évaluateur de la sécurité qui constitue le rapport sur la sécurité.

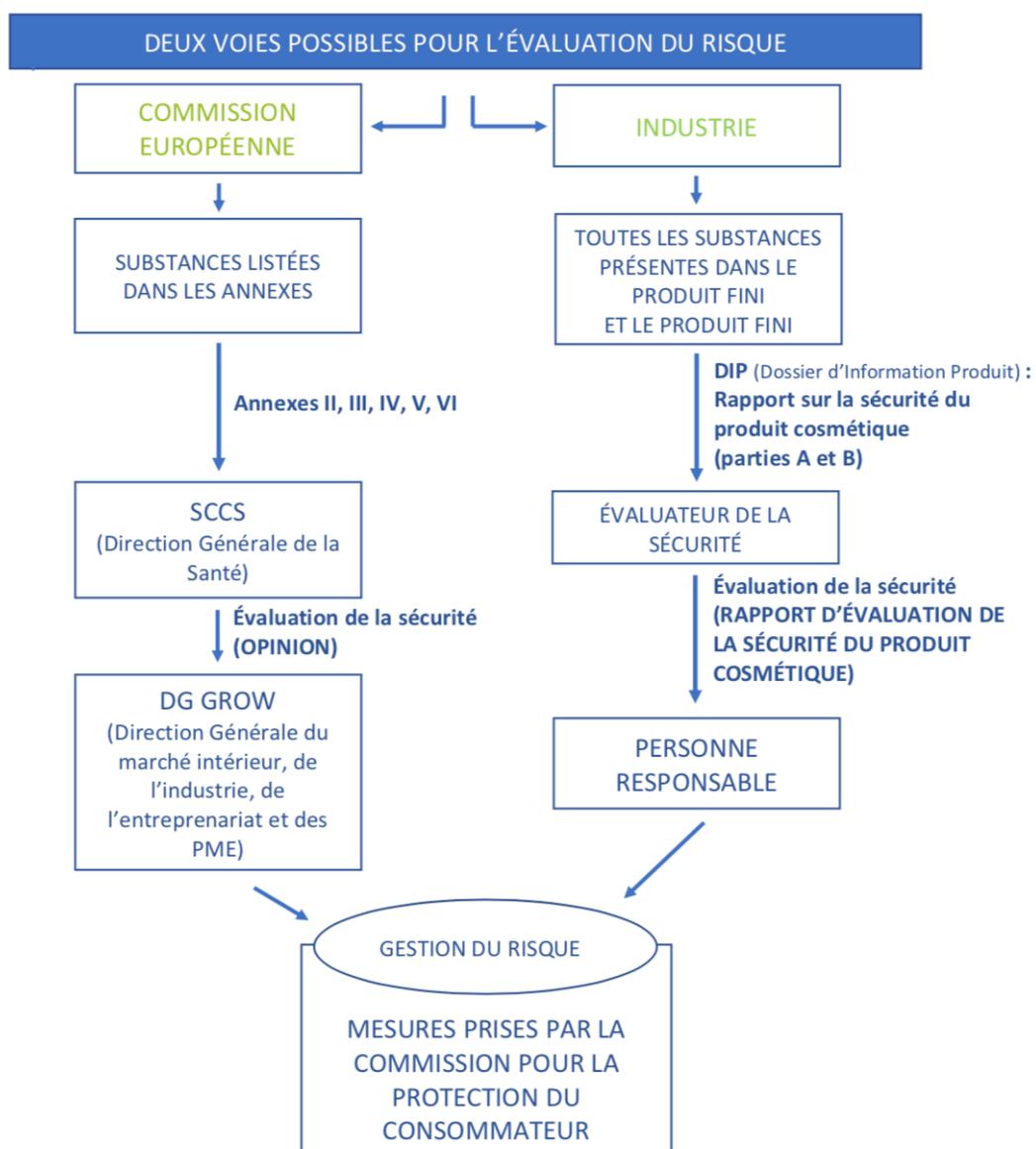


Figure 2 : Description des deux voies possibles d'évaluation du risque associé à l'utilisation d'un ingrédient cosmétique en Europe (15)

### III.1. Identification du danger

La première étape de l'évaluation du risque consiste à identifier le danger, c'est-à-dire, le potentiel toxique de la substance, à partir de ses caractéristiques physico-chimiques et de son profil toxicologique qui est déterminé à travers une série d'études (tests *in vitro*, *in vivo*, *in silico*, études cliniques, ...).

Les notes d'orientation du SCCS relatives aux tests d'ingrédients cosmétiques et à l'évaluation de leur sécurité (« *SCCS Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation – 9th revision* ») constituent un guide général sur la réalisation des évaluations de la sécurité. Elles précisent les informations qui sont utiles pour l'évaluation de la sécurité et la façon de les acquérir (19).

#### III.1.1. Caractéristiques physico-chimiques

Les spécifications physico-chimiques constituent une information essentielle puisqu'elles donnent des informations sur la substance et sur sa potentielle toxicité. Par exemple, un composé hydrophobe de faible masse moléculaire aura une absorption percutanée plus élevée qu'un composé hydrophile de haute masse moléculaire.

Les spécifications doivent comprendre au minimum les données suivantes :

- Identité chimique
- Forme physique
- Masse moléculaire
- Caractérisation et pureté de la substance
- Caractérisation des impuretés ou des contaminants
- Solubilité
- Coefficient de partage octanol/eau
- Homogénéité et stabilité

#### III.1.2. Profil toxicologique

Traditionnellement, les données toxicologiques utilisées étaient surtout obtenues par transposition des données acquises par des tests *in vivo* sur animaux.

L'expérimentation animale ayant été bannie en Europe depuis 2004 pour les produits cosmétiques finis, et depuis 2009 pour les ingrédients cosmétiques (Directive 2005/15/EC et Règlement cosmétique européen), il faut désormais trouver d'autres moyens d'obtenir ces informations en remplaçant ces tests par des méthodes alternatives validées. L'ECVAM est le laboratoire européen de référence pour la validation des méthodes alternatives. Pour

approuver l'utilisation de nouveaux tests, l'ECVAM s'assure d'avoir des preuves scientifiques robustes sur leur capacité à prédire la toxicité d'un ingrédient pour la santé humaine.

Les données toxicologiques suivantes doivent être disponibles pour caractériser le danger lié à une substance (3,8,20) :

- **Toxicité aiguë** : Étude qualitative et quantitative des effets indésirables résultant d'une exposition de courte durée à une substance (24 heures maximum), et se manifestant pendant une période de temps donnée. L'objectif de cette étude est de permettre la prédiction des dangers pour l'homme en cas d'une exposition massive à la substance. Le potentiel létal de la substance est ainsi évalué et les systèmes ou organes cibles sont identifiés (21).
- **Irritation/Corrosion cutanée et oculaire** : Ces propriétés sont évaluées dans les heures suivant l'application de la substance.  
La corrosion cutanée désigne un dommage irréversible de la peau (nécroses, ulcères, saignements), tandis que l'irritation cutanée est définie par des lésions cutanées réversibles.
- **Sensibilisation cutanée** : Correspond à une réaction immunologique retardée, provoquée suite à un contact local répété avec une substance dite sensibilisante.
- **Toxicité des doses répétées** : Consiste en l'administration quotidienne d'une substance à une faible concentration ou en l'exposition à cette substance pendant une période de temps prolongée. Les organes cibles et les mécanismes d'action de la substance peuvent être identifiés grâce à cette étude.
- **Toxicité pour la reproduction** : Désigne les effets induits par une substance sur tout aspect de la reproduction chez les mammifères.
- **Mutagenicité/Génotoxicité** : La génotoxicité désigne la capacité à altérer de manière directe le matériel génétique.  
La mutagenicité désigne la capacité à altérer le matériel génétique en induisant des mutations. Le potentiel génotoxique d'un ingrédient peut être estimé par une analyse théorique basée sur sa structure chimique, qui sera à compléter par des études expérimentales.

- **Cancérogénicité** : Désigne la capacité d'une substance à induire des tumeurs, à augmenter leur incidence, leur malignité ou à accélérer leur survenue.
- **Toxicité photo-induite** : Désigne la toxicité induite par les UV, et regroupe différents types de toxicité : la photoirritation, la photoallergie, la photogénotoxicité, la photocancérogénicité.
- **Toxicocinétique** : Désigne l'étude du devenir d'une substance dans l'organisme, qui se divise en quatre phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion.

Le tableau ci-dessous précise les tests requis selon le SCCS et l'ANSM pour l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient.

Dans sa 8<sup>ème</sup> révision des notes d'orientation relatives à l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient cosmétique, le SCCS considérerait les points 1 à 6 comme étant les données minimales requises. Cependant, en cas de suspicion d'absorption orale importante ou de pénétration cutanée élevée de la substance, les points 7 à 9 deviennent nécessaires. Des données supplémentaires sur la génotoxicité/mutagénicité peuvent également être requises.

Les notes d'orientation du SCCS et le règlement (CE) n°1223/2009 précisent que lors de l'étude du profil toxicologique des substances, un accent particulier doit être mis sur l'évaluation de la toxicité locale (irritation cutanée et oculaire), de la sensibilisation cutanée et, en cas d'absorption UV, de la toxicité photo-induite.

*Tableau II : Comparaison des données requises pour l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient selon le SCCS (19) et l'ANSM (22)*

	<b>SCCS</b>	<b>ANSM</b>
	Notes d'orientation du SCCS relatives aux essais d'ingrédients cosmétiques et leur évaluation en matière de sécurité (9 <sup>ème</sup> révision)	Recommandations aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique
<b>1</b>	Toxicité aiguë (si disponible)	Toxicité aiguë
<b>2</b>	Irritation et corrosion (peau et yeux)	Tolérance locale
<b>3</b>	Sensibilisation cutanée	Potentiel sensibilisant
<b>4</b>	Absorption cutanée/percutanée Autres données toxicocinétiques (si disponibles)	/

5	Toxicité des doses répétées	/
6	Génotoxicité/Mutagenicité	Potentiel génotoxique
7	Carcinogénicité (si disponible)	/
8	Toxicité pour la reproduction (si disponible)	/
9	Phototoxicité induite	Photosécurité
10	Données obtenues sur l'homme	/

Cette première phase d'identification du danger comprend enfin l'étude de la relation entre l'exposition à la substance et la réponse toxique observée. Pour les substances qui ont un effet à seuil, cette relation se caractérise par plusieurs valeurs (NOAEL, LOAEL...) qui serviront ensuite à l'estimation du risque associé à la substance :

- La NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) : dose sans effet indésirable observé.

Il s'agit de la dose la plus élevée d'une substance pour laquelle aucun effet toxique n'est observé. Généralement, l'obtention de cette valeur repose sur des études de toxicité (par exemple une étude de toxicité aux doses répétées pendant 90 jours) réalisées chez l'animal.

- La LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) : Dose la plus faible avec effet indésirable observé.

Il s'agit de la dose la plus faible d'une substance qui provoque des modifications distinctes de celles observées chez le groupe témoin.

### III.2. Détermination de l'exposition

L'évaluation de la sécurité d'un ingrédient n'est pas seulement basée sur ses propriétés toxicologiques intrinsèques, mais également sur la façon dont il est utilisé.

Le but est donc d'évaluer l'exposition à cet ingrédient en prenant en compte différents facteurs :

- Type de produit cosmétique : savon, produit pour le contour des yeux, lotion corporelle, produit d'hygiène intime, produit solaire...
- Mode d'utilisation : pulvérisé, rincé, non-rincé, ...
- Concentration de l'ingrédient dans le produit fini
- Quantité de produit utilisée par application
- Fréquence des applications
- Surface cutanée au contact du produit

- Site au contact du produit (visage, contour des yeux, muqueuse, ...)
- Durée du contact (produit rincé, non-rincé, rincé après un certain temps de pose)
- Mésusage prévisible du produit, susceptible d'augmenter l'exposition (ingestion, inhalation, ...)
- Type de consommateur (enfants, femmes enceintes, peaux sensibles, ...)
- Quantité susceptible de pénétrer dans l'organisme

Les Notes d'orientation du SCCS (9<sup>ème</sup> révision)(19) donnent des indications pour faciliter la détermination de l'exposition quotidienne à chaque type de produit cosmétique. On retrouve ainsi pour chaque type de produit, des estimations de : la quantité appliquée, la fréquence d'application, la surface cutanée, le facteur de rétention... Ces informations permettent d'estimer la dose d'exposition systémique à l'ingrédient (SED : *systemic exposure dose*).

Des études récentes (2015-2017) ont été menées en France pour évaluer la consommation actuelle de produits cosmétiques par la population française et les différents schémas d'utilisation qui peuvent être retrouvés, en prenant en compte l'âge et le sexe des utilisateurs. Les données liées à la fréquence d'utilisation et à la quantité de produit utilisée pour chaque type de produits cosmétiques sont essentielles pour une bonne évaluation de l'exposition, et par conséquent, pour une bonne évaluation du risque. Il est donc nécessaire de disposer de données fiables, actuelles et pertinentes (23–25).

Cinq mille six cent cinquante-sept consommateurs ont ainsi été inclus dans une étude de Ficheux *et al.* (23) sur la consommation de produits cosmétiques par la population française. D'après les résultats, les femmes utilisent en moyenne 16 produits cosmétiques par jour, contre 8 produits cosmétiques par jour pour les hommes. Ces données sont globalement cohérentes avec une étude danoise réalisée par Biesterbos *et al.* (26). Cependant dans l'étude française, le pourcentage d'hommes et de femmes qui utilisent des crèmes pour les mains est supérieur par rapport à l'étude danoise.

Concernant les produits solaires, l'étude française indique que les consommateurs de ces produits les utilisent en moyenne moins de deux mois par an (23).

Les consommateurs étant exposés chaque jour à un grand nombre de produits cosmétiques qui contiennent parfois les mêmes substances (conservateurs, filtres UV, allergènes), l'exposition cumulée à ces substances *via* différents cosmétiques devrait être prise en compte dans l'évaluation de la sécurité.

### III.3. Évaluation du risque

Enfin, l'identification des dangers et la détermination de l'exposition du consommateur permettent de procéder à l'évaluation du risque sanitaire.

Le *ratio* NOAEL / SED correspond à la marge de sécurité (MoS : *Margin of safety*). Afin de s'assurer qu'en vue d'une utilisation donnée l'ingrédient cosmétique présente un niveau de sécurité suffisant, la marge de sécurité doit être supérieure à 100. Cela signifie que l'exposition maximale prévue chez l'homme *via* les produits cosmétiques doit être 100 fois inférieure à la plus forte dose sans effet chez l'animal (19,22).

## **PARTIE 2 :**

# **LES SUBSTANCES PRÉOCCUPANTES ET LES RISQUES ASSOCIÉS**

Les substances cosmétiques peuvent être associées à de nombreux risques tant pour la santé humaine que pour l'environnement. Dans cette thèse, nous nous intéresserons particulièrement aux risques concernant la santé humaine et ne considérerons pas les substances polluantes, peu biodégradables et toxiques d'un point de vue environnemental.

Les effets indésirables liés à l'utilisation de cosmétiques peuvent se diviser en deux catégories : les effets cutanés d'apparition plus ou moins immédiate, et les effets à long terme affectant le système endocrinien, la reproduction ou augmentant le risque de cancers et d'effets mutagènes.

Si l'utilisation de cosmétiques peut facilement être associée à des réactions cutanées immédiates, visibles, il n'en est pas de même pour les risques survenant à plus long terme qui sont encore relativement peu connus et dont la corrélation avec l'utilisation de cosmétique est beaucoup moins évidente.

### **I. Principaux risques**

#### **I.1. Réactions cutanées immédiates**

La dermatite de contact, aussi appelée eczéma de contact, constitue l'effet indésirable le plus courant lié aux cosmétiques. En effet, la dermatite de contact cosmétique représente entre 2% et 4% des consultations dermatologiques. Cependant, étant donné la consultation non systématique par les personnes atteintes, sa réelle prévalence est certainement sous-estimée (27).

Elle correspond à une inflammation de la peau induite par un agent externe soit irritant (dermatite de contact irritante), soit allergisant (dermatite de contact allergique).

##### **I.1.1. Dermatite de contact irritante**

La dermatite de contact irritante (DCI) représente la majorité (70 à 80%) des dermatites de contact. En effet, plus de 90% des effets indésirables provoqués par les cosmétiques sont dus à des réactions d'irritation.

La DCI est le résultat d'une agression directe du *stratum corneum* par un agent chimique ou physique. Elle était auparavant définie comme une réaction cutanée non-immunologique et non spécifique à un agent irritant. Cette définition est aujourd'hui jugée trop simpliste, la réaction d'irritation étant complexe et impliquant de nombreux facteurs endogènes et exogènes.

- Physiopathologie

La réaction d'irritation est inflammatoire et engage l'immunité innée. Elle apparaît lorsqu'une substance irritante endommage directement la barrière protectrice cutanée, provoquant des lésions au niveau des cellules épidermiques et la libération de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, chimiokines), responsables de la réaction d'inflammation (28).

- Facteurs de risque

Malgré les différences de sensibilité interindividuelles, une exposition suffisante à un agent irritant induira une réaction inflammatoire. Le déclenchement et l'importance de cette réaction dépend de plusieurs facteurs (29–31) :

- Des facteurs exogènes

- **La nature irritante de la substance.** Le potentiel irritant inhérent à une substance dépend de ses caractéristiques physico-chimiques. Sa masse moléculaire, son état d'ionisation et sa liposolubilité déterminent sa pénétration cutanée et donc sa capacité d'irritation.

Toutes les substances irritantes n'agissent pas de la même façon : certaines déstabilisent les membres cellulaires (sodium lauryl sulfate), d'autres augmentent la prolifération des kératinocytes (acétone), ...

De la même manière, tandis qu'une faible exposition à certaines substances fortement irritantes sera suffisante pour provoquer une réaction, de nombreuses substances peu irritantes par nature pourront le devenir suite à des niveaux élevés d'exposition.

- **Exposition à la substance.** La concentration, la quantité appliquée, le temps d'application, la durée de l'exposition, influent sur la pénétration de la substance et donc sur le déclenchement de l'irritation.
- **Facteurs environnementaux.** La température, l'humidité, le rayonnement UV jouent également un rôle. L'occlusion, l'humidité, la chaleur, peuvent précipiter la réaction d'irritation en facilitant la pénétration cutanée des substances irritantes.

- Facteurs endogènes : influencent la susceptibilité de chaque individu à la DCI
  - **L'âge.** La sensibilité aux irritations cutanées diminue avec l'âge. Des études ont démontré la grande réactivité de la peau avant 20 ans, d'autant plus chez les enfants de moins de 8 ans.
  - **Le sexe.** La DCI est plus observée chez les femmes, soit en raison d'une sensibilité accrue aux substances irritantes, soit en raison d'une exposition supérieure à ces substances (cosmétiques, produits d'entretien, ...).
  - **Le site cutané.** La perméabilité de la peau varie selon les zones. La peau du visage est par exemple trois fois plus perméable que la peau du dos.
  - **La qualité de la barrière cutanée.** Une barrière cutanée altérée augmente la réactivité de la peau à divers agents irritants.
  - **Antécédents de maladies cutanées.** Une dermatite existante ou un antécédent de dermatite atopique augmente la sensibilité de la peau aux substances irritantes.

- Clinique

D'un point de vue clinique, l'irritation se caractérise par une sensation de picotement ou de brûlure. Les DCI aiguës apparaissent de façon rapide après le contact avec l'agent irritant, et ne s'étendent pas au-delà de la zone de contact. Les lésions provoquées peuvent être érythémateuses, érythémato-oedémateuses, érythémato-squameuses, vésiculeuses, bulleuses (32,33).

- Produits en cause

Les produits les plus souvent en cause sont les savons et shampoings, qui contiennent des tensioactifs irritants tels que le cocamidopropyl bétaïne (CAPB) ou le sodium lauryl sulfate (SLS). Les déodorants, du fait de leur composition (présence de substances irritantes, d'alcool, de parfums, ...) et de leur site d'application (les aisselles, zones fermées, humides, souvent irritées par le rasage ou l'épilation), peuvent être à l'origine de réactions d'irritation.

Les parfums sont susceptibles de contenir des substances irritantes, telles que des aldéhydes, des alcools, ... (34)

### I.1.2. Dermatite de contact allergique

La dermatite de contact allergique (DCA) est beaucoup moins fréquente que la dermatite d'irritation. La prévalence de l'allergie de contact aux cosmétiques dans la population générale est estimée entre 1% et 6% (35)(36). La DCA correspond à une réaction immunitaire adaptative, d'hypersensibilité retardée de type IV.

- Physiopathologie

Elle se compose de deux phases : la sensibilisation et l'élicitation.

La phase de sensibilisation, asymptomatique, dure quelques jours et correspond au premier contact de l'allergène avec la peau. Les principaux allergènes inducteurs des hypersensibilités de contact sont des haptènes. Il s'agit de molécules hydrophobes de faible masse moléculaire (<10 kDa), capables de pénétrer facilement à travers les différentes couches de la peau grâce à leurs propriétés physico-chimiques. Étant antigéniques mais non immunogènes du fait de leur petite taille, les haptènes doivent se lier à des protéines porteuses endogènes afin d'acquérir leur immunogénicité.

L'haptène pénètre donc dans l'épiderme et se couple à une protéine porteuse pour former le couple haptène/protéine, constituant ainsi l'allergène actif. Celui-ci est pris en charge par les cellules de Langerhans qui le présentent aux lymphocytes T naïfs, provoquant ainsi la génération de lymphocytes T spécifiques à cet allergène.

La seconde phase, d'élicitation ou de révélation, correspond au développement de la réponse immunitaire spécifique à l'allergène, et à l'apparition des symptômes.

Elle consiste en la réexposition de la peau au même allergène, provoquant au site de contact, le recrutement et l'activation des lymphocytes T spécifiques. Ces derniers y sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, éléments déclencheurs de l'inflammation et de la symptomatologie caractéristique de la DCA (voir figure 3).

Cette réaction inflammatoire cutanée n'est pas immédiate contrairement à la DCI, mais survient dans les jours qui suivent le deuxième contact avec l'allergène. Ce délai s'explique par le temps nécessaire à l'identification de l'allergène par les cellules et à la mise en place du mécanisme de défense immunitaire (28).

- Facteurs de risque

Le développement d'une DCA est dose-dépendant. En effet, il existe une relation entre l'exposition à un allergène de contact et le déclenchement des phénomènes de sensibilisation et d'élicitation. Ces phénomènes ne se mettent en place qu'au-delà d'un certain seuil spécifique à chaque allergène. Habituellement, le seuil d'élicitation est inférieur au seuil de sensibilisation pour un allergène donné.

La corrélation entre la quantité d'allergènes appliqués sur la peau et la mise en place de la réponse immunitaire a été démontrée chez l'homme et chez l'animal par différentes études (37,38).

D'après L. Arup Fischer Neergaard (39), la dose d'allergènes par unité de surface cutanée est essentielle. La sensibilisation dépend davantage de la concentration en allergènes, plutôt que

de la taille de la zone exposée. L'accumulation d'allergènes dans la peau suite à des expositions répétées augmente la susceptibilité d'un individu à développer une réaction allergique. L'exposition à plusieurs substances allergisantes de façon simultanée pourrait avoir un effet synergique.

Enfin, la sensibilité individuelle influence également la réponse aux allergènes. Un individu avec de multiples allergies sera susceptible de réagir à un plus faible seuil, et sera donc plus facilement sensibilisé (39,40).

- Clinique

D'un point de vue clinique, la DCA se caractérise par un prurit intense, des lésions érythémato-vésiculeuses, suintantes, et la présence de croûtes, de squames (32).

- Produits en cause

D'après une étude menée par Travassos *et al.* (41), les réactions allergiques liées aux cosmétiques concernent d'abord les produits de soin de la peau (34%), suivis des produits capillaires (20%), des produits nettoyants corporels (14%) et enfin des produits solaires (10%). Viennent ensuite les déodorants (6%) et les produits d'hygiène intime (3%).

La figure ci-dessous représente la fréquence de DCA aux différentes catégories de substances (parfums, conservateurs, ...) selon le type de produits. De façon générale, les parfums sont les ingrédients responsables de la majorité des DCA aux cosmétiques (plus de 30% des cas), suivis des conservateurs, puis des colorants capillaires (42,43).

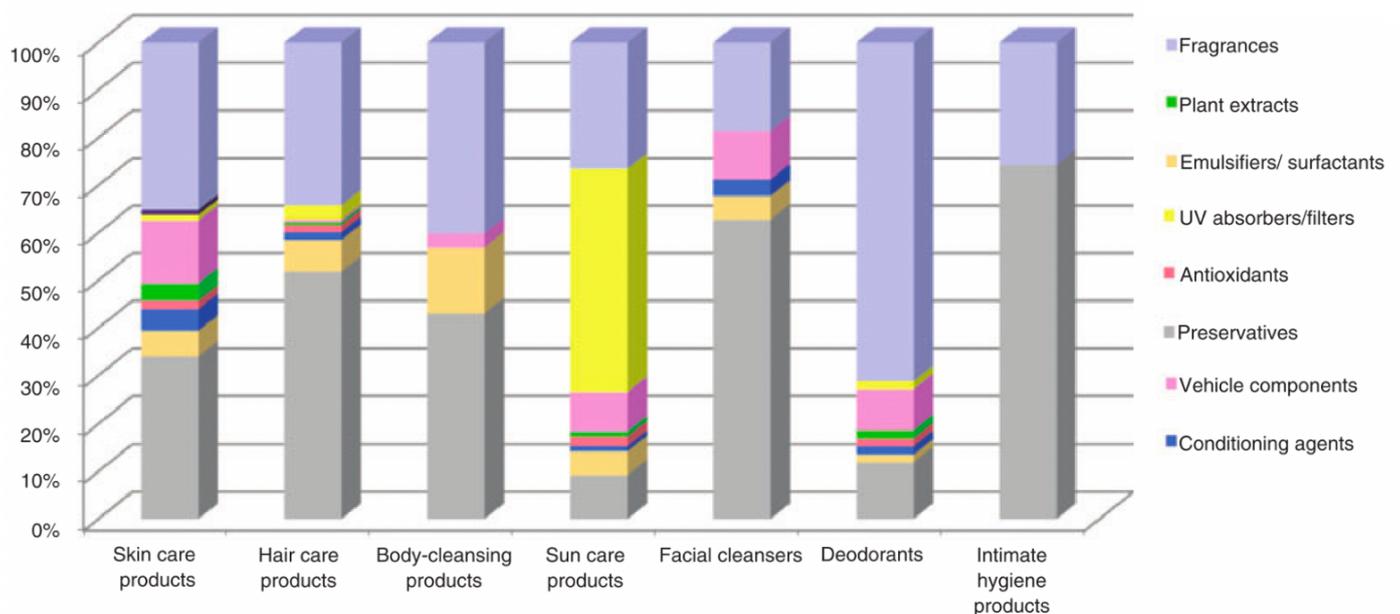


Figure 3 : Fréquence des principaux allergènes responsables de DCA dans différentes catégories de produits cosmétiques (41)

- Évolution

L'incidence des DCA aux cosmétiques dans la population générale est en augmentation avec l'utilisation en hausse des produits cosmétiques, la diversification des produits et des ingrédients.

Une étude menée sur 5 419 patients dans un service d'allergologie cutanée dans un hôpital en Espagne a comparé les données collectées sur les DCA aux cosmétiques, et a démontré une augmentation de leur prévalence de 9,8% à 13,9% entre les périodes 1996-2004 et 2005-2013.

Dans cette même étude, les cosmétiques représentaient 33% des causes de DCA dans la première période, puis 50% dans la seconde. A ce jour les cosmétiques sont donc tenus responsables de la moitié des DCA (44).

- Gestion du risque

Étant donné que le développement d'une réaction allergique est dose-dépendant, il existe des seuils en-dessous desquels aucune réaction de sensibilisation ou d'élicitation n'apparaît. L'étude du potentiel sensibilisant de chaque nouvel ingrédient permettrait de connaître ces seuils, de déterminer des niveaux d'exposition jugés « sûrs » et de minimiser ainsi les risques de sensibilisations chez les individus, ou les risques d'élicitations chez les individus déjà sensibilisés (39).

L'évaluation du risque de sensibilisation cutanée peut être basée sur une approche d'évaluation quantitative du risque (QRA). Cette approche consiste à comparer la dose d'allergène considérée sûre pour le consommateur avec l'exposition du consommateur à cet allergène par unité de surface corporelle.

L'IFRA (*International Fragrance Association*) et le RIFM (*Research Institute for Fragrance Materials*) ont adopté cette approche pour prévenir les sensibilisations aux composés allergisants présents dans les produits cosmétiques. Cependant, d'après les résultats de l'étude de Ficheux *et al.* (25), il semblerait que les données utilisées par l'IFRA ne soient pas forcément adaptées à la population française, et que l'exposition cutanée de la population française à certains types de produits soient sous-estimée.

- Comparaison entre la DCI et la DCA

Les DCA et DCI sont toutes deux induites par contact cutané avec une substance chimique. Les étapes impliquées dans le développement de la réaction cutanée diffèrent puisque dans la DCI la substance est pro-inflammatoire et directement toxique sur les cellules, tandis que dans la DCA la substance active d'abord des lymphocytes T spécifiques, déclencheurs de l'inflammation.

Cependant, les dernières étapes aboutissant aux lésions cutanées sont très proches dans la DCI et dans la DCA car elles impliquent des cytokines, chimiokines et les mêmes phénomènes responsables de l'inflammation. Ceci explique que les lésions provoquées par les deux types de dermatites puissent être confondues d'un point de vue clinique.

Tableau III : Comparaison des dermatites d'irritation et allergique (34)

Critères	Dermatite d'irritation	Dermatite allergique
<b>Définition</b>	Réaction locale inflammatoire, non-spécifique	Réaction allergique, d'hypersensibilité à médiation cellulaire retardée
<b>Délai d'apparition</b>	Immédiat ou après quelques applications	Le 1 <sup>er</sup> contact ne produit aucun effet (période de sensibilisation). La dermatite apparaît 1 à 2 jours après tout nouveau contact.
<b>Siège de l'éruption</b>	Limitée au contact avec le produit	Souvent étendue au-delà du contact avec le produit
<b>Prédisposition</b>	Non	Phénomène individuel de sensibilisation
<b>Signes cliniques</b>	Pas ou peu de prurit. Sensation de brûlure, picotements, tiraillements, rougeurs, fissures, vésicules. Bords nets limités à la zone de contact.	Prurit intense, quasi-constant. Rougeurs, œdème, vésicules, fissures. Bords flous, débordant de la zone de contact.
<b>Effets</b>	Agression des cellules cutanées et perturbation de leur fonctionnement (lésions des membranes, modification du pH...)	Phase de sensibilisation : induction de lymphocytes T spécifiques à l'haptène. Phase de révélation suite au nouveau contact avec l'haptène : recrutement et activation des lymphocytes T spécifiques.
<b>Épidémiologie</b>	Atteint la majorité des sujets en contact avec le produit	Atteint quelques sujets en contact avec le produit
<b>Évolution</b>	Guérison facile et rapide	Guérison lente Récidives fréquentes si persistance de l'allergène
<b>Molécules et produits responsables</b>	Savons, shampoings, déodorants, produits de rasage, eaux de toilette, produits anti-âges avec AHA	Conservateurs Parfums Filtres solaires
<b>Cause</b>	Produit mal choisi, inadapté au type de peau	Réaction à une molécule devenue « allergène »
<b>Mécanisme de l'inflammation</b>	Inflammation par toxicité de la substance	Inflammation par activation de LT spécifiques de la substance

### I.1.3. Photosensibilisation : photoirritation et photoallergie

La photosensibilisation est définie comme l'augmentation de la sensibilité de la peau aux rayons UV, provoquée par un facteur déclenchant externe (cosmétique), interne (médicament), ou d'origine génétique (45).

La prévalence des réactions de photosensibilisation dues aux cosmétiques est sans doute sous-estimée. Des réactions qui surviennent après application d'un produit solaire et exposition au soleil seront plutôt interprétées comme une inefficacité du produit à protéger correctement la peau du rayonnement UV, plutôt que comme un effet indésirable lié au produit lui-même.

Toute réaction cutanée photodéclenchée débute par la présence dans la peau, d'un chromophore, molécule activable photochimiquement.

On distingue les photosensibilisations irritantes ou toxiques (phototoxicités) et allergiques (photoallergies), qui sont comparables respectivement aux dermatites de contact irritantes et allergiques ; la différence étant la nécessité d'une radiation UV pour initier la réaction, contrairement aux dermatites de contact vues précédemment.

- Phototoxicité

La phototoxicité correspond à une réaction inflammatoire aiguë, qui survient de façon rapide (en quelques minutes ou quelques heures). Elle peut se déclencher chez tous les individus à condition que la peau contienne des chromophores en concentrations suffisantes et qu'elle subisse une exposition solaire.

L'absorption par le chromophore d'un rayonnement UV le conduit à un état instable ou excité. En retournant à un état stable, il transfère de l'énergie aux molécules voisines, ce qui conduit à la formation de radicaux libres (ou espèces réactives de l'oxygène (ERO)), à la peroxydation lipidique des membranes cellulaires ou à la libération de cytokines par les kératinocytes, mécanismes responsables des lésions cutanées (46).

La réaction de phototoxicité se caractérise par une rougeur cutanée douloureuse de type « coup de soleil », limitée à la zone en contact avec la substance responsable. Cette réaction est disproportionnée par rapport à la durée et à l'intensité de l'exposition solaire.

- Photoallergie

La photoallergie est une réaction immunologique d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire comparable à une DCA, dans laquelle l'énergie lumineuse est nécessaire à la production d'un photoantigène.

Ainsi, la réaction photoallergique se fait en deux étapes : une phase de sensibilisation et une phase d'élicitation. La réaction ne surviendra donc qu'en présence de radiations, chez les individus précédemment sensibilisés.

L'absorption du rayonnement UV par la substance photosensibilisante la convertit en haptène, qui se combine à une protéine endogène afin de devenir immunogène et de former ainsi le photoantigène.

Le mécanisme est ensuite le même que pour la DCA. Le photoantigène est pris en charge par les cellules de Langerhans qui le présentent aux lymphocytes T, induisant la génération de lymphocytes T spécifiques. Ceux-ci reconnaîtront l'antigène lors des contacts cutanés ultérieurs et déclencheront ainsi la réaction inflammatoire (voir figure 3)(47–50).

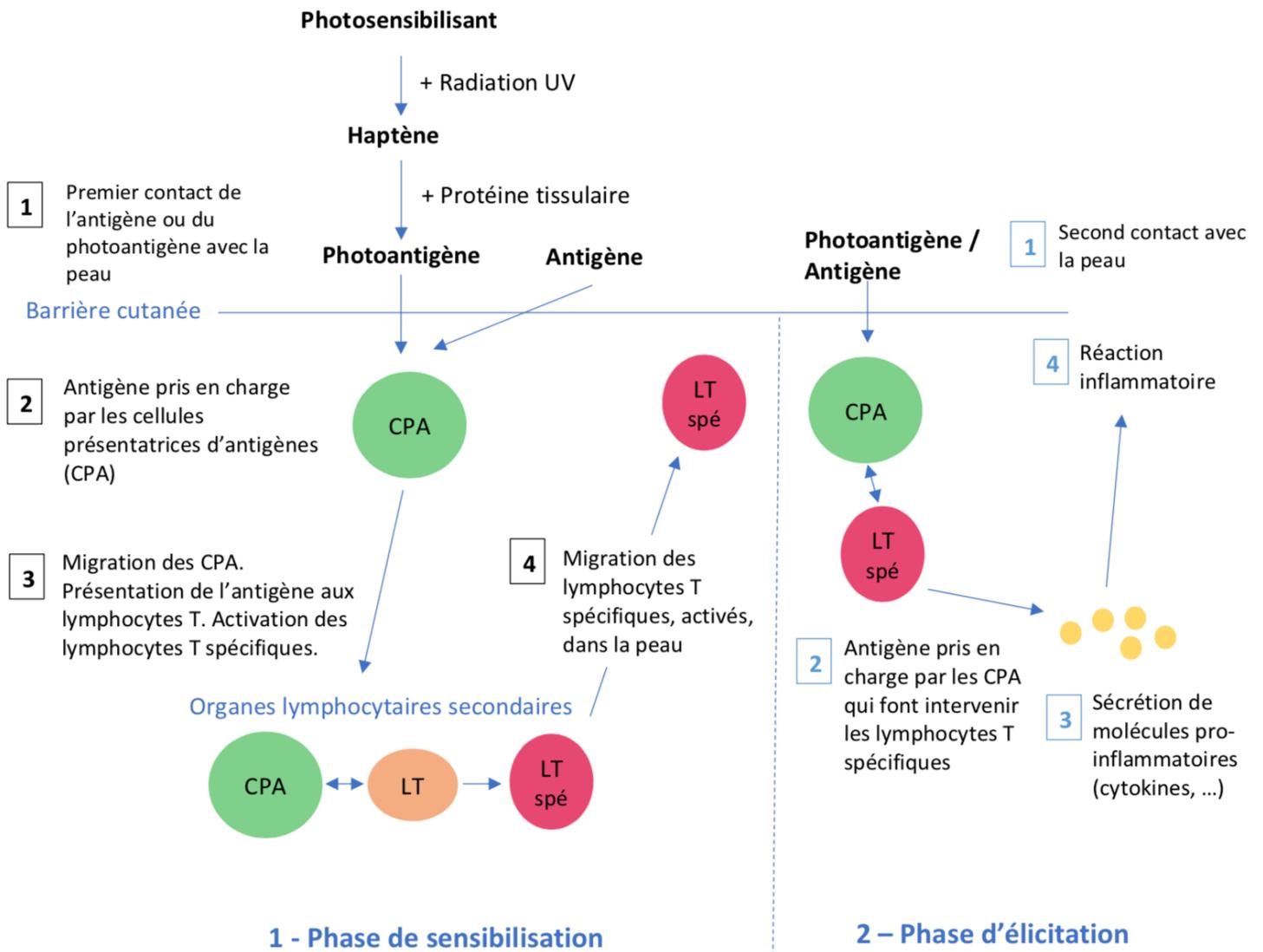


Figure 4 : Mécanisme de la réaction d'hypersensibilité de type IV (47–50)

D'un point de vue clinique, l'éruption provoquée déborde des zones photoexposées, les bords sont moins nets. Le plus fréquemment, la photoallergie se caractérise par un eczéma aigu.

- Comparaison

Tableau IV : Comparaison entre réactions phototoxiques et photoallergiques (51)

Critères	Phototoxicité	Photoallergie
<b>Type de réaction</b>	Irritative (brûlure)	Allergique (eczéma)
<b>Mécanisme</b>	Réaction physico-chimique	Réaction immunologique
<b>Fréquence dans la population</b>	Élevée / Collective	Faible / Individuelle
<b>Survenue</b>	Possible dès la 1 <sup>ère</sup> exposition	Après une phase de sensibilisation
<b>Quantité de photosensibilisant nécessaire et dose de lumière</b>	Fortes	Faibles
<b>Délai nécessaire après l'exposition au photosensibilisant et à la lumière</b>	Minutes à heures	24h ou plus
<b>Aspect clinique</b>	« Coup de soleil » ou pigmentation résiduelle	Eczéma, urticaire
<b>Topographie</b>	Zones photo-exposées exclusivement	Zones photo-exposées. Peut diffuser aux zones non exposées.
<b>Troubles pigmentaires</b>	Fréquents	Inhabituels
<b>Évolution à l'arrêt du photosensibilisant</b>	Guérison rapide en 8 à 10 jours. Pigmentation résiduelle possible.	Guérison lente en plusieurs semaines. Parfois rémanence.

- Produits photosensibilisants

A ce jour, les filtres UV sont la cause la plus fréquente de dermatites de contact photoallergiques (29).

L'augmentation de la prise de conscience par la population générale des risques de cancers ou de vieillissement cutané prématuré causés par une exposition au soleil, est une des raisons de l'utilisation croissante des produits solaires et des photosensibilisations liées aux filtres UV.

Parmi les substances reconnues sensibilisantes, on retrouve (52):

- Des antibactériens. Ils ont entraîné une épidémie de photoallergies il y a quelques années, conduisant à l'interdiction d'utilisation des substances responsables dans les produits cosmétiques (salicylanilides par exemple).
- Des filtres solaires : benzophénone-3 (ou oxybenzone), butyl methoxydibenzoylmethane (ou avobenzone), octocrylène, les cinnamates...
- Des parfums : Le musc ambrette, longtemps utilisé dans les après-rasages et à l'origine de nombreuses photosensibilisations, est désormais interdit dans les cosmétiques. La 6-méthyl coumarine, un parfum de synthèse, est également interdite à ce jour.

- Des huiles essentielles et essences : essences d'agrumes (zestes de citron, orange amère, mandarine, pamplemousse, bergamote) (53).
- Les extraits végétaux riches en furocoumarines.

#### I.1.4. Diagnostic

Le diagnostic de DCA repose en partie sur des tests cutanés. Le patch-test ou test épicutané, est l'outil de base pour l'identification des allergènes de contact. Il consiste à appliquer les substances à tester sur la peau du dos de l'individu, sous-occlusion pendant 24 à 48h.

La première lecture est effectuée 48h après l'application, et la deuxième lecture, 3 à 7 jours après l'application. Cette double lecture est essentielle pour distinguer les réactions allergiques des réactions d'irritation. En effet, des réactions d'irritation peuvent apparaître au bout de 48h puis disparaître à 96h (effet decrescendo) tandis qu'au contraire, les manifestations allergiques deviendront plus intenses à 96h (effet crescendo).

De plus, il a été observé que 30% des allergènes négatifs lors de la lecture à 48h deviennent positifs à 96h, ce qui rend cette 2<sup>ème</sup> lecture indispensable.

La distinction entre irritation et allergie peut également se faire au niveau clinique par différents moyens. Un contrôle positif d'irritation lors de la pose de tests peut être utilisé de façon systématique (par exemple, un patch test de chimique irritant non allergique comme le sodium lauryl sulfate (SLS)). D'autres tests peuvent être réalisés en cas de doute sur la nature de la réaction observée, tels que le test semi-ouvert ou le test ouvert à application répétée (ROAT) (33,54).

Le test semi-ouvert consiste en l'application d'une infime quantité (1-2 µl) d'un produit liquide sur une surface cutanée d'environ 1 cm<sup>2</sup> à l'aide d'un coton-tige. Une fois le produit évaporé, la zone est recouverte d'un adhésif. Comme pour le patch test, les lectures se font à 48h et à 96h. Le but de la réalisation d'un test semi-ouvert par rapport à un patch test est d'éviter la survenue de réactions d'irritation suite à l'application de produits potentiellement irritants sous occlusion (faux positifs), et d'éviter l'absence de réactions lorsque les produits sont trop dilués dans les patch-tests (faux négatifs) (55).

Le ROAT (*Repeated Open Application Test*) ou test ouvert à application répétée, est utilisé pour tester les substances qui ont un potentiel irritant, ou pour lesquelles le patch test a donné un résultat négatif ou douteux. Le test consiste en l'application répétée d'un allergène dilué, dans la fosse antécubitale (pli du coude) deux à trois fois par jour jusqu'à 7 jours minimum.

Ce test est utilisé par exemple quand l'allergène a une biodisponibilité trop faible pour pénétrer de façon suffisante en une seule application (55).

Le test d'usage consiste en l'application directe du produit sur sa zone prévue d'application, sous les conditions réelles d'utilisation (55).

Les photosensibilisations liées à l'utilisation de produits cosmétiques peuvent être diagnostiquées grâce à la réalisation de photo patch-tests. La méthode utilisée est la même que pour les tests épicutanés : les photosensibilisants suspectés sont appliqués sous un patch occlusif, sur le dos de l'individu, en double ou triple exemplaires. Une série maintenue à l'abri de la lumière servira de témoin, tandis qu'une ou deux autres séries seront irradiées 24h après l'application du patch.

Si les tests sont négatifs dans toutes les séries, il n'y a pas d'allergie de contact ni de photosensibilisation.

Si le témoin est négatif et que le test irradié est positif, il s'agit d'une photoallergie.

Si le témoin est positif et que le test irradié présente une réaction encore plus importante que le témoin, il s'agit d'une allergie de contact avec photoaggravation.

Si le témoin et le test irradié sont tous deux positifs avec la même intensité, il s'agit d'une allergie de contact simple.

Une lecture à J8 permettra de différencier une phototoxicité d'une photoallergie. A J8, une phototoxicité évoluera vers une pigmentation ou disparaîtra, tandis qu'une photoallergie évoluera vers des croûtes ou une desquamation (56).

## I.2. Réactions à long terme

### I.2.1. Perturbation du système endocrinien

Le phénomène de perturbation endocrinienne liée à des substances présentes dans l'environnement a commencé à attirer l'attention des chercheurs dans les années 1950 aux USA. Depuis les années 1990, le nombre de publications scientifiques sur le sujet a considérablement augmenté. Quelques années plus tard, de multiples interrogations subsistent pourtant sur le caractère de perturbateurs endocriniens de certains ingrédients cosmétiques (57).

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont suspectés d'être responsables de la survenue de nombreuses affections et pathologies : cancers hormono-dépendants, malformations génitales, altérations des fonctions de reproduction, perturbations du développement des

organes, puberté précoce, diabète, obésité... L'augmentation de l'incidence de ces maladies a été comparée et attribuée à la présence de plus en plus importante des perturbateurs endocriniens dans l'environnement (57).

#### I.2.1.a. Le système endocrinien

Le système endocrinien se compose de glandes (hypothalamus, hypophyse, thyroïde, ovaires, testicules, pancréas, ...) qui agissent à distance sur certaines fonctions essentielles de l'organisme en libérant des hormones dans la circulation sanguine.

Les fonctions sur lesquelles les hormones agissent sont nombreuses : croissance, métabolisme, développement sexuel, développement cérébral, reproduction, ... (57,58)

#### I.2.1.b. Les perturbateurs endocriniens

- Définition d'un perturbateur endocrinien

Parmi les différentes définitions existantes, la définition la plus communément admise d'un perturbateur endocrinien est celle de l'OMS : « *Un perturbateur endocrinien est une substance (ou un mélange) exogène qui altère les fonctions du système endocrinien et induit en conséquence des effets nocifs pour la santé d'un organisme intact ou de ses descendants* » (58).

- Mode d'action

Les perturbateurs endocriniens altèrent le fonctionnement habituel de l'organisme de façon indirecte, en interagissant avec le système endocrinien selon trois mécanismes possibles (57,59) :

- Imitation de l'action de l'hormone naturelle en se fixant sur ses récepteurs et en induisant une réponse similaire (agoniste).
- Blocage de l'action d'une hormone en l'empêchant de se lier à ses récepteurs (antagoniste).
- Perturbation de la production, du transport, de l'élimination ou de la régulation de l'hormone naturelle ou de ses récepteurs, modifiant ainsi les concentrations d'hormones présentes dans l'organisme.

- Spécificités des perturbateurs endocriniens

Les caractéristiques des PE en font d'eux des substances complexes dont l'effet et l'évaluation des risques sont difficiles à appréhender (57,60) :

- **Effet non monotone**, faible dose. Contrairement aux substances toxiques « classiques », les effets engendrés par les PE ne semblent pas être liés à la dose

(absence d'effet de seuil). Certains effets apparaissent à faibles doses et diminuent lorsque les doses augmentent.

- **Nature chronique de l'exposition.** Les expositions aux PE sont des expositions à de très faibles doses, qui surviennent de façon répétée.
- **Effet cocktail :** Plusieurs PE, non toxiques indépendamment, peuvent agir en synergie et provoquer des effets nocifs de façon imprévisible.
- **Fenêtre d'exposition :** Correspond à la période d'exposition de l'individu. Une exposition aux PE à l'âge adulte n'aura pas les mêmes conséquences qu'une exposition aux périodes plus sensibles (période intra-utérine, post natale, enfance, puberté...) dans lesquelles les hormones jouent un rôle essentiel.
- **Délai de latence :** La survenue d'effets indésirables est différée par rapport à l'exposition aux PE. Elle peut même toucher la génération suivante.

- Réglementation

A ce jour, aucune définition officielle d'un perturbateur endocrinien ne s'applique à la cosmétique. Le Règlement cosmétique européen prend néanmoins ces substances en compte dans l'article 15 intitulé « Substances classés comme CMR ». Celui-ci précise que « lorsque des critères convenus par la Communauté ou au niveau international pour l'identification des substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien sont disponibles, la Commission révisé le présent règlement en ce qui concerne les substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien ».

Fin 2017 et début 2018, les règlements concernant l'établissement des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, dans les produits phytosanitaires et dans les biocides, ont été publiés au Journal Officiel de l'Union Européenne (61,62). On peut donc s'attendre à ce que ces textes servent de base à la révision de l'article 15, prévue depuis 2013 et qui devrait désormais bientôt être engagée.

Dans l'attente d'une définition européenne, les substances suspectées d'être des perturbateurs endocriniens et qui rentrent dans le champ cosmétique font l'objet d'une évaluation nationale par l'ANSM.

### 1.2.2. Cancérogénicité, Mutagénicité, Reprotoxicité (CMR)

- Définition

Les substances classées CMR désignent les substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (58,63) :

- Une substance **cancérogène** peut provoquer l'apparition de cancers ou en augmenter la fréquence.
- Une substance **mutagène** ou **génotoxique** peut produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence.
- Une substance **toxique pour la reproduction** ou reprotoxique peut provoquer ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture, ou porter atteinte aux fonctions reproductives (altérer la fertilité).

- Réglementation

Plusieurs classifications des substances CMR existent, notamment celles de l'Union européenne prévue par le Règlement CLP (CE) n°1272/2008, et du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Les substances sont classées selon le niveau de preuve de l'effet CMR observé, ce qui permet donc de connaître le degré de « dangerosité » des substances.

Dans le Règlement CLP n°1272/2008, la classification utilisée est la suivante :

- Catégorie 1A : Le potentiel CMR est avéré
- Catégorie 1B : Le potentiel CMR est supposé
- Catégorie 2 : Le potentiel CMR est suspecté

D'après l'article 15 du Règlement cosmétique européen, l'utilisation de substances classées CMR selon le Règlement CLP n°1272/2008 est interdite dans les produits cosmétiques. Néanmoins, à titre exceptionnel, une dérogation peut leur être accordée. Dans tous les cas, une opinion favorable du SCCS jugeant sûre pour la santé humaine leur utilisation dans les produits cosmétiques est indispensable.

Cette façon de gérer les substances CMR sur la base de leur classification dans le Règlement CLP doit être améliorée car elle manque de clarté. Un règlement dit Omnibus est actuellement discuté à la Commission européenne, destiné à interdire ou à limiter l'utilisation dans les produits cosmétiques de toutes les substances classées CMR et ne faisant pas l'objet d'un règlement d'interdiction (64).

L'objectif serait donc d'inclure à l'annexe II (substances interdites) du Règlement cosmétique européen n°1223/2009 toutes les substances CMR, et de modifier/supprimer leurs entrées dans les annexes III (substances restreintes) et V (conservateurs autorisés).

Ce règlement inclurait 200 substances à l'annexe II, 6 modifications et 2 ajouts à l'annexe III ainsi que 5 modifications à l'annexe V (17).

## **II. Les risques par catégories d'ingrédients**

### **II.1. Les conservateurs**

#### **II.1.1. Généralités**

Un agent conservateur est défini comme toute substance ajoutée à un produit cosmétique dans le but exclusif ou principal d'y empêcher le développement de micro-organismes.

##### **II.1.1.a. Règlementation**

Les conservateurs autorisés en cosmétique sont réglementés et intégrés dans une liste positive qui fait l'objet de l'annexe V du Règlement cosmétique européen. Ainsi, seuls les conservateurs énumérés peuvent être utilisés dans le respect des conditions établies dans l'annexe. Les agents conservateurs non inclus dans cette liste ne peuvent être utilisés comme conservateurs, et les agents conservateurs inclus ne peuvent être employés pour un usage autre que la conservation du produit.

Dans la version consolidée du Règlement cosmétique européen du 25/12/2017, l'annexe V compte 58 entrées.

##### **II.1.1.b. La contamination microbienne**

Le développement de micro-organismes dans un produit cosmétique peut conduire à la dégradation du produit (modification de ses propriétés organoleptiques ou physicochimiques), et présenter un risque pour la santé du consommateur.

Du fait de leur composition riche en eau, nutriments, peptides, hydrates de carbone, la plupart des produits cosmétiques sont très sensibles à la contamination microbienne (bactéries, levures, moisissures).

Les sources de ces contaminations sont multiples : lors de la fabrication et lors de l'utilisation du produit, celui-ci est susceptible de rentrer en contact avec les mains, avec de l'eau ou de l'air. Il peut être transporté et stocké dans des endroits chauds et humides tels que les salles de bain. Les risques étant nombreux et les conditions souvent optimales pour la croissance microbienne, la présence de conservateurs dans la composition d'un produit cosmétique est indispensable.

##### **II.1.1.c. Rôle et mode d'action**

Le rôle des conservateurs est donc de s'opposer à l'altération du produit dans le temps. D'autres substances peuvent également être utilisées pour protéger le produit des dégradations liées à l'exposition à l'air (antioxydants) ou au rayonnement UV (filtres UV). Par

contre, ces substances ne rentrent pas dans la catégorie officielle des conservateurs selon l'annexe V du Règlement cosmétique européen.

Les conservateurs peuvent cibler les bactéries (antibactériens) et/ou les levures et moisissures (antifongiques). Ils peuvent avoir deux modes d'actions : soit ils éliminent les micro-organismes de manière irréversible (bactéricides ou fongicides), soit ils inhibent la multiplication des micro-organismes sans les éliminer (bactériostatiques ou fongistatiques).

Les agents conservateurs distinguent les cellules microbiennes des cellules humaines, et agissent sur ces cellules d'une façon spécifique selon le type de conservateur. Ainsi, ils peuvent intervenir sur les protéines constitutives de la paroi bactérienne, sur les membranes, la synthèse protéique, les systèmes enzymatiques, ... (65)

Un conservateur idéal doit posséder les caractéristiques suivantes :

- Spectre d'activité : celui-ci doit être le plus large possible, c'est-à-dire qu'il doit être efficace contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, les levures, et les moisissures.
- Efficacité : un haut niveau d'activité pour de faibles concentrations.
- Efficacité à long terme, pendant toute la durée de vie du produit. Son activité devrait être maintenue constante dans le temps.
- Manipulation facile (fabrication, conditionnement...), absence de volatilité.
- Hydrosolubilité : les micro-organismes se multipliant en phase aqueuse, le conservateur doit s'y trouver à une concentration efficace.
- Efficacité sur une large plage de pH. Les micro-organismes pouvant supporter des pH allant de 1,5 à 11, le conservateur devrait être actif sur toute cette fourchette.
- Compatibilité avec les autres ingrédients de la formule : L'activité du conservateur ne doit pas être diminuée ou inhibée par d'autres substances (tensioactifs).
- Propriétés physiques neutres : incolore, inodore, insipide...
- Innocuité : dans les conditions d'utilisation prévues, il doit être dénué de tout effet toxique, irritant, ou sensibilisant, à court et à long terme.
- Stabilité : doit être le plus stable possible et résister aux variations de température, d'humidité, de lumière, de pH...
- Coût

#### II.1.1.d. Principaux conservateurs

La figure ci-dessous représente la fréquence d'utilisation des conservateurs dans les cosmétiques de 1980 à 2003, aux États-Unis (66).

Les parabènes sont restés les agents conservateurs les plus largement utilisés sur toute la période et leur fréquence d'utilisation a augmenté d'années en années.

Au cours du temps, le formaldéhyde a été remplacé par des libérateurs de formaldéhyde. On constate ainsi une augmentation de l'utilisation d'imidazolidinylurée, de diazolidinylurée et de DMDM hydantoïne. Le mélange méthylchloroisothiazolinone (CAS 26172-55-4) / méthylisothiazolinone (CAS 2682-20-4) devient de plus en plus présent sur le marché. L'Euxyl K400 (mélange de méthyldibromo glutaronitrile (CAS 35691-65-7) et de phénoxyéthanol (CAS 122-99-6)) fait son apparition dans les années 1990 et fera partie des nouveaux conservateurs à cette époque.

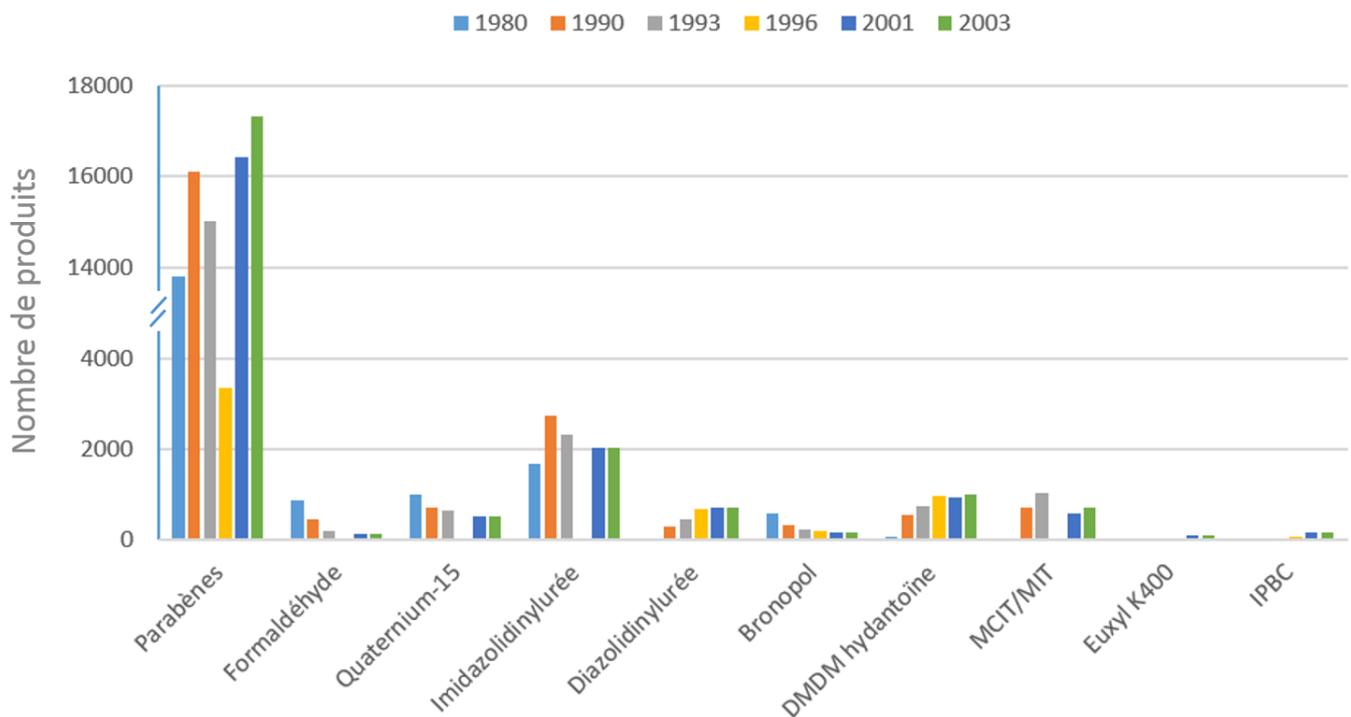


Figure 5 : Fréquence d'utilisation des conservateurs aux USA de 1980 à 2003. MCIT/MIT (Méthylchloroisothiazolinone/Méthylisothiazolinone), IPBC (Iodopropynyl butylcarbamate) (66)

D'après les données obtenues sur la composition des produits cosmétiques commercialisés aux États-Unis de 2007 à 2014 (67) :

Le méthylparabène était encore largement utilisé (contenu dans 28,5% des produits).

L'utilisation du phénoxyéthanol devenait de plus en plus importante (26,9%), le classant parmi les conservateurs les plus importants à cette période.

L'usage de la méthylisothiazolinone augmentait, tandis que les libérateurs de formaldéhyde étaient de moins en moins présents.

Selon l'étude la plus récente rencontrée, effectuée entre janvier et juin 2015 sur 1455 produits cosmétiques commercialisés en Espagne, le phénoxyéthanol est désormais le conservateur le plus utilisé, suivi de l'acide citrique, des libérateurs de formaldéhyde, et des parabènes (voir figure 7)(68).

On note une augmentation de l'utilisation des conservateurs synthétiques d'origine naturelle du fait de la popularité de plus en plus importante des cosmétiques naturels et biologiques (acide sorbique, acide benzoïque, sodium benzoate/potassium sorbate).

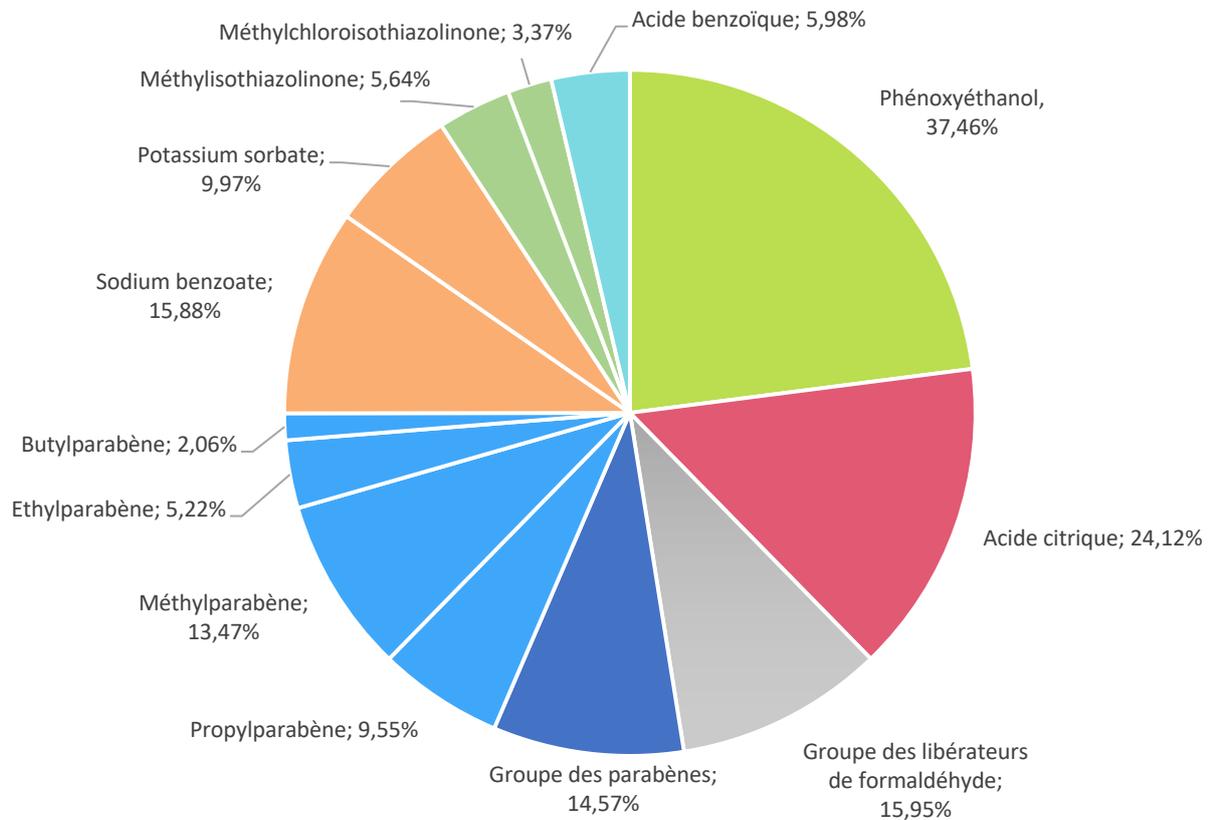


Figure 6 : Fréquence d'utilisation des conservateurs dans les produits cosmétiques en 2015 en Espagne (68)

### II.1.2. Parabènes

Les parabènes sont une famille d'esters de l'acide parahydroxybenzoïque. Les plus courants à ce jour sont le méthylparabène (MP) (n° CAS 99-76-3), l'éthylparabène (EP) (n° CAS 120-47-8), le propylparabène (PP) (n° CAS 94-13-3) et le butylparabène (BP) (n° CAS 94-26-8) (voir figure 8).

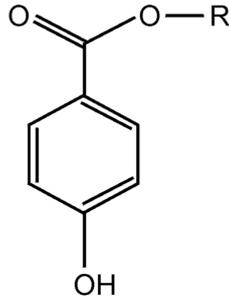


Figure 7 : Formule semi-développée des parabènes. (Méthylparabène :  $R = CH_3$ , Éthylparabène :  $R = C_2H_5$ , Propylparabène :  $R = C_3H_7$ , Butylparabène :  $R = C_4H_9$ ) (69)

Le benzyloxyparabène (n° CAS 94-18-8), l'isopropylparabène (n° CAS 4191-73-5), l'isobutylparabène (n° CAS 4247-02-3), le phényloxyparabène (n° CAS 17696-62-7), et le pentyloxyparabène (n° CAS 6521-29-5) autrefois autorisés en cosmétique, ont été interdits en 2014.

Les parabènes se trouvent parmi les conservateurs les plus anciens utilisés en cosmétique. Ils constituent une famille d'agents conservateurs qui ont été très largement utilisés durant ces dernières années.

Les parabènes utilisés dans l'industrie sont obtenus de façon synthétique. Il semblerait cependant qu'il en existe à l'état naturel de façon assez rare (70).

#### II.1.2.a. Caractéristiques

Les parabènes sont des agents antimicrobiens très efficaces, surtout contre les levures et les moisissures. Leur spectre d'activité s'étend aux bactéries à Gram positif et quelques bactéries à Gram négatif. Ils sont souvent utilisés en association (deux ou plus), ou avec d'autres conservateurs pour une efficacité optimale, en particulier contre les bactéries à Gram négatif (*Pseudomonas*).

Les caractéristiques des parabènes en font d'eux des conservateurs presque idéaux : ils possèdent un large spectre d'activité, ils sont bien tolérés par la peau (faible toxicité, non-irritants, non-sensibilisants), ils sont stables sur une large plage de pH et de températures, suffisamment solubles dans l'eau, inodores, incolores, peu coûteux et biodégradables.

La longueur de leur chaîne alkyle confère aux différents parabènes leurs propriétés. Ainsi, une augmentation de la longueur de la chaîne alkyle entraîne une augmentation de l'activité antimicrobienne, et une diminution de l'hydrosolubilité.

Le degré de pénétration des parabènes dépend également de la longueur de la chaîne alkyle. Après 8h de contact avec la peau, 60% de MP, 40% d'EP et 20% de PP ont pénétré. La rétention des parabènes dans la peau dépend des caractéristiques des parabènes mais aussi de la composition de la formulation (71).

#### II.1.2.b. Utilisation

D'abord utilisés comme conservateurs dans les années 1920 par l'industrie pharmaceutique, ils sont désormais couramment employés aussi bien dans les médicaments, que dans les cosmétiques ou dans les produits alimentaires.

Les parabènes étaient pendant longtemps les conservateurs les plus utilisés en cosmétique. Leur utilisation était tellement répandue que la FDA aux États-Unis les classait seconds dans la liste des ingrédients cosmétiques les plus utilisés, juste après l'eau (43).

Dans une étude danoise menée en 1995 sur 215 produits cosmétiques, 93% des produits contenaient des parabènes dans leur composition (99% des produits non rincés et 77% des produits rincés). Le parabène le plus utilisé était le MP (présent dans 98% des produits contenant des parabènes) suivi du PP (38%) (72).

Comme vu précédemment, les parabènes peuvent être associés pour une meilleure efficacité. La figure ci-dessous indique les co-occurrences de cinq parabènes identifiés dans 499 produits cosmétiques lors d'une étude menée entre 2006 et 2009. A ce jour, tous les parabènes présents dans cette figure sont autorisés à l'exception de l'isobutylparabène (73). Le MP et le PP font partie des associations les plus fréquentes de parabènes.

Concernant la combinaison de parabènes avec d'autres conservateurs, l'association des parabènes avec le phénoxyéthanol est la plus courante dans les produits non rincés (73).

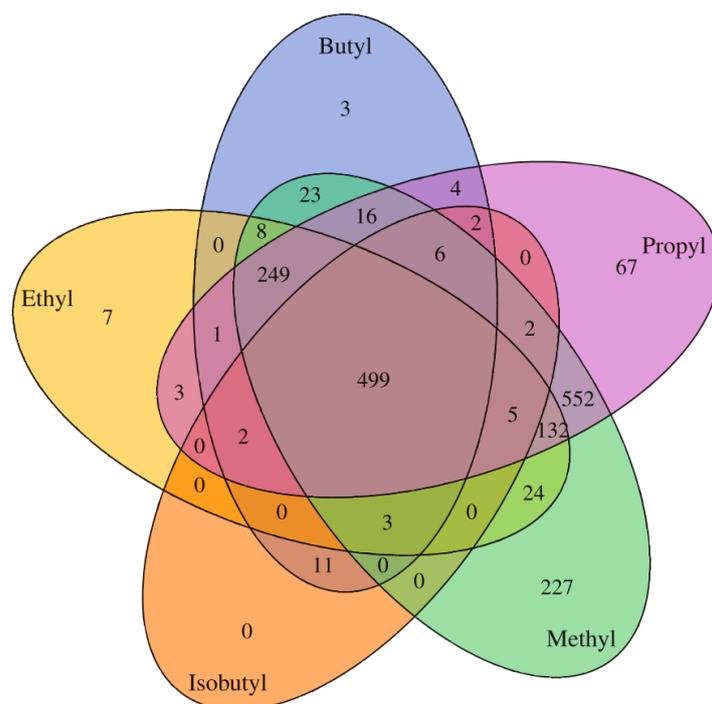


Figure 8 : Diagramme de Venn illustrant la co-occurrence de cinq parabènes retrouvés dans les produits cosmétiques (73)

Aujourd'hui, la fréquence d'utilisation des parabènes a diminué du fait des nombreuses polémiques qui ont vu le jour à leur sujet au milieu des années 2000.

D'après des études plus récentes (une étude allemande effectuée sur 4648 produits de 2006 à 2009 (73), et une étude suédoise effectuée sur 204 produits en 2008 (74)), les parabènes étaient présents dans près de 40% des produits cosmétiques. Le MP était toujours majoritaire (41%) suivi du PP (25%). La dernière étude en date (menée en Espagne en 2015) indique une présence de parabènes dans les cosmétiques largement diminuée (inférieure à 15%) (68).

### II.1.2.c. Risques

- Risques immédiats

Une étude européenne conduite dans 16 centres pendant 10 ans a démontré un taux de sensibilisation aux parabènes entre 0,5% et 1%. Il s'agit du taux de sensibilisation le plus bas de tous les conservateurs (75).

Parmi 5 419 patients inclus dans une étude effectuée dans un hôpital en Espagne, une DCA aux parabènes a été détectée chez seulement 11 patients (44).

Compte tenu de leur utilisation répandue depuis des années, les parabènes sont exceptionnellement peu sensibilisants. On peut en déduire que les parabènes sont parmi les conservateurs les plus sûrs pour la santé humaine, pour ce qui est des risques d'allergies de contact (75).

- Risques à long terme

Les parabènes font certainement partie des ingrédients cosmétiques qui ont été les plus médiatisés au cours de ces dernières années. Ceux-ci sont notamment suspectés de perturber le fonctionnement du système endocrinien, d'être impliqués dans le développement de cancers du sein, et d'avoir des effets sur le système reproducteur mâle.

- Effet oestrogénique

L'activité oestrogénique des parabènes est observée pour la première fois en 1998 (76) et a depuis été confirmée *in vitro* et *in vivo* par une dizaine d'études.

Les parabènes sont capables de se lier aux récepteurs des oestrogènes, d'activer les gènes contrôlés par ces récepteurs, de stimuler la croissance cellulaire et d'augmenter la sensibilité des récepteurs (77). Cependant, l'affinité des parabènes pour les récepteurs oestrogéniques *in vitro* est moindre : le BP et le MP produisent respectivement un effet 10 000 fois et 2 500 000 fois moins puissant que le 17 $\beta$ -estradiol, l'hormone naturelle de référence (76). D'après une autre étude, les parabènes seraient de 1 000 fois à 1 000 000 de fois moins puissants que le 17 $\beta$ -estradiol (77,78). Les études concordent : les parabènes ont un effet oestrogénique beaucoup plus faible que le 17 $\beta$ -estradiol, et cet effet augmente avec la longueur de la chaîne alkyle (le BP est plus oestrogénique que le MP).

L'acide para-hydroxybenzoïque (PHBA), le métabolite commun à tous les parabènes, est selon les études, soit inactif, soit actif (1 000 fois moins puissant que le 17 $\beta$ -estradiol) vis-à-vis des récepteurs oestrogéniques (76,77,79).

*In vivo*, l'activité oestrogénique est étudiée au moyen d'essais utéro-trophiques (mesure de l'augmentation du poids utérin). D'après Routledge *et al.* (1998) (76) et Hossaini *et al.* (2000) (80), le MP, l'EP et le PP n'ont pas d'activité utéro-trophe, tandis que le BP et l'isobutylparabène à de fortes doses entraînent une réponse utéro-trophe.

Des résultats différents sont obtenus dans une étude réalisée au Mexique en 2004 qui affirme que le MP, l'EP, le PP et le BP ont tous les quatre une certaine activité oestrogénique (81).

Afin d'évaluer réellement le risque représenté par l'utilisation des parabènes en cosmétique, il est indispensable de compléter les informations obtenues *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, par des données chez l'homme. En effet, la capacité d'une substance à agir comme perturbateur endocrinien est étroitement liée à sa voie d'administration, sa pénétration cutanée, sa métabolisation et son élimination (82,83).

Beaucoup de doutes subsistent encore à ce jour par rapport à ces paramètres. Dans les études réalisées *in vivo* sur animal, les parabènes ne s'accumulent pas et sont rapidement métabolisés et excrétés. Cependant, les taux de métabolisation et d'excrétion dépendent des

doses absorbées, des voies d'absorption et des espèces. De plus, les doses utilisées dans la plupart des études *in vivo* étaient administrées pendant une courte période et étaient peu réalistes, excédant largement les doses habituellement utilisées chez l'homme. La transposition de ces données obtenues à l'homme dans le but d'évaluer un possible risque de perturbation endocrinienne est donc très hasardeuse (76).

Dans l'étude de Darbre qui sera présentée plus en détail dans la partie suivante, des parabènes non métabolisés ont été retrouvés dans des biopsies de tumeurs mammaires. Depuis, d'autres études ont été réalisées afin d'évaluer l'exposition aux parabènes et leur devenir après pénétration dans le corps humain. En 2011, une étude norvégienne a étudié les concentrations de parabènes contenus dans 332 échantillons de plasma de femmes utilisatrices de produits cosmétiques. 63% des échantillons contenaient du MP non métabolisé. De l'EP non métabolisé était détectable dans 22% des échantillons, et du PP non métabolisé, dans 29% des échantillons. Ces taux de parabènes non métabolisés présents dans le sérum semblent provenir de l'utilisation répétée de produits cosmétiques (84).

Parmi 2 548 échantillons d'urine collectés aux USA entre 2005 et 2006, le MP et le PP étaient présents respectivement dans 99% et dans 93% des échantillons (85). En 2009-2010, une étude menée en Corée analyse 2541 échantillons d'urine. Le MP est retrouvé dans 97,7% des échantillons, l'EP dans 97,2%, le PP dans 96,7% et le BP dans 83,5%. Le taux de parabènes retrouvé dans les urines était supérieur chez les femmes. Des études menées en Chine, aux USA, en Grèce, présentaient les mêmes conclusions (86). Un lien pourrait donc exister entre l'utilisation répétée, continue, de produits cosmétiques et la présence de parabènes dans les urines. Ces études ne permettent toutefois pas de connaître l'origine des parabènes détectés, et ne précisent pas toujours le pourcentage de parabènes retrouvés sous forme native, non métabolisée.

Les parabènes présentent donc une activité oestrogénique incontestable, bien qu'extrêmement faible quand on la compare à l'activité des oestrogènes. Cependant, ceux-ci ne peuvent pas à ce jour être qualifiés de perturbateurs endocriniens du fait du manque de preuves scientifiques robustes et cohérentes. De nombreux mécanismes sont encore inconnus et leur étude mérite d'être approfondie.

- Cancer du sein

En 2004, une polémique est lancée avec la publication de l'étude du Dr Philippa Darbre sur un possible lien entre l'utilisation de cosmétiques contenant des parabènes et la survenue de cancers du sein (87). L'objectif de son étude était d'évaluer la présence de parabènes dans des tissus mammaires tumoraux. Parmi 20 biopsies, 18 contenaient des parabènes sous

forme d'esters non métabolisés. Le MP était le plus fréquemment rencontré (62% des parabènes détectés).

Les fondements de l'étude de Darbre sont les suivants :

- Les cancers du sein sont de plus en plus fréquents depuis quelques années.
- L'incidence des cancers du sein survenant dans le quadrant supéro-externe des seins est en hausse (31% des cancers du sein en 1926, 61% des cancers du sein en 1994). Or, cette zone représente seulement 20% de la poitrine et correspond également à la zone d'application des déodorants (88).
- Les parabènes sont présents dans de nombreux produits cosmétiques, dont les déodorants. Ces substances ont, sur cultures cellulaires, y compris sur une lignée de cellules de cancer du sein MCF-7, et chez certains animaux, une faible action oestrogénique.
- Les oestrogènes jouent un rôle important dans le développement de cancers du sein.

L'étude comporte des limites et est vivement critiquée par la communauté scientifique. On note l'absence de tissus de contrôle, un échantillonnage trop faible de tissus tumoraux, aucune étude de la possible provenance des parabènes rencontrés, un manque d'information sur les donneurs (âge, éventuelle utilisation de déodorants, prise de médicaments, type de cancer du sein), ... (83)

Les principes énoncés par Darbre pour justifier son étude ainsi que ses conclusions, font également l'objet de critiques.

Le parabène le plus fréquemment rencontré dans les biopsies tumorales mammaires est le MP, le parabène ayant pourtant la plus faible activité oestrogénique. La majorité des déodorants ne contiennent pas de parabènes car la présence de certains autres ingrédients (alcool, sels d'aluminium) les dispense de l'utilisation de ce type de conservateurs (77,89).

Les parabènes retrouvés dans les échantillons peuvent avoir une origine autre que cosmétique (pharmaceutique, alimentaire, ...). Par exemple, l'Aromasine, un médicament anti-cancéreux indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein, est conservé avec des parabènes.

Une étude épidémiologique réalisée sur 813 femmes a démontré qu'il n'y avait pas de relation entre l'utilisation de déodorants et l'occurrence de cancers du sein (90). D'après McGrath, les cancers du sein surviendraient préférentiellement chez les femmes ayant utilisé des antiperspirants de façon précoce (avec ou sans rasage préalable des aisselles), mais cette relation serait davantage due aux sels d'aluminium contenus dans ce type de produits plutôt

qu'aux parabènes (91). La fréquence élevée de cancers du sein dans le quadrant supéro-externe peut s'expliquer par la plus grande quantité de tissu mammaire dans ce quadrant (92). L'effet oestrogénique des parabènes observé *in vivo* dans des conditions expérimentales particulières et chez certaines espèces animales, ne permet pas d'affirmer que les mêmes effets existent chez l'homme. Il est important de considérer la pénétration cutanée, la dégradation et l'élimination des parabènes chez l'homme pour pouvoir appréhender les risques éventuellement causés par ces substances. Enfin, les cancers du sein ne sont pas tous oestrogéno-dépendants, et sont davantage liés à l'âge et à des facteurs génétiques (77,82).

L'étude ne permet donc pas de mettre en évidence un lien entre l'exposition aux parabènes *via* les cosmétiques et la survenue de tumeurs mammaires.

Étant donné la différence de puissance conséquente entre le 17 $\beta$ -estradiol et les parabènes, il est impossible qu'une exposition aux parabènes conduise à une augmentation du risque de cancer du sein par un mode d'action endocrinien. Il est très probable qu'une exposition suffisante à des doses d'oestrogènes exogènes suffisamment puissants puisse augmenter le risque d'effets nocifs pour la santé humaine. Cependant, la présomption que ces risques puissent résulter d'une exposition à des substances ayant une activité oestrogénique extrêmement faible est toujours hypothétique (78).

- Appareil reproducteur mâle

L'exposition aux parabènes est également suspectée d'avoir des effets négatifs sur le système reproducteur mâle. Cependant, à ce jour les données sont insuffisantes et contradictoires.

#### II.1.2.d. Actualités réglementaires sur les parabènes

Le MP et l'EP sont actuellement réglementés à 0,4% (en acide) seuls et à 0,8% lorsqu'utilisés en mélange. Le PP et le BP sont réglementés à 0,14% seuls et à 0,8% lorsqu'utilisés en mélange. Ces deux parabènes sont inscrits sur la SIN list (*Substitute It Now*), liste qui recense les substances chimiques identifiées comme extrêmement préoccupantes d'après les critères du règlement REACH (93).

Parmi ces quatre parabènes, trois ont déjà été inscrits au CoRAP et ont été évalués dans ce cadre. L'EP est inscrit au CoRAP pour une évaluation en 2020.

#### II.1.3. Formaldéhyde et libérateurs

Le formaldéhyde a longtemps été utilisé comme conservateur dans les produits cosmétiques (peu onéreux, bonne activité antimicrobienne, large spectre d'activité). Du fait de

préoccupations concernant sa sécurité d'utilisation en cosmétique, celui-ci a été progressivement remplacé par des substances libératrices de formaldéhyde.

Les libérateurs de formaldéhyde utilisés en cosmétique sont principalement : imidazolidinylurée, diazolidinylurée, diméthyloldiméthyl (DMDM) hydantoïne, 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (bronopol), quaternium-15 (voir figure 10).

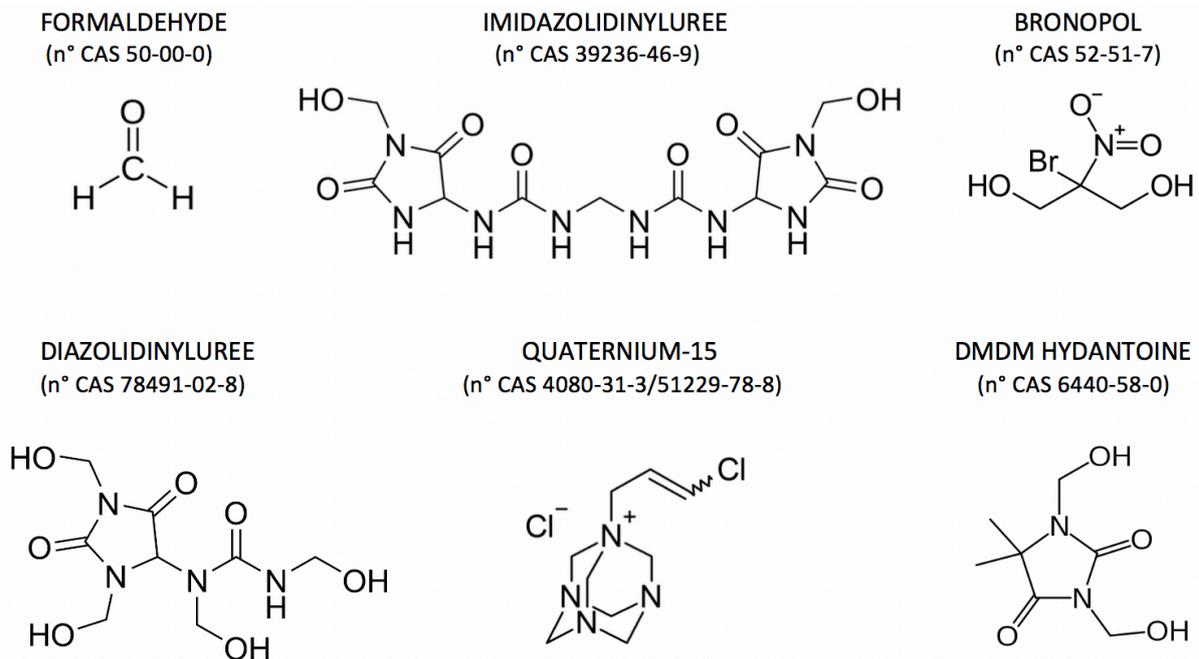


Figure 9 : Structure chimique du formaldéhyde et des libérateurs de formaldéhyde les plus courants

### II.1.3.a. Caractéristiques

Les libérateurs de formaldéhyde sont des substances antibactériennes et antifongiques par nature, qui agissent également en libérant du formaldéhyde.

Ces substances libèrent naturellement du formaldéhyde dans le temps, dans des conditions normales d'utilisation. Il est impossible de connaître précisément la quantité de formaldéhyde libérée dans un produit cosmétique fini contenant des libérateurs de formaldéhyde, sachant que cette quantité est dépendante de nombreux facteurs. En effet, la quantité libérée varie selon le pH, la température, le temps de stockage, la nature du libérateur de formaldéhyde, la quantité d'eau, la présence d'autres substances, le niveau de contamination microbienne, ... Une augmentation de pH, de température, un long temps de stockage, sont susceptibles de provoquer une libération plus importante de formaldéhyde.

Il a été démontré que certaines substances libèrent davantage de formaldéhyde que d'autres. On retrouve, de la substance qui libère le moins de formaldéhyde, à celle qui en libère le plus :

Bronopol → Imidazolidinylurée → DMDM hydantoïne → Diazolidinylurée → Quaternium-15 (94).

Tous les libérateurs de formaldéhyde ont leurs caractéristiques propres. Le quaternium-15, le bronopol et la diméthylol diméthyl (DMDM) hydantoïne sont des libérateurs de formaldéhyde à large spectre antimicrobien. Ils sont efficaces contre les levures, les moisissures et les bactéries. Le quaternium-15 et le bronopol sont particulièrement actifs sur *Pseudomonas*.

Ces trois substances sont très hydrosolubles. Le bronopol est un des premiers libérateurs de formaldéhyde, utilisé dans de nombreux produits cosmétiques depuis 1970. Le quaternium-15 possède d'excellentes propriétés, il est incolore, inodore, stable et actif sur une large plage de pH.

L'imidazolidinylurée et la diazolidinylurée sont efficaces contre la plupart des bactéries mais d'efficacité limitée contre les levures et les moisissures. De ce fait, elles sont souvent combinées avec d'autres biocides (notamment des parabènes), ce qui explique également leur grande fréquence d'utilisation. L'imidazolidinylurée a été introduite sur le marché en 1970, et s'est rapidement placée comme le second conservateur le plus courant en cosmétique, immédiatement après le groupe des parabènes. La diazolidinylurée est la dernière substance libératrice de formaldéhyde introduite sur le marché, en 1982 (66).

#### II.1.3.b. Utilisation

Le formaldéhyde était un des conservateurs les plus utilisés en cosmétique il y a quelques dizaines d'années. A l'origine de nombreux cas de DCA dans les années 1960, son utilisation a largement diminué au profit des substances libératrices de formaldéhyde (95).

En 1992, parmi 285 produits cosmétiques sur le marché au Danemark, 30% contenaient du formaldéhyde ou au moins un libérateur de formaldéhyde (96).

En 1996, aux USA, parmi les 20 000 produits cosmétiques enregistrés auprès de la FDA, 13% contenaient de l'imidazolidinylurée, 5% de la DMDM hydantoïne, 3,7% du quaternium-15, 3,6% de la diazolidinylurée, et moins de 1%, du formaldéhyde libre. L'imidazolidinylurée était classée troisième dans le top 10 des conservateurs les plus utilisés, après le MP et le PP, la DMDM hydantoïne 7<sup>ème</sup>, le quaternium-15 9<sup>ème</sup>, et la diazolidinylurée 10<sup>ème</sup>.

En 2003, le libérateur de formaldéhyde le plus utilisé était toujours l'imidazolidinylurée, suivi dans l'ordre, de la DMDM hydantoïne, de la diazolidinylurée, du quaternium-15, puis enfin du bronopol (96).

En 2008, parmi les 33 212 produits enregistrés aux USA, 20% contiennent au moins un libérateur de formaldéhyde (96).

A la même période, entre 2006 et 2009, en Allemagne, des études conduites sur 4680 produits indiquaient la présence de libérateurs de formaldéhyde dans environ 8% des produits (73,74). Cet écart entre la proportion de produits contenant des libérateurs de formaldéhyde en Allemagne et aux USA, à la même période, peut s'expliquer par l'absence d'une réglementation encadrant leur utilisation aux États-Unis.

Enfin, dans l'étude la plus récente, datant de 2017 en Espagne, ces substances ne sont désormais présentes que dans 6% des produits étudiés (68).

De la plus utilisée à la moins utilisée, on peut classer les substances dans l'ordre suivant : Imidazolidinylurée (2,06%) → Diazolidinylurée (1,51%) → DMDM hydantoïne (0,76%) → Quaternium-15 (0,2%)

### II.1.3.c. Risques

- Risques immédiats

Actuellement, les libérateurs de formaldéhyde constituent une des principales causes de DCA aux cosmétiques, avec les isothiazolinones. Les DCA peuvent être causées soit par le libérateur de formaldéhyde lui-même sensibilisant, soit par le formaldéhyde libéré, soit par une combinaison des deux.

Il est estimé que 40% à 60% des réactions aux libérateurs de formaldéhyde sont dues au formaldéhyde. Dans les autres cas, les libérateurs de formaldéhyde contiennent d'autres substances susceptibles de déclencher une sensibilisation, sans rapport avec la libération de formaldéhyde (94).

En Europe, les fréquences de sensibilisation aux libérateurs de formaldéhyde sont les suivantes : bronopol (entre 0,4% et 1,2%), imidazolidinylurée (entre 0,3% et 1,4%), diazolidinylurée (entre 0,5% et 1,4%), quaternium-15 (entre 0,6% et 1,9%). Aucune donnée récente n'est disponible sur la fréquence de sensibilisation à la DMDM hydantoïne (96,97).

Parmi tous les libérateurs de formaldéhyde, le quaternium-15 est la substance la plus libératrice de formaldéhyde et aussi la plus sensibilisante. Il est plus de huit fois plus sensibilisant que l'imidazolidinylurée (98). La plupart des sensibilisations au quaternium-15 sont causées par la libération de formaldéhyde. En effet, la plupart des patients allergiques au quaternium-15 sont aussi allergiques au formaldéhyde (99).

Les réactions allergiques à l'imidazolidinylurée sont peu fréquentes par rapport à son utilisation pourtant très répandue. Elle est responsable de moins de réactions allergiques que d'autres libérateurs de formaldéhyde qui sont moins fréquemment utilisés. La sensibilisation paraît

provenir de la molécule elle-même, et beaucoup moins souvent du formaldéhyde libre libéré. Des tests de sensibilisation réalisés chez des cobayes ont démontré que la plus faible concentration induisant une réaction de sensibilisation était dix fois plus élevée que la concentration utilisée en cosmétique (100).

La diazolidinylurée est plus sensibilisante que l'imidazolidinylurée. Les réactions allergiques peuvent provenir soit de la molécule, soit du formaldéhyde libre. Cependant, la libération de formaldéhyde est la voie principale de sensibilisation à la diazolidinylurée.

La DMDM hydantoïne fait partie des libérateurs de formaldéhyde les plus sensibilisants. D'après De Groot *et al.* (101), 57% des individus sensibles au formaldéhyde réagissent également à la DMDM hydantoïne. Quelques années après l'étude de De Groot *et al.*, un groupe de recherche allemand sur la dermatite de contact a évalué des résultats de patch tests obtenus sur 67 915 patients en Europe entre 1994 et 2000 et ont trouvé peu de sensibilisations croisées entre la DMDM hydantoïne et le formaldéhyde (102). Le mécanisme lié à la sensibilisation à la DMDM hydantoïne est donc relativement peu connu.

Le bronopol est plus irritant que sensibilisant. Suite aux cas de DCA au bronopol reportés chez des individus déjà sensibilisés au formaldéhyde ou non, l'industrie cosmétique a diminué son utilisation de bronopol. Dans les années 1980 celui-ci a causé des réactions allergiques chez des utilisateurs de la crème Eucerin®. Cette médiatisation du bronopol a incité l'industrie cosmétique à éviter son utilisation (35). Les réactions allergiques au bronopol semblent être davantage liées au bronopol lui-même plutôt qu'au formaldéhyde libéré. Dans l'étude de Fransway (99), 70% des individus allergiques au bronopol ne faisaient aucune réaction au formaldéhyde ni à aucun libérateur de formaldéhyde. D'après l'IVDK, seulement 5,5% des patients positifs au bronopol réagissaient au formaldéhyde (103).

Les réactions croisées sont fréquentes. Ainsi, environ 50% des individus sensibles au formaldéhyde réagissent à un ou plusieurs libérateurs de formaldéhyde. L'association la plus forte est la combinaison formaldéhyde/quaternium-15, puis formaldéhyde/DMDM hydantoïne. La diazolidinylurée réagit souvent avec l'imidazolidinylurée du fait de leur similarité structurale, et moins souvent avec le formaldéhyde. On observe donc fréquemment des allergies concomitantes à la diazolidinylurée et à l'imidazolidinylurée, en l'absence d'allergie au formaldéhyde (94).

D'après l'IVDK, environ la moitié des patients testés positifs à la DMDM hydantoïne et au quaternium-15 réagissent également au formaldéhyde (103).

Des différences importantes peuvent être constatées entre les fréquences de sensibilisation au formaldéhyde entre l'Europe et les USA. Effectivement, les données diffèrent particulièrement entre ces deux zones, en comparaison avec les données relatives aux

sensibilisations associées à d'autres substances. La prévalence des DCA liées au formaldéhyde en Europe est d'environ 2-3% tandis qu'elle est de 8-9% aux USA.

Il y a plusieurs explications possibles à cela, telles que des protocoles de patch tests différents entre l'Europe et les USA, l'existence d'une réglementation européenne avec des concentrations maximales pour le formaldéhyde et les libérateurs de formaldéhyde et l'absence de telles restrictions aux USA... (97)

#### II.1.3.d. Actualités règlementaires sur le formaldéhyde et les libérateurs de formaldéhyde

Le formaldéhyde est actuellement autorisé dans les produits durcisseurs pour ongles à des fins autres que la conservation du produit à hauteur de 5% (en aldéhyde formique).

Il est également réglementé en tant que conservateur dans les produits buccodentaires à 0,1% (en formaldéhyde libre) et dans les autres produits à 0,2% (en formaldéhyde libre).

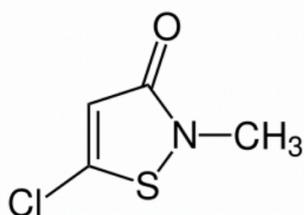
Le formaldéhyde a été classé CMR de catégorie 1B au 1<sup>er</sup> janvier 2016. Celui-ci devrait donc être interdit dans les produits cosmétiques, étant donné qu'aucun avis SCCS favorable n'a validé son utilisation. Il fait donc partie des substances concernées par le règlement Omnibus qui vise à interdire ou limiter l'utilisation de toutes les substances classées CMR et ne faisant pas l'objet d'un règlement d'interdiction.

Les libérateurs de formaldéhyde quant à eux sont toujours autorisés. Leur réglementation est cependant susceptible d'évoluer en partie par rapport au règlement Omnibus et à l'interdiction du formaldéhyde.

#### II.1.4. Isothiazolinones

Les isothiazolinones étaient parmi les conservateurs les plus fréquemment utilisés il y a quelques années. Dans le groupe des isothiazolinones, se trouvent la méthylisothiazolinone (MIT), ainsi que le mélange méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone (MCIT/MIT) (voir figure 11)

METHYLCHLOROISOTHIAZOLINONE (MCIT)  
(n° CAS 26172-55-4)



METHYLISOTHIAZOLINONE (MIT)  
(n° CAS 2682-20-4)

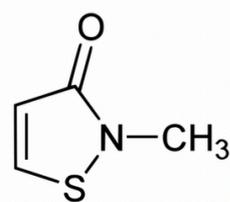


Figure 10 : Structure chimique de la MCIT et de la MIT

Le mélange méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone (MCIT/MIT) dans un *ratio* 3:1 a été utilisé par l'industrie cosmétique à partir du milieu des années 1970. Quelques années plus tard, de nombreuses réactions allergiques liées au conservateur sont reportées, ce qui amène l'industrie à restreindre son utilisation de la substance. Le potentiel allergisant étant surtout attribué à la MCIT, l'utilisation de la MIT seule est autorisée à partir de 2005. Par contre, la MIT seule étant moins efficace que le mélange MCIT/MIT, elle est réglementée à une concentration maximale de 0,01% dans le produit fini, concentration largement supérieure aux 0,0015% qui étaient autorisés pour la MCIT/MIT.

#### II.1.4.a. Caractéristiques

Les isothiazolinones, composés organiques hétérocycliques, sont des agents antimicrobiens à large spectre incluant levures, moisissures, bactéries à Gram négatif et bactéries à Gram positif.

La MIT étant moins efficace que la MCIT/MIT, elle doit être utilisée à une concentration plus élevée pour être suffisamment biocide.

#### II.1.4.b. Utilisation

En 2008, les isothiazolinones faisaient partie des conservateurs les plus fréquemment utilisés en cosmétique. Ces substances se retrouvaient dans 23% des produits cosmétiques. (74)

En 2012, 3,3% des 1795 produits cosmétiques prélevés sur le marché danois contenaient de la MIT seule (104).

Lors d'une étude menée en Espagne en 2015 sur 1455 produits cosmétiques, seuls 5,63% d'entre eux contenaient de la MIT et 3,37% de la MCIT (68).

#### II.1.4.c. Risques

- Risques à court terme

Les isothiazolinones sont actuellement la principale cause de DCA aux conservateurs en Europe et aux États-Unis. La prévalence des allergies de contact liées à la MIT est tellement élevée qu'en 2013, le conservateur a été nommé « allergène de contact de l'année » par la *American society of contact dermatitis*.

La MCIT/MIT ayant causé de nombreux cas de DCA dans les années 1980, sa concentration maximale autorisée dans les produits cosmétiques rincés et non rincés a été diminuée.

En 2005, la MIT seule a été autorisée en cosmétique, le potentiel sensibilisant du mélange MCIT/MIT étant surtout attribué à la MCIT. Cependant, à cause du fort potentiel allergisant de la MIT (bien que très inférieur au potentiel allergisant de la MCIT) et de son utilisation répandue

en cosmétique, les réactions allergiques à la substance sont devenues de plus en plus significatives.

Des données collectées par le système de surveillance européen des allergies de contact survenues dans 12 pays européens (ESSCA : *European Surveillance System on Contact Allergies*) entre 2009 et 2012, indiquent que le taux de sensibilisation aux conservateurs le plus élevé était attribué à la MIT. La prévalence des allergies à la MIT était de 4,5%, et de 4,1% pour la MCIT/MIT (105).

Une étude danoise effectuée dans un hôpital entre 2010 et 2012 montre que la prévalence de DCA à la MIT et à la MCIT/MIT a significativement augmenté de 2010 à 2012 (de 2,0% à 3,7% pour la MIT et de 1,0% à 2,4% pour la MCIT/MIT) (voir figure 12).

Dans cette même étude, la moitié (51%) des patients testés ayant réagi positivement à la MIT lors des patch-tests ont eu une réaction positive à la MCIT/MIT, tandis que 76% des patients positifs à la MCIT/MIT ont aussi réagi à la MIT (104,106).

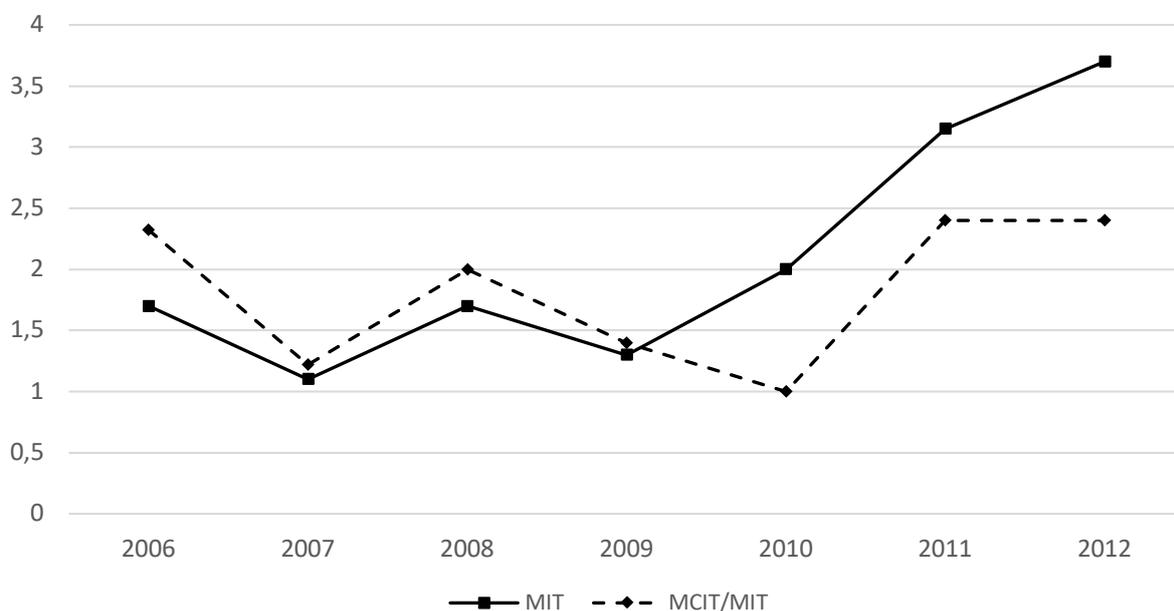


Figure 11 : Prévalence des patch tests positifs à la MIT et à la MCIT/MIT à l'hôpital de Gentofte de 2006 à 2012 (104)

#### II.1.4.d. Actualités réglementaires sur la MCIT/MIT et la MIT

Le mélange MCIT/MIT est autorisé uniquement dans les produits rincés à 0,0015% maximum, dans un *ratio* 3:1.

La MIT a récemment été interdite dans les produits non rincés (Règlement 2016/1198). En 2017, sa concentration maximale dans les produits rincés a été diminuée de 0,1% à 0,0015% (Règlement 2017/1224).

### II.1.5. Phénoxyéthanol

Le phénoxyéthanol fait partie de la famille des éthers de glycol. Il est présent à l'état naturel dans la chicorée et le thé vert, mais le phénoxyéthanol utilisé en cosmétique est obtenu de façon synthétique.

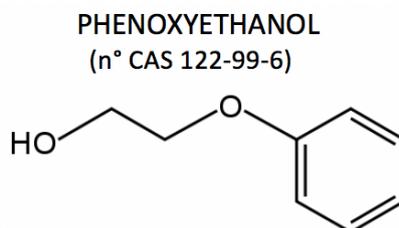


Figure 12 : Structure chimique du phénoxyéthanol

#### II.1.5.a. Caractéristiques

Le phénoxyéthanol est stable dans les conditions normales de température et de pression, ainsi qu'en présence d'acide et de base. Son spectre d'activité est très large. Il est cependant particulièrement efficace contre les bactéries à Gram négatif, dont *Pseudomonas aeruginosa*. À des concentrations plus élevées, son efficacité s'étend aux germes à Gram positif et aux levures (107).

Le phénoxyéthanol peut être utilisé seul ou combiné avec d'autres conservateurs pour obtenir un effet antimicrobien optimal. Les effets synergiques entre le phénoxyéthanol et d'autres conservateurs ont fait l'objet de plusieurs études. Il a ainsi été démontré que l'utilisation combinée de phénoxyéthanol et de diazolidinylurée ou de MCIT/MIT permet de conserver des produits cosmétiques avec des quantités moindres de conservateurs (jusqu'à 10 à 20 fois moins que la concentration maximale autorisée) (108).

#### II.1.5.b. Utilisation

Ce conservateur est de plus en plus utilisé suite au déclin des conservateurs populaires jusqu'alors, conséquence de nombreuses polémiques.

Lors d'une enquête réalisée par l'Afssaps en 2002 sur 130 produits contrôlés sur le marché français, la moitié contenaient du phénoxyéthanol (107). En 2007, le phénoxyéthanol était le troisième conservateur le plus utilisé en cosmétique aux États-Unis (environ 20% des produits enregistrés) (109). Dans une étude suédoise menée en 2008 sur 204 produits cosmétiques, le phénoxyéthanol se trouvait inclus dans 39% d'entre eux (74). Des données récoltées aux USA en 2010 montrent que 25% des 36 800 produits cosmétiques vendus sur le territoire contenaient ce conservateur (110). Enfin, dans une étude menée en Espagne en 2015 sur 1455 produits cosmétiques, le phénoxyéthanol était présent dans 37% des produits (68).

L'utilisation du phénoxyéthanol en cosmétique est donc largement répandue.

### II.1.5.c. Risques

En dépit de son utilisation fréquente, le phénoxyéthanol est rarement à l'origine de DCA (103).

Une exposition répétée au phénoxyéthanol induirait une hématotoxicité chez le lapin, et une hépatotoxicité chez le rat.

Il n'existe toutefois pas de publications à ce jour sur des effets systémiques chez l'homme attribuables au phénoxyéthanol suite à l'utilisation de produits cosmétiques (107,111).

### II.1.5.d. Actualités réglementaires sur le phénoxyéthanol

En 2012, l'ANSM déconseillait l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège des bébés, et recommandait une teneur maximum de 0,4% pour les autres produits destinés aux enfants de moins de 3 ans.

En 2016, le SCCS a considéré que le phénoxyéthanol était sûr pour la santé dans les produits cosmétiques jusqu'à 1%, quel que soit le groupe d'âge.

Suite à l'avis du SCCS, et du fait de nouvelles données scientifiques disponibles sur l'exposition au phénoxyéthanol, l'ANSM a constitué un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) ayant pour mission d'évaluer la pertinence ou non du maintien de la recommandation de l'ANSM de 2012.

Les conclusions du CSST sont que la recommandation de non-utilisation du phénoxyéthanol dans les produits destinés au siège est à maintenir, et est également souhaitable dans les lingettes destinées au siège. Tous les autres produits destinés aux enfants de moins de 3 ans pourraient conserver une concentration maximale de 1%. Cependant, la réalisation de nouvelles études épidémiologiques est encouragée afin d'étudier le possible lien entre l'exposition au phénoxyéthanol et l'excrétion urinaire d'acide phénoxyacétique, ou entre l'exposition au phénoxyéthanol et la survenue d'anomalies de la reproduction et du développement. Si des effets sont confirmés, ils seront utilisés pour l'évaluation quantitative des risques associés à ce conservateur (17).

### II.1.6. Actualités sur les conservateurs

Les conservateurs suivants font beaucoup parler d'eux en ce moment d'un point de vue réglementaire.

#### II.1.6.a. Climbazole

Le climbazole (n° CAS 38083-17-9) est actuellement autorisé comme conservateur à hauteur de 0,5% dans les produits cosmétiques. En 2017, le SCCS définissait des concentrations

maximales jugées sûres dans un scénario d'exposition global. Celles-ci étaient fixées à 2% en tant qu'agent antipelliculaire dans les shampoings rincés, et à 0,2% en tant que conservateur dans les produits non rincés, hormis ceux destinés à être appliqués sur la totalité du corps. Cosmetics Europe a suggéré une concentration maximale à 0,5% dans les shampoings, ce qui implique une nouvelle ré-évaluation de la part du SCCS, prenant à nouveau en compte un scénario d'exposition global.

#### II.1.6.b. O-Phénylphénol et ses sels

L'O-Phénylphénol (OPP) (n° CAS 90-43-7) est actuellement autorisé à 0,2% en tant que conservateur dans les produits cosmétiques. En 2015, le SCCS prenait en compte les expositions à l'OPP autres que cosmétiques, et concluait que la concentration maximale de 0,2% dans les produits non rincés n'était pas sûre et devrait être diminuée à 0,15%. De plus, l'OPP étant un potentiel irritant oculaire, le contact avec les yeux de produits cosmétiques contenant de l'OPP devrait être évité. Le SCCS a également mis en évidence que les sels d'OPP (Sodium O-phénylphénate (n° CAS 132-27-4), Potassium O-phénylphénate (n° CAS 13707-65-8), MEA O-phénylphénate (n°CAS 84145-04-0)) possèdent un effet toxique plus élevé que l'OPP du fait de leur pénétration plus importante dans la peau. Ceux-ci doivent donc être interdits dans les cosmétiques. Ces données ont conduit la Commission européenne à proposer en avril 2018, un projet de règlement pour modifier l'annexe V.

#### II.1.6.c. Triclosan

Le triclosan (n° CAS 3380-34-5) est un conservateur extrêmement efficace. Il s'agit d'un antimicrobien et bactéricide à large spectre, qui *in vitro*, a démontré sa capacité à provoquer une résistance des bactéries (112,113). La communauté scientifique dénonçait l'utilisation d'un composé si puissant dans les produits cosmétiques utilisés quotidiennement et préconisait son utilisation dans des cas plus pertinents.

Sa sécurité d'utilisation a également été remise en cause. En plus de sa puissante activité antimicrobienne, le triclosan a la capacité de traverser en proportions importantes la barrière cutanée. Son utilisation à une concentration maximale de 0,3% n'a pas été jugée sûre dans tous les produits cosmétiques. Le règlement 2014/358 prévoyait ainsi une utilisation du triclosan à une concentration maximale de 0,3%, restreinte à certaines catégories de cosmétiques (et interdite dans les autres) : les dentifrices, savons pour mains, savons pour le corps et gels douches, déodorants (sauf sous forme de spray), poudres pour le visage, fonds de teint, produits pour ongles... Dans les bains de bouche le triclosan est autorisé à 0,2%.

En 2017, une publication (« *The florence statement on triclosan and triclocarban* ») a relancé la polémique autour du triclosan. Près de 200 scientifiques se sont réunis pour discuter des

risques de l'utilisation du conservateur. Le triclosan et le triclocarban ont en effet été associés à des troubles de la reproduction et du développement *in vitro* et *in vivo* chez l'animal. Les implications potentielles du triclosan pour la reproduction humaine et le développement doivent être davantage étudiées. De plus, les études réalisées sur l'animal et sur l'homme suggèrent qu'une exposition au triclosan augmente la sensibilité aux allergènes. Les scientifiques appellent donc à l'interdiction totale du triclosan dans les produits cosmétiques (114,115).

#### II.1.7. Conclusion sur les conservateurs

Les conservateurs étant des substances biologiquement actives, ils peuvent agir comme des agents irritants, sensibilisants, potentiellement toxiques. De ce fait, leur innocuité sera toujours remise en question.

A cause de leur fort pouvoir sensibilisant, les conservateurs représentent aujourd'hui la deuxième cause de DCA associées aux cosmétiques, après les parfums (116). La prévalence globale des allergies de contact à au moins un conservateur a significativement augmenté de 1985 à 2013, d'après une étude européenne réalisée sur plus de 23 000 patients, passant de 6,7% à 11,8%.

Les conservateurs ont été responsables de plusieurs « épidémies » de DCA au cours des dernières années. Le principal responsable était d'abord le formaldéhyde de 1950 à 1960, remplacé par le mélange MCIT/MIT en 1970-1980, suivi du méthyldibromo glutaronitrile (MDBGN) en 1990-2000, et de la MIT à ce jour. On se rend compte que systématiquement, les conservateurs responsables du plus grand nombre d'allergies sont ceux qui étaient censés les diminuer (MCIT/MIT, MDBGN...) (117).

La réglementation influence et diminue le taux de sensibilisation associé à chaque conservateur. En effet, chaque interdiction de conservateurs allergisants s'est accompagnée d'une chute significative des cas de DCA causés par ces conservateurs. Par contre, comme le montre la figure 14, chaque introduction de nouveaux conservateurs a été associée à une augmentation de la prévalence générale des allergies de contact dues à ces ingrédients (118).

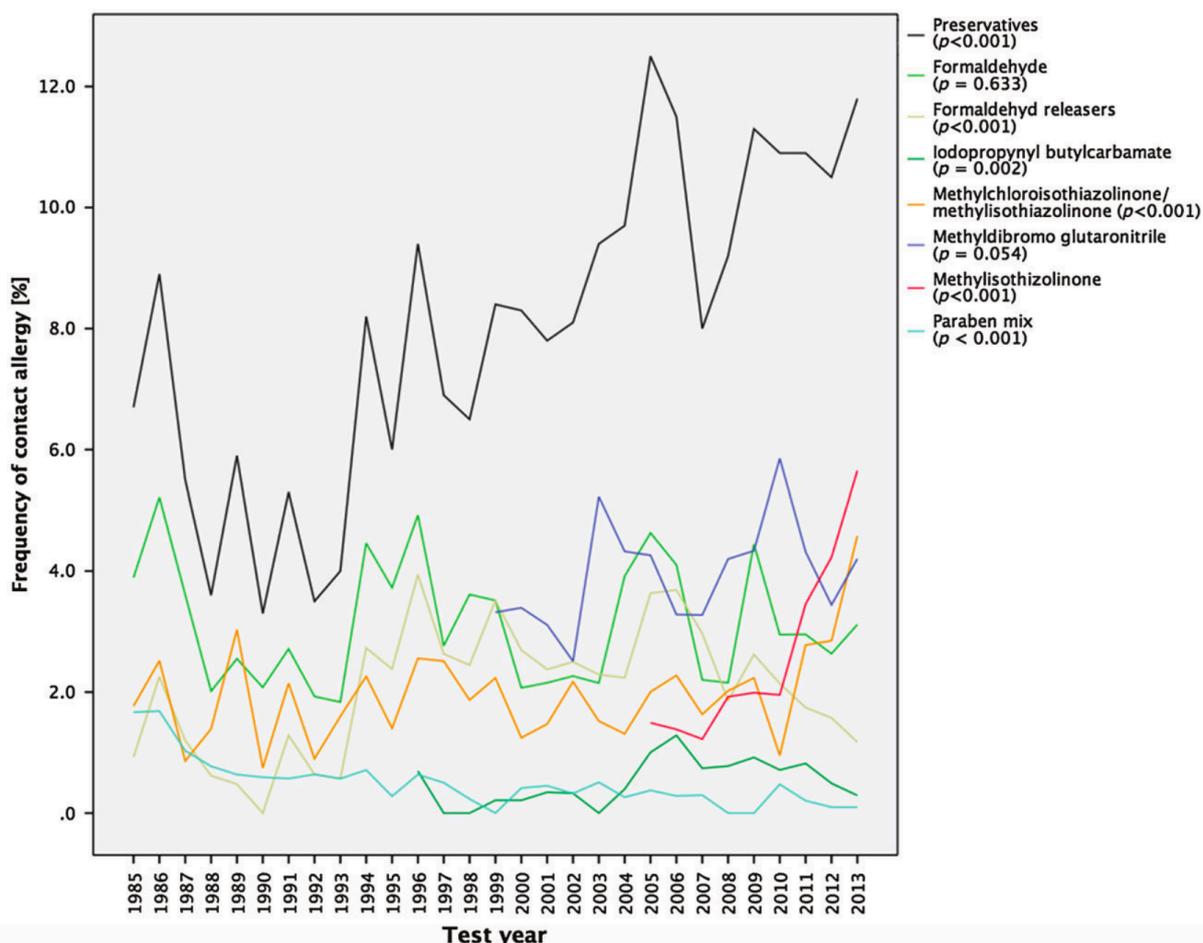


Figure 13 : Évolution de la fréquence des DCA liées aux conservateurs entre 1985 et 2013. Étude réalisée sur 23 138 patients suspectés d'être atteints de DCA, dans un hôpital de Copenhague. Libérateurs de formaldéhyde : bronopol, diazolidinylurée, imidazolidinylurée, quaternium-15, DMDM hydantoïne (118)

Plusieurs études ont analysé la concentration des conservateurs dans les produits cosmétiques et ont constaté de grandes variations entre les plus faibles et les plus hautes concentrations utilisées d'un même conservateur dans des produits similaires. Il en a été déduit que certains produits sont certainement sur-conservés.

Le développement des allergies de contact étant concentration-dépendant, la sur-conservation pourrait potentiellement conduire à une augmentation de la prévalence des allergies de contact liées aux cosmétiques (36).

Avant de bannir l'utilisation des conservateurs polémiques, il serait peut-être judicieux d'optimiser les systèmes de conservation pour que la concentration en conservateur permette une bonne conservation du produit tout en minimisant les risques d'allergies.

Le fait de connaître la présence des conservateurs sur le marché permet d'estimer leur pouvoir sensibilisant en comparant leur fréquence d'utilisation avec les taux de sensibilisation observés dans la population. On peut ainsi en déduire que le sodium benzoate, le potassium

sorbate, l'acide citrique, le phénoxyéthanol et les parabènes sont des substances très peu sensibilisantes, au vu de leur utilisation répandue et du faible taux de sensibilisation qui leur est associé (68).

Les conservateurs sont suspectés de perturber le système endocrinien ou d'augmenter la survenue de cancers. A ce jour, aucune étude scientifique n'a permis de prouver une corrélation entre ces risques et l'utilisation de conservateurs dans les produits cosmétiques.

## II.2. Filtres ultra-violet

### II.2.1. Généralités

Les filtres ultra-violet sont exclusivement ou principalement destinés à protéger la peau de certains rayonnements ultra-violet en absorbant, en réfléchissant ou en dispersant ces rayonnements.

#### II.2.1.a. Réglementation

Les filtres UV autorisés en cosmétique sont réglementés et intégrés dans une liste positive qui fait l'objet de l'annexe VI du Règlement cosmétique européen. Ainsi, seuls les filtres UV listés peuvent être utilisés dans le respect des conditions établies dans l'annexe.

Dans la version consolidée du Règlement cosmétique européen du 25/12/2017, l'annexe VI compte 29 entrées répertoriant 27 filtres UV autorisés.

Les produits solaires ont un statut particulier, puisque contrairement aux autres produits cosmétiques, ils apportent un bénéfice au consommateur en le protégeant contre des risques avérés : le rayonnement UV et sa cancérogénicité. Pour cette raison, certains pays tels que les États-Unis, le Canada et l'Australie ont choisi de les placer dans la catégorie des médicaments. Cette classification leur permet une approche bénéfice/risque qui est incompatible avec les produits cosmétiques.

#### II.2.1.b. Rayonnement ultraviolet

A la surface de la Terre, le rayonnement solaire se compose de 5% de rayons ultraviolet (290-400 nm), invisibles, pouvant être à l'origine d'effets aigus et chroniques au niveau cutané, oculaire et immunitaire (119).

Les rayons ultraviolets se décomposent en rayons UVC, UVB et UVA (120–122):

- Les rayons UVC, les plus dangereux, sont directement arrêtés par la couche d'ozone et n'atteignent pas la surface de la Terre.
- Les rayons UVB (longueur d'onde  $\lambda$  : 290-320 nm) constituent 5% du rayonnement UV. Ils sont responsables des effets à court terme, survenant quelques heures après une exposition intense au soleil : coups de soleil, dommages directs de l'ADN par la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les UVB pénètrent surtout dans l'épiderme. 10% des UVB ayant pénétré dans l'épiderme atteignent sa couche basale.
- Les rayons UVA ( $\lambda$  : 320-400 nm) constituent 95% du rayonnement UV. Ils se subdivisent en rayons UVA courts (UVA1) ( $\lambda$  : 320-340 nm) et en rayons UVA longs (UVA2) ( $\lambda$  : 340-400 nm). Les rayons UVA sont responsables d'effets à long terme (bronzage, vieillissement cutané prématuré (héliodermie), photodermatoses, immunosuppression, cancérogenèse cutanée). Ils génèrent également des ERO. 40 à 50% des UVA pénètrent plus profondément et atteignent le derme.

La figure 15 représente les effets cutanés aigus et chroniques causés par les rayons UVA et UVB et leur délai d'apparition après l'exposition solaire.

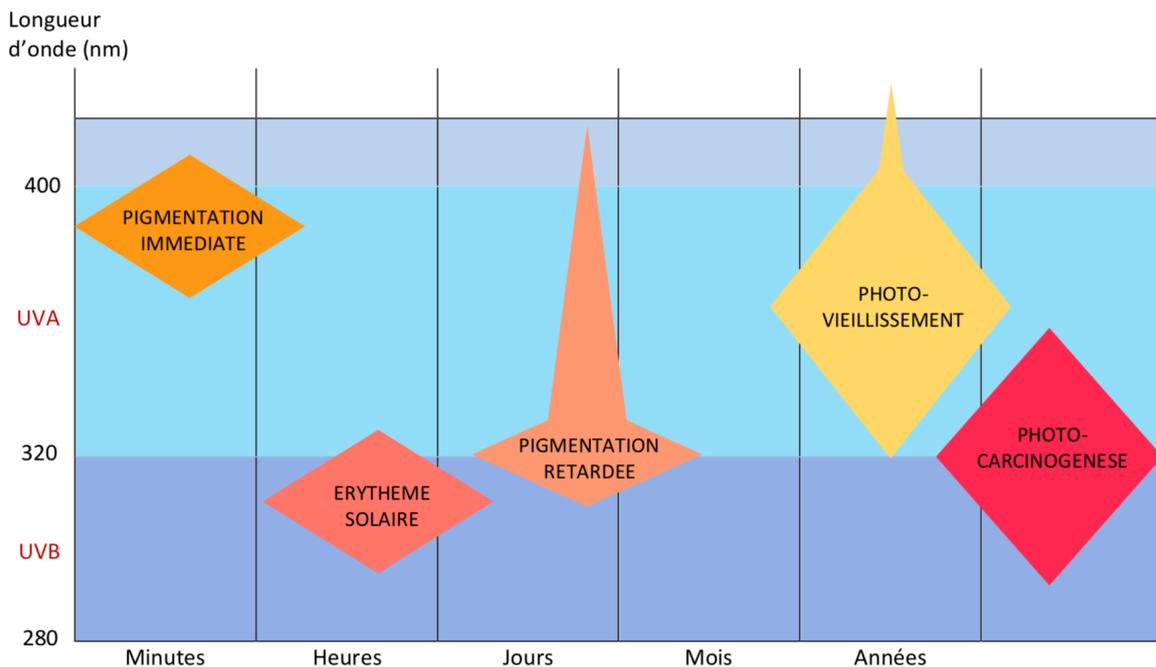


Figure 14 : Effets cutanés aigus et chroniques de l'exposition au rayonnement UV (121)

Les produits solaires ont ainsi été développés pour protéger la peau des nombreux effets néfastes liés à l'exposition solaire. Initialement, ils ciblaient surtout les rayons UVB, dont la nocivité était connue depuis longtemps puisque responsables de réactions cutanées visibles

(érythèmes actiniques). Ainsi, pendant des années, les UVA et leurs effets tout aussi délétères étaient complètement ignorés. Ce n'est qu'en 1995 qu'on découvre leur activité mutagène (120,123).

#### II.2.1.c. Rôles et modes d'action

Les filtres UV se répartissent en deux catégories selon leur mécanisme d'action : les filtres organiques (ou chimiques) et les filtres inorganiques (ou physiques, minéraux, autrefois également appelés écrans).

Les plus communément utilisés sont les filtres organiques, molécules aromatiques de synthèse qui absorbent sélectivement certaines longueurs d'onde du spectre lumineux.

Selon le rayonnement absorbé, ils sont divisés en protecteurs contre les UVA ou protecteurs contre les UVB. Leur efficacité est donc directement dépendante de leur spectre d'absorption. Il est souvent nécessaire d'associer plusieurs filtres organiques pour couvrir une plus grande partie du spectre lumineux.

Les filtres chimiques sont des substances plus ou moins stables, pouvant se retrouver modifiées après absorption de rayonnements UV, ou déstabilisées par la présence de certains autres ingrédients ou filtres UV. Elles peuvent ainsi initier des réactions allergiques ou photoallergiques.

Les filtres inorganiques agissent comme une barrière et réfléchissent les rayons UV dans l'intégralité du spectre lumineux. Ils se présentent sous la forme de poudres pigmentaires de différentes granulométries (200-500 nm). Ces filtres ont de nombreux avantages : ils sont inertes, photostables, compatibles avec les filtres chimiques et leur pouvoir allergisant est quasiment inexistant. Leur pénétration cutanée est limitée et leur spectre de protection est large. Leur inconvénient majeur est qu'ils rendent les produits de protection solaire opaques, blanchissants et peu fluides.

La micronisation des filtres inorganiques traditionnels permet d'obtenir des particules de taille réduite (diamètre supérieur à 100 nm) ou des nanoparticules (diamètre inférieur à 100 nm) capables de contrer ces problématiques. La diminution de la taille des particules entraîne une diminution de l'effet de dispersion de la lumière et une augmentation de l'absorption UV. Ceci rend le produit solaire beaucoup moins opaque et plus agréable d'utilisation (124,125).

Il existe également des filtres chimiques qui se présentent sous la forme de particules organiques microfines (entre 100 et 200 nm de diamètre). Cet état leur confère les propriétés

des filtres organiques (absorption du rayonnement) associées à celles des filtres inorganiques (réflexion du rayonnement). Ils sont particulièrement photostables et efficaces (120,124).

Le photoprotecteur idéal présente les caractéristiques suivantes (126,127) :

- Efficacité contre les effets à court terme et à long terme de l'exposition au soleil.
- Protection optimale prolongée dans des conditions normales d'utilisation.
- Rémanence : résistance à l'eau et à l'hypersudation.
- Substantivité : capacité du produit à adhérer à la peau (action filmogène de surface, ou diffusion et fixation aux substrats kératinisés).
- Absence de pénétration cutanée.
- Stabilité à la lumière et à la chaleur.
- Acceptabilité sur le plan cosmétologique (facilité d'application, absence de couleur ou d'odeur...)
- Innocuité (absence de toxicité, de potentiel irritant, allergique ou photosensibilisant).

L'efficacité d'un produit solaire se traduit par son SPF et son facteur de protection UVA. Le SPF (*sun protection factor*) est défini par le *ratio* : dose minimale de rayonnement UV nécessaire à la production d'un érythème sur peau protégée, sur dose minimale de rayonnement UV nécessaire à la production d'un érythème sur peau non protégée (121).

Le SPF concerne donc surtout la protection contre les UVB. Le facteur de protection UVA a été défini plus tardivement, mais est désormais considéré comme étant tout aussi important que le facteur de protection UVB. Le facteur de protection UVA est la mesure de la pigmentation immédiate persistante, ou de la capacité d'un produit solaire à empêcher le bronzage, la pigmentation de la peau. Le *ratio* UVB/UVA ou SPF/FP-UVA doit être inférieur ou égal à 3 (125).

#### II.2.1.d. Principaux filtres UV

Le tableau ci-dessous liste l'ensemble des filtres UV autorisés à ce jour dans les produits cosmétiques commercialisés en Europe. On retrouve des filtres à spectre étroit soit UVB, soit UVA ou à spectre large (protection UVB et UVA).

Tableau V : Liste des filtres UV autorisés selon le Règlement cosmétique européen n°1223/2009

Familles	Noms INCI	N° CAS	Spectre	Pic d'absorption (nm)
PABA	PEG-25 PABA	116242-27-4	UVB	308 nm
	Ethylhexyl dimethyl PABA	21245-02-3	UVB	311 nm
Salicylates	Homosalate	118-56-9	UVB	308 nm
	Ethylhexyl salicylate / Octisalate	118-60-5	UVB	310 nm
Cinnamates	Octocrylene	6197-30-4	UVB	303 nm
	Ethylhexyl methoxycinnamate ( <b>EHMC</b> ) / Octinoxate / Octyl methoxycinnamate (OMC)	5466-77-3	UVB	308 nm
	Isoamyl p-methoxycinnamate	71617-10-2	UVB	308 nm
Benzylidène camphre	4-Methylbenzylidene camphor ( <b>4-MBC</b> ) / Enzacamene	36861-47-9 / 38102-62-4	UVB	300 nm
	Camphor benzalkonium methosulfate	52793-97-2	UVB	283 nm
	Benzylidene camphor sulfonic acid	56039-58-8	UVB	293 nm
	Polyacrylamidomethyl benzylidene camphor	113783-61-2	UVB	295 nm
	Terephthalylidene dicamphor sulfonic acid (TDSA) / Ecamsule	92761-26-7 / 90457-82-2	UVB, UVA	345 nm
Dibenzoyl methanes	Butyl methoxydibenzoylmethane / Avobenzone ( <b>BMBM</b> )	70356-09-1	UVA	358 nm
Benzophenones	Benzophenone-3 / Oxybenzone ( <b>BP-3</b> )	131-57-7	UVB, UVA2	288 et 329 nm
	Benzophenone-4 / sulisobenzone	4065-45-6	UVB, UVA2	4 : 286 et 324 nm
	Benzophenone-5	6628-37-1		
Phenyl benzotriazoles	Drometrizole trisiloxane (DTS)	155633-54-8	UVB, UVA2, UVA1	303 et 344 nm
	Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (MBBT)	103597-45-1	UVB, UVA2, UVA1	305 et 360 nm
	Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (MBBT) [nano]			
Phenyl benzimidazoles	Phenylbenzimidazole sulfonic acid / Ensulizole	27503-81-7	UVB	310nm
	Disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate (DPDT)	180898-37-7	UVA	335 nm
	Triazines	Diethylhexyl butamido triazone (DBT)	154702-15-5	UVB
Ethylhexyl triazone (EHT) / Octyl triazone		88122-99-0	UVB	312 nm
Tris-biphenyl triazine / Tris-biphenyl triazine [nano]		31274-51-8	UVB (A2)	310 nm
Bis-Ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine ( <b>BEMT</b> ) / Anisotriazine		187393-00-6	UVB, UVA	310 et 340 nm
Autres	Polysilicone-15	207574-74-1	UVB	313 nm
	Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate (DHHB)	302776-68-7	UVA	354 nm
Filtres minéraux	Titanium dioxide ( <b>TiO<sub>2</sub></b> )	13463-67-7	/	/
	Titanium dioxide [nano]		UVB, UVA2	280 et 350nm
	Oxyde de zinc ( <b>ZnO</b> )	1314-13-2	/	/
	Oxyde de zinc [nano]		UVB, UVA2, UVA1	280 et 390nm

Le premier produit solaire était commercialisé aux USA en 1928. En 1943, l'acide para-aminobenzoïque (PABA) devenait le premier filtre solaire breveté (125).

Les filtres solaires utilisés à l'époque étaient surtout des filtres organiques protecteurs contre les UVB, rayons responsables des réactions cutanées visibles apparaissant à la suite d'une exposition solaire excessive. A ce jour encore, les filtres UVB sont les plus représentés. Un des premiers filtres à large spectre (protection UVA et UVB), l'oxybenzone ou benzophénone-3 (BP-3), a fait son apparition sur le marché dans les années 1970. Dix ans plus tard, l'avobenzone ou butyl methoxydibenzoylmethane (BMBM) était utilisé comme filtre UVA (121). On retrouve actuellement sur le marché des filtres regroupés en plusieurs familles ayant chacune leurs propriétés :

- Des filtres UVB : PABA, cinnamates, salicylates, dérivés benzimidazoles, dérivés du benzylidène camphre, ...
- Des filtres UVA : dibenzoylméthanes, dérivés du benzylidène camphre, ...
- Des filtres à large spectre : benzophénones, phénylbenzotriazoles, dérivés triazines, ...

Les filtres inorganiques (dioxyde de titane et oxyde de zinc) pendant longtemps utilisés sous forme de poudres de forte granulométrie, existent depuis quelques années sous forme de nanoparticules. Leur présence dans les produits solaires est de plus en plus fréquente.

Les produits solaires comportent la plupart du temps des combinaisons de plusieurs filtres UV. En effet, les filtres UV pouvant être utilisés jusqu'à des concentrations maximales définies, l'utilisation d'un seul filtre ne permet pas d'obtenir de SPF élevé ou de protection complète UVA/UVB. De plus, l'association de plusieurs filtres ayant des spectres d'absorption différents et complémentaires, ou le mélange de filtres organiques et inorganiques, permet d'augmenter l'étendue et la puissance de la protection solaire (128).

L'association de filtres organiques et de filtres inorganiques est devenue d'ailleurs très populaire car elle permet d'augmenter le SPF de façon considérable.

Une étude anglaise datant de 2010 confirme la fréquence de ces associations de filtres UV dans les produits solaires : les 337 produits solaires prélevés sur le marché contenaient de 1 et 8 filtres UV. 98% des produits contenaient de 3 à 8 filtres (129).

La prise de conscience des effets néfastes de l'exposition de la peau au soleil a conduit à un renforcement de la protection apportée par les produits solaires. La moyenne des SPF des produits solaires commercialisés au Royaume-Uni est passée de SPF 20 à SPF 30 entre les années 2005 et 2010 (129). Les filtres UV ne sont plus uniquement destinés à être utilisés

dans des produits solaires, mais se retrouvent désormais également dans des produits de soin (crèmes visage, corps, mains).

Entre 2006 et 2009 en Allemagne, parmi 4 306 produits prélevés sur le marché répartis en plusieurs catégories, 22,5% contenaient au moins un filtre UV. Exceptés les produits solaires, 13,2% des produits cosmétiques contenaient au moins un filtre UV dans leur composition. On note surtout la forte proportion de filtres UV dans les produits éclaircissants pour la peau, les produits de coiffure et les produits pour lèvres. Parmi les 23 catégories représentées, seules 2 ne comptaient aucun filtre UV parmi leurs produits : les déodorants et les produits d'hygiène intime. Sur 1 414 crèmes pour le visage, 16,3% contenaient au moins un filtre UV.

La présence de filtres UV dans toutes ces catégories de produits vise à retarder la photodégradation du produit, à optimiser sa stabilité vis-à-vis de la lumière, à améliorer sa durée de vie, et à protéger le consommateur des dommages liés aux UV.

Le tableau VI liste les filtres UV les plus fréquemment utilisés dans les produits solaires selon plusieurs études. Même si on constate des variations entre les études, les filtres UV les plus courants sont restés sensiblement les mêmes au cours des dernières années, à savoir : BMBM, OCT, BEMT, TiO<sub>2</sub>. Certains filtres UV ont été de moins en moins utilisés : le 4-MBC, l'EHMC.

*Tableau VI : Comparaison des fréquences d'utilisation des filtres UV dans les produits solaires selon plusieurs études menées en Europe entre 2001 et 2011.*

<b>2001 Danemark (130)</b>	<b>2005 UK (131)</b>	<b>2006-2009 Allemagne (132)</b>	<b>2010 UK (129)</b>	<b>2011 Suisse (133)</b>
75 produits solaires	308 produits solaires	462 produits solaires	316 produits solaires	116 produits dont 39 produits solaires
TiO <sub>2</sub> 61%	BMBM 73,4%	BMBM 74%	BMBM 94,4%	BMBM 95%
EHMC 49%	EHMC 53,6%	OCT 58,2%	OCT 90,5%	OCT 85%
BMBM 44%	TiO <sub>2</sub> 45,1%	TiO <sub>2</sub> 55,8%	BEMT 58,5%	BEMT 74%
ZnO 24%	OCT 36,4%	EHMC 36,6%	TiO <sub>2</sub> 49%	
4-MBC 22,7%	4-MBC 25,3%	BEMT 34,4%		
OCT 22,7%				

De façon générale, les filtres UV utilisés dans les produits de protection solaire y sont présents dans des proportions de plus en plus importantes. En 2005 au Royaume-Uni, les 4 filtres les plus fréquemment utilisés se trouvaient dans 45% à 73% des produits solaires (131). En 2010, les 4 filtres les plus présents sur ce marché étaient utilisés dans 49% à 94% des produits solaires (129) (voir figure 16).

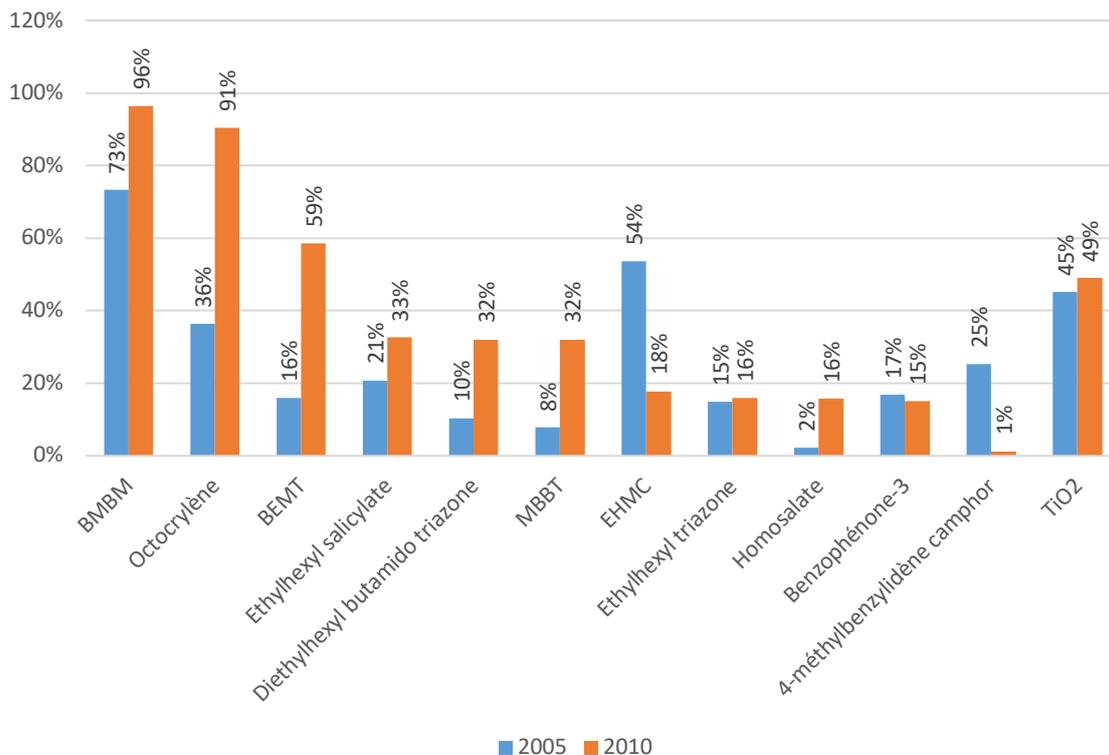


Figure 15 : Fréquence d'utilisation de différents filtres UV dans des produits solaires au Royaume-Uni en 2005 et en 2010. BMBM (Butyl methoxydibenzoylméthane), BEMT (Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenol triazine), MBBT (Méthylène bis-benzotriazolyl tetraméthylbutylphenol), EHMC (Ethylhexyl methoxycinnamate), TiO<sub>2</sub> (Dioxyde de titane) (129)

Les filtres organiques sont plus fréquemment utilisés que les filtres inorganiques. Ils existent également en plus grand nombre puisqu'on compte seulement deux filtres inorganiques à ce jour : le dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>) et l'oxyde de zinc (ZnO).

Dans une étude danoise réalisée en 2001, 19% des 75 produits solaires prélevés sur le marché contenaient des filtres inorganiques uniquement. Le dioxyde de titane se trouvait dans 61% des produits sur le marché, et l'oxyde de zinc dans 24% d'entre eux (130).

En 2005, au Royaume-Uni, 54,8% des produits solaires étaient purement absorbants (filtres organiques), 3,6% des produits étaient purement réfléchissants (filtres inorganiques), et 41,6% mélangeaient les filtres organiques et inorganiques. Les filtres inorganiques étaient particulièrement populaires dans les produits pour bébés ou enfants. 40% des produits pour bébés étaient purement réfléchissants. 74% des produits solaires pour enfants contenaient du TiO<sub>2</sub>, contre 39% des produits pour adultes (131).

De 2006 à 2009, en Allemagne, parmi 464 produits solaires, 61,7% contenaient des filtres inorganiques tandis que 90% contenaient des filtres organiques (132).

### II.2.1.e. Exposition aux filtres UV

Contrairement aux ingrédients utilisés classiquement en cosmétique, l'exposition aux filtres UV n'est pas seulement cutanée. L'utilisation de produits solaires sous forme de sprays conduit à une exposition aux filtres UV par inhalation beaucoup plus importante que pour les autres catégories de produits. De plus, l'utilisation de sticks à lèvres photo-protecteurs, ou de produits solaires pour bébés/enfants expose au risque d'ingestion de filtres UV (134).

Les bébés peuvent être exposés aux filtres UV susceptibles d'être présents dans le lait maternel. D'après une étude effectuée sur 54 jeunes mères suisses de 2004 à 2006, 85,2% des échantillons de lait maternel collectés contenaient des filtres UV. 55% de ces femmes utilisaient des produits solaires, tandis que 60% utilisaient des produits cosmétiques contenant des filtres UV. Schlumpf *et al.* (135) ont démontré qu'une corrélation existait entre l'utilisation de ces produits et la présence dans le lait maternel de deux filtres UV fréquemment utilisés : le 4-MBC et l'octocrylène.

### II.2.2. Filtres organiques

Les filtres organiques sont nombreux et se divisent en plusieurs familles. Parmi les filtres protecteurs contre les UVB, on peut citer :

- PABA : Le PABA était le plus ancien filtre UV synthétique. Ayant été responsable de réactions de photosensibilisations, il a été de moins en moins utilisé, puis retiré du marché. On retrouve cependant encore des dérivés de PABA tel que l'octyl dimethylPABA, puissant filtre UVB.
- Salicylates : Ce sont de faibles filtres UVB. Ils sont surtout utilisés en combinaison avec d'autres ingrédients du fait de leur grande photostabilité et de leur absence de photosensibilisation. Ils permettent de stabiliser et de solubiliser des filtres UV peu solubles (par exemple, la benzophénone-3).
- Cinnamates : Contrairement aux salicylates, les cinnamates sont de puissants filtres UVB. Le principal représentant de cette famille est l'éthylhexyl méthoxycinnamate (EHMC) ou octyl cinnamate. Ce filtre se trouvait parmi les plus utilisés à une période (60-65% des produits solaires en Allemagne en 1989-1996 (136)). Il a été responsable de photoallergies du fait de son utilisation répandue, ce qui a participé à la diminution de sa popularité depuis les années 2010. En plus de cela, il est peu photostable et peu résistant à l'eau. Il a donc progressivement été remplacé par d'autres filtres UVB ou UVA/UVB.

Lorsqu'il est utilisé aujourd'hui, il est associé à des filtres très photostables qui vont le stabiliser (par exemple, le filtre UVA/UVB BEMT).

L'octocrylène fait partie des cinnamates et est un filtre UV assez récent dont l'utilisation est en augmentation. C'est un filtre UVB faible comparé aux autres filtres UVB mais très photostable, non irritant, non phototoxique et non photoallergique. L'ajout de ce filtre à une formulation permet d'augmenter considérablement son SPF. On le retrouve souvent combiné à des salicylates, ou à d'autres filtres photoinstables dans le but de les stabiliser (BMBM, benzophénone-3). L'association de l'octocrylène avec le BMBM est d'ailleurs la plus fréquente association de deux filtres UV (132).

Les filtres UVA sont en comparaison, peu nombreux :

- Dibenzoylméthanés : le butylmethoxy dibenzoylméthane (BMBM) ou avobenzone est le principal représentant des filtres UVA. Il est resté pendant longtemps le seul puissant filtre UVA existant, avant le terephthalylidène dicamphor sulfonic acid (TDSA). Son importante instabilité à la lumière constitue cependant son inconvénient majeur. Après une heure d'exposition au soleil, la molécule se dégrade de façon significative (jusqu'à 50% de perte de ses propriétés). Il peut même affecter la stabilité d'autres ingrédients, et est donc habituellement utilisé avec d'autres filtres UV très photostables, capables de le stabiliser : l'octocrylène, le BEMT, ou le TDSA.

Le BMBM et l'EHMC vu précédemment, étant tout deux des composés très instables à la lumière, ils augmentent mutuellement leur photodégradabilité s'ils sont utilisés ensemble. Leur utilisation combinée est donc déconseillée sauf en présence de BEMT. D'après plusieurs études, il s'agit du filtre UV le plus utilisé dans les produits solaires à ce jour depuis les dix dernières années.

- Le diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate (DHHB) est un des derniers filtres UVA admis. Il est très photostable, non allergisant et non toxique, mais relativement peu utilisé jusqu'à présent.
- Le terephthalylidène dicamphor sulfonic acid (TDSA) est également un des derniers filtres UVA mis au point. Il est très photostable, résistant à l'eau, faiblement pénétrant, et pour cela, est souvent associé au BMBM et à l'octocrylène.

Enfin, on retrouve les filtres à large spectre (protection UVA et UVB) :

- La benzophénone-3 ou oxybenzone a fait son apparition dans les années 1970. Il s'agit d'un des premiers filtres à large spectre, qui absorbe surtout dans les UVB et dans les UVA2. Il augmente significativement la protection UVB lorsqu'il est ajouté à une formule. Il a été très utilisé comme alternative au PABA lorsque ce dernier a été retiré du marché à cause des risques de photosensibilisation qu'il

induisait. Aux USA en 2013-2014, la prévalence de l'exposition à la benzophénone-3 dans la population générale a été estimée à 96% (137). Son utilisation répandue l'a rendue responsable elle aussi de nombreuses photoallergies. La benzophénone-3 est photolabile, et est donc stabilisée par l'octocrylène ou par des salicylates.

- Les dérivés triazines sont des composés particulièrement photostables. Parmi les filtres à large spectre, le BEMT devient de plus en plus largement utilisé. Il est considéré comme un des meilleurs filtres UVA/UVB du fait de son efficacité et de son importante photostabilité. Il est donc couramment utilisé pour stabiliser des filtres UV instables, tels que le BMBM, ou le BMBM associé à l'EHMC.
- Le MBBT se situe dans une catégorie particulière entre filtres organiques et inorganiques, qui lui confère les avantages des nanoparticules sans leurs inconvénients. Il est très photostable.

(124,125,136–141)

#### II.2.2.a. Benzophénone-3 (BP-3)

La benzophénone-3 (BP-3) a pour nom chimique 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone. Il s'agit d'une substance très lipophile qui est donc facilement absorbée par la peau, et qui peut s'accumuler dans les tissus. La figure ci-dessous représente sa structure chimique.

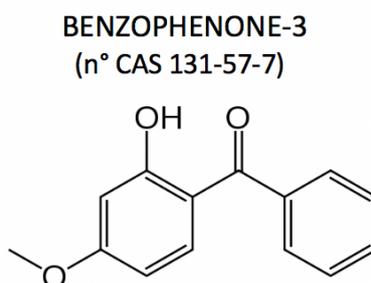


Figure 16 : Structure chimique de la benzophénone-3

- Risques immédiats

La benzophénone-3 est la première cause de photosensibilisations aux filtres UV depuis le retrait du marché du PABA. Lors d'une étude réalisée en 2006 sur 1155 patients au Royaume Uni, 21% des réactions photoallergiques à un filtre UV étaient dues à cet ingrédient.

- Risques à long terme

La BP-3, au même titre que d'autres filtres UV, possède une activité oestrogénique. *In vitro* sur des cellules tumorales mammaires (MCF-7), l'activité observée est supérieure à celle du 4-MBC et de l'octocrylène (142).

Des chercheurs se sont intéressés aux dérivés de la BP-3. Watanabe *et al.* (143) décrivent 14 dérivés et Suzuki *et al.* (144), 17 dérivés. La BP-3 est principalement métabolisée en 2,4-dihydroxybenzophénone également appelée benzophénone-1 (BP-1) et en 2,2-dihydroxy-4-méthoxybenzophénone (2'-OH BP-3) (143). Il a été reporté que la BP-1 possède une activité oestrogénique beaucoup plus forte que celle de la BP-3. En effet, elle est capable à très faible concentration d'induire une prolifération des cellules de la lignée cellulaire tumorale MCF-7. La BP-3 à une concentration mille fois supérieure est incapable d'induire une prolifération de ces mêmes cellules (145). Cette forte activité oestrogénique de la BP-1 est confirmée *in vivo* dans des essais utéro-trophiques (146). Dans ces mêmes essais, l'activité de la BP-3 devient négligeable par rapport à celle d'autres filtres UV (4-MBC, OMC) (142,144,145).

La benzophénone-3 est suspectée d'agir sur la fonction thyroïdienne. Cependant cette activité n'a jamais été démontrée chez l'homme (147).

*In vitro*, la BP-3 a également une activité anti-androgène, bien que faible. Tout comme précédemment, son métabolite la BP-1 a une activité anti-androgène bien plus puissante. Parmi plusieurs dérivés de la BP-3, le 2,4,4'-trihydroxybenzophénone a également montré une très forte activité anti-androgène (143,144,148,149). Par contre, *in vivo*, aucune activité anti-androgène n'est observée (143,145,150).

Le cas de la BP-3 démontre la pertinence de l'étude des métabolites et des dérivés des substances utilisées, pour pouvoir appréhender le risque de perturbation endocrinienne. D'autant plus que ces métabolites peuvent se retrouver en concentrations conséquentes dans l'organisme. La BP-3 et son métabolite la BP-1 ont tous deux été détectés dans des échantillons d'urine prélevés chez l'homme, à des taux sensiblement égaux, qui suggèrent une conversion facile entre la BP-3 et la BP-1 une fois absorbés dans le corps humain.

La BP-1 ou certains autres métabolites ayant parfois des activités endocriniennes supérieures à celles de la BP-3 elle-même, il semble inévitable de les considérer pleinement dans l'évaluation des risques associés à l'utilisation de la BP-3 en cosmétique (143).

La concentration maximale autorisée de la benzophénone-3 a récemment été diminuée de 10% à 6% (Règlement 2017/238). La BP-3 se trouve dans la SIN list, et dans la liste de la Commission européenne des substances dont la possibilité d'une activité de perturbation endocrinienne doit être étudiée.

### II.2.2.b. Ethylhexyl methoxycinnamate (EHMC)

L'EHMC a longtemps été le filtre UVB le plus utilisé dans les produits solaires. Sa popularité a cependant diminué au cours des dernières années du fait de sa grande photoinstabilité et de son potentiel allergisant. La figure 18 représente sa structure chimique.

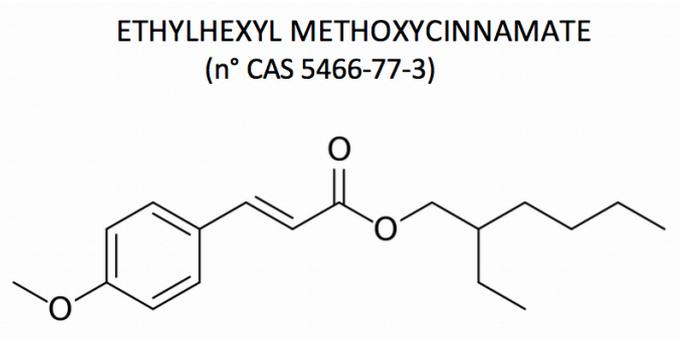


Figure 17 : Structure chimique de l'EHMC

- Risques à long terme

D'après plusieurs études, l'EHMC est capable d'agir comme un perturbateur endocrinien en altérant le fonctionnement de l'organisme.

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont démontré les activités exercées par l'EHMC au niveau des récepteurs oestrogéniques (142,151,152).

L'EHMC possède également une activité anti-progestérone. Plusieurs études *in vivo* sur des rongeurs ont suggéré qu'une augmentation de l'exposition à l'EHMC pourrait être liée à une augmentation de l'infertilité, ou à une perturbation du taux d'hormones sexuelles.

L'EHMC est suspecté d'agir de façon négative sur la thyroïde. Cependant, aucune étude n'a été concluante à ce jour (153,154).

Une activité anti-androgène a été observée chez des rats et des poissons. Aucun effet androgène ou anti-androgène n'a pu être confirmé sur des cellules humaines (153).

Même si les études réalisées ont permis de mettre en évidence les activités hormonales que possède l'EHMC, les mécanismes à l'origine de ces activités sont toujours inconnus (153).

L'EHMC est actuellement inscrit dans la SIN list et dans la liste de la Commission européenne des substances dont la possibilité d'une activité de perturbation endocrinienne doit être étudiée.

### II.2.2.c. 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC)

Le 4-methylbenzylidene camphor est un filtre absorbant le rayonnement UVB. Sa structure chimique est représentée dans la figure ci-dessous.

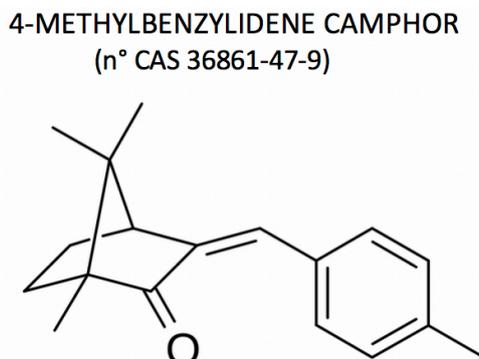


Figure 18 : Structure chimique du 4-methylbenzylidène camphor

- Risques à long terme

L'étude de Schlumpf *et al.* (142) publiée en 2001 démontre l'activité oestrogénique du 4-MBC, tout comme celle d'autres filtres UV couramment utilisés en cosmétique. *In vitro*, le 4-MBC est capable d'induire la prolifération de cellules tumorales mammaires de la lignée MCF-7. L'activité oestrogénique est significative mais un million de fois plus faible que le composé de référence (éthinyloestradiol) (155,156). Un test utéro-trophique réalisé sur des rats montre son activité oestrogénique *in vivo*, qui est supérieure à celle des autres filtres UV inclus dans l'étude (EHMC, BP-3). Cependant, cette activité est observée à des doses environ 300 fois supérieures au composé de référence (éthinyloestradiol) (142,155).

En 2012, l'ANSM publie une évaluation du risque lié à l'utilisation de 4-MBC dans les cosmétiques, qui comporte l'analyse critique de l'Agence et du SCCS sur différentes publications, notamment celle de Schlumpf *et al.* (142). D'après le SCCS, cette étude comporte de nombreux biais méthodologiques et scientifiques, elle n'est pas conforme aux BPL et des déviations ont été notées par rapport aux lignes directrices de l'OCDE.

Le 4-MBC est suspecté d'avoir une activité sur les hormones thyroïdiennes, qui a fait l'objet d'un avis du SCCNFP (devenu SCCS) en 2004 (SCCNFP/0779/04).

Des effets sur la fonction thyroïdienne ont été observés chez le rat mais n'ont pas été mis en évidence lors d'études réalisées chez l'homme. La grande variation inter-espèce entre l'homme et le rat concernant l'activité thyroïdienne empêche toute extrapolation des résultats obtenus chez le rat et le risque de perturbation thyroïdienne reste donc hypothétique (147,155–157).

Finalement, dans son évaluation du risque associé à l'utilisation de 4-MBC en cosmétique publiée en 2012, l'ANSM conclut que la marge de sécurité est insuffisante pour assurer son innocuité et que le 4-MBC ne peut être utilisé sans risque en tant que filtre UV chez l'homme (155).

Le 4-MBC avait fait l'objet d'une proposition de classification SVHC (substance très préoccupante) qui n'avait finalement pas abouti du fait du faible effet de perturbation endocrinienne de la substance. Celle-ci est actuellement inscrite dans la SIN list et dans la liste de la Commission européenne, des substances dont la possibilité d'une activité de perturbation endocrinienne doit être étudiée.

#### II.2.2.d. Octocrylène

L'octocrylène fait partie du groupe des cinnamates. Il s'agit d'un filtre UVB particulièrement photostable. Sa structure chimique est représentée dans la figure ci-dessous.

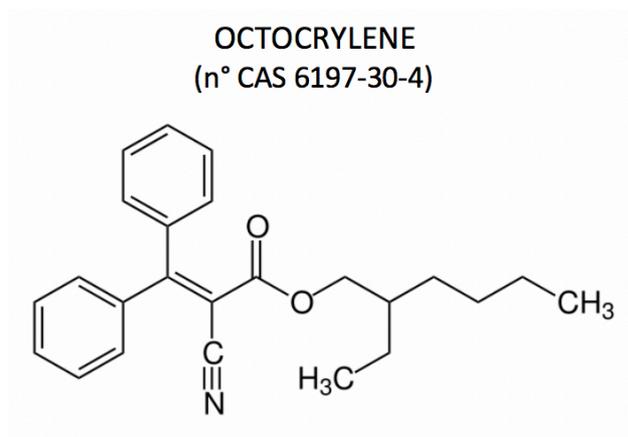


Figure 19 : Structure chimique de l'octocrylène

Depuis son introduction sur le marché dans les années 1990, l'octocrylène est de plus en plus fréquemment utilisé.

En 2001, parmi 75 produits solaires collectés au Danemark, l'octocrylène était présent dans 23% des produits (après l'EHMC et le BMBM). En 2008, en France, 29% de 35 produits solaires contenaient de l'octocrylène. En 2009 aux USA, la présence combinée d'octocrylène et de BMBM se trouvait dans 54% de 141 produits solaires. Cette association se retrouvait également dans les produits de soin. Au Royaume-Uni en 2005, 36% des produits contenaient de l'octocrylène, contre 91% des 337 prélevés sur le marché en 2010. Enfin, en 2011 en Suisse, l'ingrédient se trouvait dans 85% des 39 produits solaires évalués, et dans 22% des autres produits cosmétiques.

L'utilisation de l'octocrylène a considérablement augmenté au cours de ces dernières années. Désormais, la majorité des produits solaires contiennent cet ingrédient, et également de nombreux produits de soin (jusqu'à 20%) (158).

- Risques immédiats

Les réactions photoallergiques sont les effets indésirables les plus fréquents liés à l'octocrylène. La plupart des cas sont suspectés d'être secondaires à une photosensibilisation préalable au kétoprofène.

### II.2.3. Filtres inorganiques

#### II.2.3.a. Généralités

Les filtres inorganiques constituent la seule alternative aux filtres organiques traditionnels. Parmi eux, seuls deux composés sont utilisés à ce jour : le dioxyde de titane ( $\text{TiO}_2$ ) et l'oxyde de zinc ( $\text{ZnO}$ ).

L'utilisation des filtres inorganiques dans les produits de protection solaire permet de minimiser les risques de sensibilisations généralement associés aux filtres organiques et d'éviter toute pénétration cutanée de ces substances tout en assurant une bonne protection solaire.

Dans les années 1990, les fabricants de produits solaires ont été encouragés à incorporer des filtres inorganiques dans leurs produits pour remplacer ou restreindre leur utilisation de filtres organiques. On constate entre 1988 et 1996, en Allemagne, une augmentation de la proportion de produits solaires contenant des filtres inorganiques, qui passe de 8 à 60% (136).

- Dioxyde de titane et oxyde de zinc

Le  $\text{TiO}_2$  existe sous trois formes cristallines. En cosmétique, les formes anatase et rutile sont utilisées. La forme anatase possédant cependant des propriétés photocatalytiques supérieures à celles de la forme rutile, c'est surtout la forme rutile qui est utilisée ou des mélanges anatase/rutile.

Le  $\text{ZnO}$  existe également sous trois formes cristallines. La forme la plus stable, qui possède également une aptitude à réfléchir le rayonnement UV, est la forme hexagonale.

Le  $\text{TiO}_2$  est plus efficace que le  $\text{ZnO}$  et permet d'obtenir des SPF plus élevés. A titre d'exemple, lorsqu'il est combiné avec le BEMT, il permet d'atteindre des SPF allant jusqu'à 70 (159). Il offre une protection supérieure contre les UVB.

En comparaison, le ZnO est particulièrement efficace contre les UVA. Il est plus prometteur que le TiO<sub>2</sub> dans le sens où il génère plus de synergie avec les autres filtres organiques.

### II.2.3.b. Nanoparticules

Malgré leurs nombreux avantages par rapport aux filtres organiques, les filtres inorganiques ont également leurs inconvénients : ils rendent les produits solaires opaques et difficiles à étaler.

La micronisation de ces filtres a permis de réduire leur taille habituellement comprise entre 200 et 500 nm et de modifier ainsi leurs propriétés. Cette réduction de la taille des particules leur permet d'agir non plus uniquement en réfléchissant la lumière, mais également en absorbant certaines longueurs d'ondes du spectre lumineux. Ainsi, des particules de ZnO inférieures à 200 nm et des particules de TiO<sub>2</sub> inférieures à 30 nm sont transparentes et permettent d'obtenir une photoprotection efficace avec un pouvoir beaucoup moins couvrant que les particules employées traditionnellement (160).

Les nanoparticules de TiO<sub>2</sub> et de ZnO peuvent être enrobées de substances inorganiques (alumine, silice) ou organiques (silicones, acide stéarique) afin de diminuer leurs effets photocatalytiques, d'améliorer l'incorporation des particules dans les formulations (celles-ci ayant tendance à s'agglomérer), et de diminuer la libération de radicaux libres (160,161).

Les nanoparticules de TiO<sub>2</sub> enrobées montrent une meilleure stabilité que les particules non enrobées, qui leur confère également un pouvoir d'atténuation du rayonnement UV supérieur (162).

- Utilisation

À ce jour, le TiO<sub>2</sub> et le ZnO utilisés dans les produits de protection solaire australiens se trouvent principalement sous forme nanoparticulaire. En 2006, l'autorité compétente australienne en matière de santé (*Therapeutic Good Administration*) estimait que 70% du TiO<sub>2</sub> et 30% du ZnO utilisés dans les produits solaires étaient présents sous forme de nanoparticules (160,163).

- Risques à long terme

Étant biologiquement et chimiquement inertes, les filtres inorganiques traditionnels sont très peu susceptibles de causer des réactions d'irritation ou de sensibilisation.

En revanche, lorsqu'ils sont sous forme de nanoparticules, les filtres inorganiques préoccupent davantage, leur pénétration cutanée ainsi que leurs effets à long terme étant encore peu connus.

- Pénétration cutanée

Un grand nombre d'études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et chez l'homme ont été réalisées afin d'évaluer la pénétration cutanée du TiO<sub>2</sub> et du ZnO sous forme nano. Il est cependant à noter que les études portant sur les nanoparticules de TiO<sub>2</sub> sont plus nombreuses que sur le ZnO. Jusqu'à ce jour, la majorité des études reporte une présence de nanoparticules limitées aux couches supérieures de la peau (161,164–170).

D'après l'étude d'O'Keefe *et al.* (164), la pénétration de filtres inorganiques sous forme nano à travers la peau humaine saine est négligeable par rapport à la pénétration cutanée de filtres organiques. Klinubol *et al.* (171) ont mesuré la pénétration cutanée de filtres organiques après 24h d'application sur peau de souris. L'EHMC est le filtre le plus pénétrant (2,98% de la quantité appliquée pénètre), suivi du 4-MBC (1,15%) et du BMBM (0,8%). En comparaison, une étude sur la pénétration de ZnO sur tissu humain a indiqué un taux de pénétration du ZnO inférieur à 0,03% (168,172).

Filipe *et al.* (161) ont évalué la pénétration des nanoparticules sur peau intacte. Deux heures après l'application, de faibles quantités de TiO<sub>2</sub> et de ZnO étaient présentes à la surface de la peau uniquement, dans la partie supérieure du *stratum corneum*. Au bout de 48 heures, les couches inférieures de la peau étaient toujours exemptes de traces de nanoparticules.

En 2011, une étude compare la pénétration cutanée des nanoparticules de TiO<sub>2</sub> et de ZnO sur peau saine et sur peau lésée après exposition aux UVB. *In vitro*, le TiO<sub>2</sub> pénétrait plus profondément dans le *stratum corneum* sur peau lésée, que sur peau saine. Le ZnO enrobé ou non, restait localisé dans les couches supérieures du *stratum corneum* indépendamment de l'état de la peau. *In vivo*, que ce soit sur peau saine ou sur peau lésée, le TiO<sub>2</sub> pénétrait plus profondément que le ZnO tout en restant toujours dans le *stratum corneum*. Globalement, le TiO<sub>2</sub> pénétrait dans l'épiderme et dans le derme superficiel, tandis que le ZnO se limitait au *stratum corneum* et aux couches supérieures de l'épiderme.

Lorsque la peau est endommagée par les UVB, la pénétration cutanée des nanoparticules de TiO<sub>2</sub> et de ZnO est donc légèrement augmentée. Cependant, aucune absorption transdermique n'est détectée même sur peau lésée (169,170).

En 2008, la DGS a mandaté l'Afssaps pour réaliser une étude des données scientifiques existantes sur le potentiel de pénétration cutanée des nanoparticules de TiO<sub>2</sub> et de ZnO. L'agence a souligné le grand nombre d'études démontrant l'absence de pénétration cutanée des nanoparticules. Elle a cependant critiqué le fait que ces études soient réalisées sur des temps relativement courts, que les particules ne soient pas toujours bien caractérisées et que

les protocoles utilisés par certaines études ne soient pas standardisés ou validés selon des recommandations officielles (SCCS, OCDE).

L'étude la plus pertinente d'après l'Afssaps était celle de Sadrieh *et al.* (173), compte tenu de l'espèce choisie (mini-porcs) qui permet une extrapolation des résultats à l'homme et des temps d'exposition. La pénétration cutanée de 4 crèmes était étudiée, dont 3 contenaient :

- Des nanoparticules de TiO<sub>2</sub> non enrobées (30-50 nm)
- Des nanoparticules de TiO<sub>2</sub> enrobées (20-30 nm de diamètre, 50-150 nm de longueur)
- Des particules microstructurées de TiO<sub>2</sub> (300-500 nm)

Ces crèmes ont été appliquées sur la peau de mini-porcs, 4 fois par jour, 5 jours par semaine pendant 22 jours. À la fin de l'étude, de fortes quantités de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> sous leurs 3 formes se retrouvaient dans le *stratum corneum*. Quelques particules isolées de TiO<sub>2</sub> étaient présentes dans le derme. Par ailleurs, Sadrieh *et al.* (173) relèvent des quantités significatives de TiO<sub>2</sub> dans les ganglions inguinaux gauche et droit, des groupes traités respectivement par les nanoparticules de TiO<sub>2</sub> non enrobées et par les particules submicroniques.

Gulson *et al.* (174) ont évalué la pénétration cutanée du zinc suite à l'application pendant 5 jours consécutifs chez une vingtaine de volontaires, de produits solaires contenant du ZnO (sous forme nano ou sous forme non-nano). Des analyses de sang et d'urine ont détecté la présence de zinc provenant des particules de ZnO contenues dans les produits solaires, démontrant ainsi la pénétration du zinc à travers une peau saine exposée au rayonnement UV.

Même si les nombreuses études menées sur le sujet n'ont pas démontré de pénétration transcutanée des nanoparticules, des préoccupations subsistent et d'autres études doivent être effectuées.

Une attention particulière doit être portée à l'extrapolation des résultats issus d'études de pénétration cutanée *in vivo* chez l'animal, du fait des variations inter-espèces. La perméabilité d'un composé dépend non seulement de ses propriétés, mais également des espèces auxquelles il est administré. Ainsi, la pénétration cutanée chez le lapin est supérieure à celle du rat, qui est supérieure à celle du cochon, elle-même supérieure à la pénétration cutanée chez l'homme. La peau du rat est jusqu'à 9 fois plus perméable que la peau humaine pour certaines substances (175,176).

La plupart des études ont été conduites sur peau intacte. Or il est important d'évaluer la pénétration de ces substances sur peau lésée, d'autant plus que les produits solaires sont particulièrement susceptibles d'être appliqués sur des peaux déjà sensibilisées par le soleil.

Des études reproduisant les conditions réelles d'exposition avec une prise en compte du rayonnement UV permettraient également d'évaluer la pénétration de radicaux libres potentiellement formés par les nanoparticules exposées aux UV (176).

À ce jour, il n'y a aucune preuve confirmant l'hypothèse qu'une diminution de la taille des particules augmente le risque d'effets indésirables ou entraîne de nouveaux risques par rapport aux particules sous forme non-nano.

De nombreuses études ont démontré que la pénétration cutanée des nanoparticules se limitait au *stratum corneum* et que ces substances pouvaient être considérées sûres pour une utilisation dans les produits solaires.

Il n'est toutefois pas possible de conclure de façon définitive à une absence de pénétration cutanée des nanoparticules, suite aux études détectant leur présence dans les ganglions inguinaux du mini-porc (Sadrieh *et al.* (173)) ou dans des prélèvements sanguins/urinaires (174). Il serait pertinent de quantifier les quantités présentes dans les ganglions et d'élucider les mécanismes de pénétration de ces filtres inorganiques.

- Génotoxicité

Les nanoparticules (NP) de TiO<sub>2</sub> et de ZnO semblent posséder un potentiel génotoxique.

Les NP de TiO<sub>2</sub> peuvent former des EROs du fait de leurs propriétés photocatalytiques. Ces EROs sont cytotoxiques et peuvent léser l'ADN. Il semblerait que la forme rutile soit toutefois beaucoup moins cytotoxique et photoréactive que la forme anatase, ce qui explique sa grande utilisation pour les nanoparticules de TiO<sub>2</sub>. Cependant, de nombreuses études se focalisent sur la forme anatase seule, pourtant beaucoup plus photoréactive (160,177).

Des études *in vivo*, à ce jour peu nombreuses, doivent être réalisées pour confirmer la génotoxicité des NP (160).

- Cancérogenèse

Les études d'évaluation de la cancérogénicité des NP de TiO<sub>2</sub> et de ZnO contenues dans les produits solaires doivent prendre en compte les voies d'exposition cutanée et respiratoire. En effet, les produits solaires peuvent se présenter sous la forme de produits à application topique, mais aussi sous forme d'aérosols.

Le TiO<sub>2</sub> est classé cancérogène de classe 2B par le CIRC, suite aux effets toxiques pulmonaires induits chez le rat par voie respiratoire. Ces effets ne peuvent toutefois pas être extrapolés à l'homme. De plus, les NP de TiO<sub>2</sub> utilisées dans ces études ne représentent pas les NP utilisées habituellement dans les produits cosmétiques.

D'après l'ANSM, les données disponibles à ce jour ne permettent pas de conclure à un potentiel cancérigène avéré, que ce soit au niveau cutané ou pulmonaire (160).

- Conclusion

Les études sur les nanoparticules sont peu nombreuses, peu pertinentes et souvent peu représentatives des nanoparticules utilisées en cosmétique. Des recherches doivent être effectuées sur l'absorption cutanée des NP, sur les mécanismes de toxicité à long terme, sur les NP enrobées, et sur la pénétration cutanée des NP sur peau lésée (160).

L'utilisation des nanoparticules dans les produits en spray ne peut être considérée sûre, sur la base des données scientifiques disponibles à ce jour. Les règlements 2016/1143 et 2016/621 autorisant respectivement le TiO<sub>2</sub> nano et le ZnO nano en tant que filtres UV dans les produits cosmétiques ont donc interdit leur utilisation dans les produits dont l'application exposerait l'utilisateur à un risque d'inhalation. Le ZnO non nano est également interdit dans ce type de produits.

## II.2.4. Actualités sur les filtres UV

### II.2.4.a. MBBT

Le méthylène bis-benzotriazolyl tetraméthylbutylphénol (MBBT) est un filtre UV autorisé dans les produits cosmétiques jusqu'à 10%.

En juin 2018, le règlement 2018/885 a modifié l'annexe VI du règlement pour y inclure le MBBT sous forme de nanoparticules. En 2015 le SCCS avait en effet conclu que l'utilisation de MBBT nano en tant que filtre UV jusqu'à 10% par voie cutanée ne présentait aucun risque pour la santé humaine si appliqué sur peau saine et intacte, et sur peau lésée. Cependant, l'exposition des poumons doit être évitée.

### II.2.4.b. S86

En 2012, Cosmetics Europe envoyait un dossier de sécurité sur le phénylène bis-diphényl triazine (S86) (n° CAS 55514-22-2), nouvel ingrédient cosmétique, afin de pouvoir l'utiliser en tant que filtre UV dans les produits solaires.

Le SCCS est défavorable à une utilisation à 10% et précise que la substance a un potentiel génotoxique. En 2017, un nouveau dossier de sécurité est soumis à la CE, avec de nouvelles études de caractérisations physico-chimiques ainsi que de nouvelles études de toxicité. Le SCCS considère désormais sans danger l'utilisation du S86 en tant que filtre UV dans les produits solaires à une concentration de 5% maximum, dans les produits à application cutanée

uniquement. La substance pourra donc être prochainement inscrite à l'annexe VI des filtres UV.

#### II.2.5. Conclusion sur les filtres UV

- Risques immédiats liés aux filtres UV

En dépit de leur utilisation de plus en plus fréquente dans les produits solaires et dans les produits cosmétiques classiques, les filtres UV sont rarement à l'origine de réactions allergiques ou photoallergiques.

Aucune donnée n'est disponible à ce jour sur la prévalence de l'allergie de contact aux filtres UV dans la population générale. Cependant, d'après différentes études menées durant les vingt dernières années, jusqu'à 20% des individus suspectés de photosensibilité étaient allergiques ou photoallergiques à un filtre UV.

Le groupe des aminobenzoates était le principal responsable des premières sensibilisations ou phosensibilisations aux filtres UV. Le PABA a donc fini par être retiré du marché, et l'octyl dimethylPABA pourtant moins sensibilisant que le PABA, a été de moins en moins utilisé en cosmétique (présent dans 15% des produits en 1988 et dans 3% des produits en 1996 en Allemagne). L'isopropyl dibenzoylméthane a également été retiré du marché en 1993 pour ces mêmes raisons (136).

La benzophénone-3 (premier filtre à large spectre) est alors apparue comme une alternative aux PABA et à l'isopropyl dibenzoylméthane. Elle est devenue à son tour une des causes principales de photosensibilisations, comme l'indique le tableau ci-dessous.

On note également la présence de photosensibilisations à l'avobenzone (BMBM), largement utilisé car un des premiers filtres UVA, et à l'octocrylène également de plus en plus employé (121,158).

Tableau VII : Comparaison de l'incidence des réactions allergiques aux filtres UV et des principaux filtres UV responsables, entre plusieurs études.

Photoallergic contact dermatitis is uncommon. 2001 (178)	Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. 1997 (136)	Sunscreen sensitization: a 5-year study. 1999 (179)	7 years experience of photopatch testing with sunscreen allergens in Sweden. 1998 (180)	Photopatch testing of 1155 patients: results of the UK multicenter photopatch study group. 2006 (181)	Sunscreen photopatch testing: a series of 157 children. 2014 (182)
1983-1998	1981-1996	1990-1994	1990-1996	2006	2010-2011
2715 patients photopatch-testés	402 patients suspectés de photosensibilité	370 patients suspectés de photodermatite	355 patients suspectés de photosensibilité	1155 patients suspectés de photosensibilité	157 enfants suspectés de photosensibilité
4,1% de photopatch-tests positifs. Les filtres UV comptent pour 65% des réactions photoallergiques.	20% de patch-tests ou de photopatch-tests positifs à un filtre UV.	15,4% de réactions allergiques ou photoallergiques à un filtre UV.	7,9% de réactions allergiques (dont 80% étaient photoallergiques).	11,3% de réactions allergiques.	10,2% de réactions allergiques à un filtre UV. 6,4% de réactions photoallergiques à un filtre UV.
Benzophénone-3 Benzophénone-10 Isopropyl dibenzoylmethane PABA Octyldimethyl PABA	Isopropyl dibenzoylmethane MBC BMBM	Benzophénone-3 Isopropyl dibenzoylmethane	Benzophénone-3 Isopropyl dibenzoylmethane BMBM	Benzophénone-3 (21% des réactions allergiques)	Benzophénone-3

- Risques à long terme liés aux filtres UV

Compte tenu de l'importante exposition des consommateurs aux filtres UV, et des effets oestrogéniques observés qui leur sont souvent attribués, la BP-3, le 4-MBC et l'EHMC sont les filtres UV qu'on peut considérer comme étant les plus à risque (183).

Les filtres UV possèdent pour la plupart une activité oestrogénique démontrée par de nombreuses études, *in vitro* et *in vivo*, malgré leur différence de structures chimiques.

D'après Schlumpf *et al.* (142), la BP-3 est le filtre le plus actif *in vitro* sur la prolifération de cellules de lignées cellulaires tumorales mammaires. La BP-3 est suivie par le 4-MBC, l'homosalate et l'octocrylène. *In vivo*, dans un essai utéro-trophique chez des rongeurs, le 4-MBC possédait la plus forte activité oestrogénique, suivi de l'EHMC et plus faiblement, de la BP-3.

La comparaison des résultats des tests *in vitro* et *in vivo* permet de comprendre la complémentarité de ces deux types de tests. L'étude *in vitro* sert à identifier une activité

oestrogénique. Cependant, elle est peu prédictive de la situation *in vivo*. Ainsi, deux composés ayant pourtant une activité *in vitro* moyenne à élevée (homosalate, octyl diméthylPABA) sont complètement inactifs dans les tests utéro-trophiques (142).

À ce jour, même si ces composés ont montré avoir une activité oestrogénique *in vitro* et/ou *in vivo*, les données sont parfois peu cohérentes entre les différents tests, et on manque encore d'éléments permettant d'affirmer l'existence d'une activité oestrogénique chez l'homme.

## II.3. Parfums

### II.3.1. Généralités

Un parfum est défini comme une substance naturelle ou synthétique, utilisée dans l'unique but de donner une odeur à un produit.

Les parfums sont ubiquitaires : on les retrouve en cosmétique (parfums, eaux de toilette, produits cosmétiques de soin et d'hygiène...), dans les produits ménagers, en aromathérapie, dans certains topiques médicamenteux... En cosmétique, leur concentration varie selon le type de produits :

Tableau VIII : Concentration en parfum selon différentes catégories de produits cosmétiques (184)

Catégorie de produit	Concentration en parfum
Parfum	12-30%
Eaux de toilette	5-8%
Savons	0,5-2%
Déodorants	0,5-2%
Maquillage visage	1%
Shampoings	0,5%
Soins cutanés	0,3-0,5%

#### II.3.1.a. Réglementation

Les substances parfumantes sont réglementées à plusieurs niveaux. Tout d'abord, elles se retrouvent dans le Règlement cosmétique européen partagées entre les annexes II (substances interdites) et III (substances à usage restreint).

Deux organisations internationales réglementent l'utilisation des substances parfumantes par l'industrie :

- Le RIFM (*Research Institute for Fragrance Materials*) créé en 1966 aux USA a pour objectif d'analyser, d'évaluer et de distribuer les données scientifiques sur les parfums.

- L'IFRA (*International Fragrance Research Association*) formé en 1973 à Genève examine les données émises par le RIFM et se charge à partir de ces données, de garantir la sécurité de l'utilisation des substances parfumantes. L'association émet des normes incluses dans son « *Code of Practice* », qui restreignent ou interdisent l'utilisation de certaines substances, ou établissent des critères de sécurité à respecter (185).

#### II.3.1.b. Composition d'un parfum

Plus de 3 500 molécules parfumantes sont actuellement utilisées par les parfumeurs pour l'élaboration de compositions parfumantes qui deviendront des parfums, soit destinés à être utilisés en tant que tels par les consommateurs, soit destinés à être incorporés dans des produits quotidiens (produits cosmétiques, produits d'entretien...).

Parmi ces molécules, entre 300 et 400 sont d'origine naturelle, surtout botanique.

Les parfums synthétiques sont beaucoup plus répandus. Ce sont des composés chimiques simples, très utilisés pour des raisons de coût, de pureté, de compatibilité et de contrôle de la qualité (186–188).

La formule d'un parfum peut contenir de 10 à 300 substances parfumantes différentes qui possèdent toutes des propriétés allergisantes (fractions chimiques terpéniques mais aussi benzoïques, cinnamiques, vanilliques...) (187).

#### II.3.1.c. Occurrence des substances parfumantes

Parmi toutes les substances parfumantes existantes, au moins 100 substances ont un pouvoir sensibilisant avéré. Heureusement, un nombre limité d'entre elles est responsable de la majorité des sensibilisations aux parfums dans la population (189).

En 1999, le SCCNFP (prédécesseur du SCCS) a identifié les 26 molécules parfumantes les plus sensibilisantes (voir tableau IX), dont la présence dans les produits cosmétiques devrait être indiquée aux consommateurs. Cette opinion du SCCNFP a conduit au 7<sup>ème</sup> amendement de la Directive cosmétique 76/768/EC qui imposa l'étiquetage obligatoire de ces 26 allergènes, si présents dans le produit cosmétique fini au-dessus d'un certain seuil (0,01% (100 ppm) pour les produits rincés et 0,001% (10 ppm) pour les produits non rincés). En-dessous de ces concentrations, la présence de ces substances parfumées est simplement signalée par « parfum », « fragrance », « arôme », ... Ces nouvelles règles d'étiquetage sont en vigueur depuis 2005.

Tableau IX : Liste des 26 allergènes à étiquetage obligatoire

Nom INCI	N° CAS	Nom INCI	N° CAS
Alpha-isomethyl Ionone	127-51-5	Coumarin	91-64-5
Amyl cinnamal	122-40-7	Eugenol	97-53-0
Amylcinnamyl alcohol	101-85-9	Farnesol	4602-84-0
Anise alcohol	105-13-5	Geraniol	106-24-1
Benzyl alcohol	100-51-6	Hexyl cinnamal	101-86-0
Benzyl benzoate	120-51-4	Hydroxycitronnellal	107-75-5
Benzyl cinnamate	103-41-3	Hydroxyisoheptyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC) (Lyrall)	31906-04-4
Benzyl salicylate	118-58-1	Isoeugenol	97-54-1
Butylphenyl methylpropional (Lilial)	80-54-6	Limonene	5989-27-5
Cinnamal	104-55-2	Linalool	78-70-6
Cinnamyl alcohol	104-54-1	Methyl 2-octynoate	111-12-6
Citral	5392-40-5	Evernia prunastri (oak moss)	90028-68-5
Citronellol	106-22-9	Evernia furfuracea (tree moss)	90028-67-4

La figure 21 représente l'occurrence des 26 allergènes à étiquetage obligatoire, dans 4 991 produits cosmétiques commercialisés en Allemagne dans la période 2006-2009.

Parmi ces 4 991 produits, 70% déclaraient sur leur étiquetage la présence d'un parfum ou au minimum d'un des 26 allergènes à étiqueter (190). De la même manière, 64% des 8 727 produits prélevés sur le marché danois contenaient un parfum ou au moins un allergène inscrit. 34,3% affichaient simplement « parfum », tandis que 65,7% signalaient la présence d'au moins un des 26 allergènes (191).

Le linalool, le limonène et le citronellol sont les allergènes les plus fréquemment étiquetés sur les produits cosmétiques (voir tableau X).

Tableau X : Allergènes les plus fréquemment étiquetés sur les produits cosmétiques, selon différentes études

Royaume-Uni 2006 (192) 300 produits	Suède 2008 (74) 206 produits	Danemark 2015/2016 (191) 5 588 produits
Linalool (63%)	Linalool (38%)	Linalool (49,5%)
Limonène (63%)	Hexylcinnamal (32%)	Limonène (48,5%)
Citronellol (48%)	Butylphenyl methylpropional (29%)	Citronellol (28,5%)
Geraniol (42%)	Limonène (28%)	Géranol (23,8%)
Butylphenyl methylpropional (42%)	Citronellol (20%)	Benzyl alcohol (23,3%)
Hexylcinnamal (42%)		

Les produits affichant le plus grand nombre d'allergènes parmi les 26 sont évidemment les parfums (6,8 allergènes en moyenne), suivis des déodorants (5,4 allergènes en moyenne) (191).

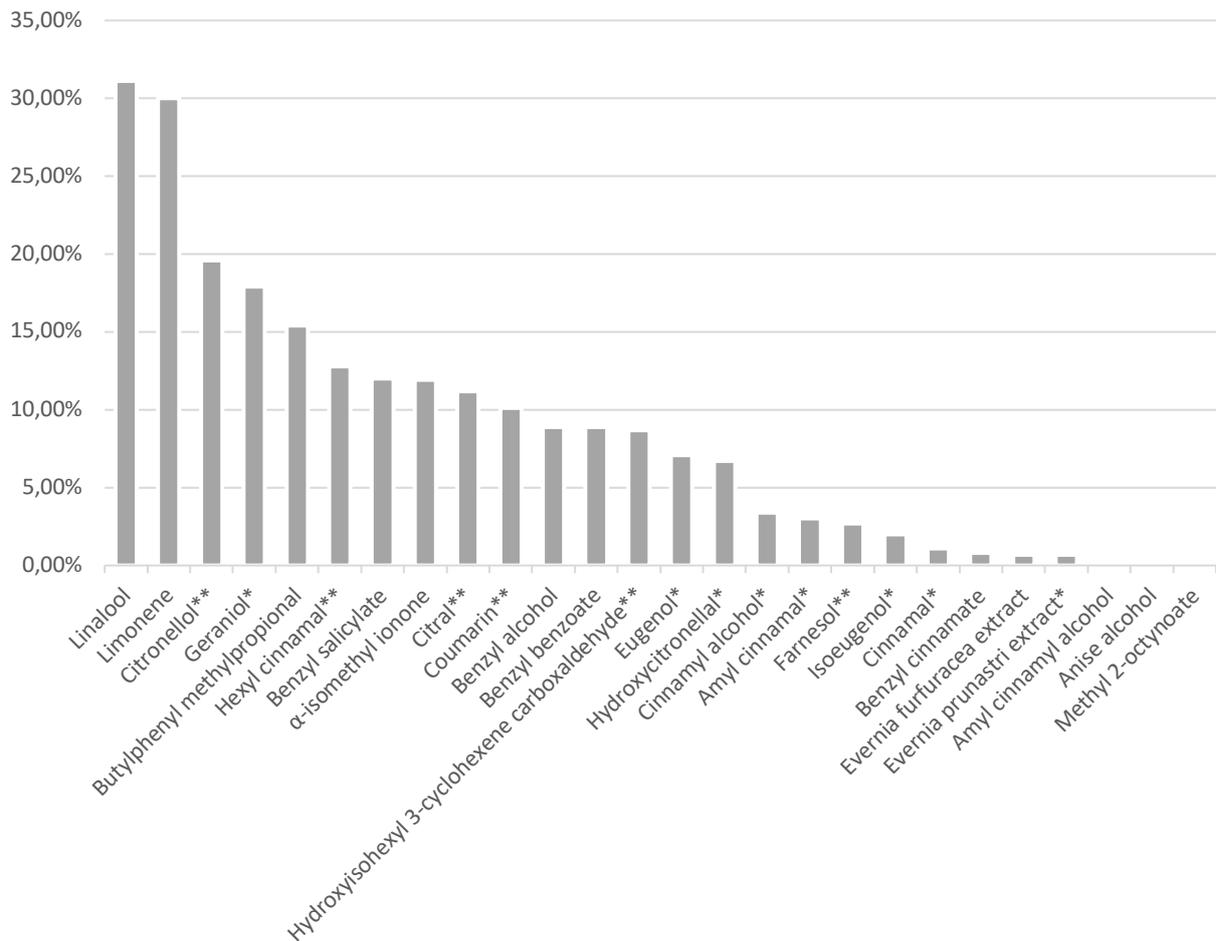


Figure 20 : Occurrence des 26 allergènes à étiquetage obligatoire dans 4991 produits cosmétiques (CVUA Karlsruhe, Allemagne, 2006-2009) \* désigne les composés présents dans le FM I et \*\* désigne les composés présents dans le FM II (190)

### II.3.2. Risques

Les réactions indésirables les plus fréquentes liées aux parfums sont les dermatites de contact allergiques. Les parfums peuvent également être responsables de réactions d'irritation ou de photosensibilisations.

#### II.3.2.a. Allergies

Les parfums constituent la seconde cause la plus fréquente d'allergies de contact après les métaux (nickel), et la première cause d'allergies de contact aux cosmétiques (ils représentent 30-45% des allergies de contact aux cosmétiques) (193).

La prévalence de l'allergie de contact aux parfums dans la population générale est estimée entre 1% à 4,1% (186,194,195).

La prévalence de l'allergie de contact aux parfums augmente chez les individus atteints de dermatite de contact (6% - 14%) (196,197).

- Diagnostic : Batterie standard européenne (BSE)

Le diagnostic des allergies de contact causées par les parfums se fait par l'utilisation de batteries standards de tests. En Europe, nous disposons de la batterie standard européenne.

Cette batterie comporte plusieurs marqueurs d'allergies aux parfums :

- Le *Fragrance Mix I* (FM I), mis en place dans les années 1970, est un mélange de 8 allergènes les plus souvent incriminés dans les allergies de contact aux parfums : alcool cinnamique, aldéhyde cinnamique, alcool  $\alpha$ -cinnamique, hydroxycitronellal, eugénol, isoeugénol, géraniol, evernia prunestri (mousse de chêne).
- Le baume du Pérou (BP) ou *Myroxylon pereirae* est une résine très sensibilisante extraite de l'arbre *Myroxylon pereirae*. Interdite d'utilisation comme ingrédient de parfum depuis 1974, le BP peut toujours se retrouver à une concentration restreinte sous forme d'extrait dans des produits commerciaux. Il se compose de 250 substances chimiques différentes.
- Le *Fragrance Mix II* (FM II) a été inclus dans la batterie standard en 2008, étant donné le manque de sensibilité du FM I et du BP. Il contient les allergènes suivants : lylal, citral, farnesol, coumarin, citronellol, aldéhyde  $\alpha$ -hexyl cinnamique.
- Le Lylal ou HICC (hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde) a été inclus dans la batterie standard européenne en même temps que le FM II du fait de sa grande utilisation en cosmétique et de son fort pouvoir sensibilisant. Il est également présent dans le mélange FM II.

Les deux marqueurs existants au départ (FM I et BP) détectent 70 à 90% des individus allergiques aux parfums (189,195,198). Selon d'autres études, le FM I peut à lui seul détecter entre 70 et 80% des allergies de contact aux parfums (188,199). Le FM II complète l'information donnée par le FM I, et permet l'identification de près de 33% des individus allergiques aux parfums qui seraient passés inaperçus avec l'utilisation du FM I seul (199,200).

Ainsi, la réalisation de patch-tests avec ces 4 marqueurs permet d'estimer la prévalence de l'allergie de contact aux parfums.

En Espagne, le réseau espagnol de vigilance aux allergies de contact (REVAC) a recueilli les données des patch-tests effectués en 2008 sur 1 161 patients : 9,08% étaient sensibilisés aux parfums (FM I 4,64%, BP 4,44%) (201).

Une étude espagnole rétrospective sur 4 ans a étudié les données de 1 253 patients testés avec une batterie de tests contenant les 4 marqueurs (FM I, FM II, BP et HICC) : 9,3% de la population était positive à au moins un des marqueurs (195).

Enfin, l'IVDK a rassemblé les données de 40 790 patients répartis sur plusieurs centres européens de 2005 à 2008 et a obtenu 15,1% de patients allergiques aux parfums (6,6% positifs au FM I, 4,6% positifs au FM II, 6,8% positifs au BP) (202).

- Diagnostic : BSE et batterie spécifique « parfum »

Les marqueurs de l'allergie aux parfums dans la batterie standard européenne ne contiennent que 14 substances allergisantes parmi les 26 à étiqueter obligatoirement. Afin d'affiner le diagnostic de l'allergie de contact aux parfums, il existe parallèlement à cette batterie standard, une batterie spécifique « parfum » regroupant les 26 substances parfumantes (203).

Une étude réalisée sur 1 508 individus au Danemark entre 2008 et 2010 a démontré la pertinence de la réalisation simultanée des deux batteries de tests : la batterie standard européenne associée à la batterie des 26 allergènes.

Une sensibilisation à au moins un des 26 allergènes était identifiée chez 7,6% des sujets (7,6% des patch-tests étaient positifs à un des 26 allergènes). Une précédente enquête avait rapporté un taux d'allergie de contact plus élevé (10,3%) lors de la réalisation du même test (196).

Lorsqu'en plus de ces tests aux 26 allergènes, on inclut les marqueurs FM I, FM II et BP, 13% d'allergies de contact aux parfums sont diagnostiquées (204).

Ung C.Y. *et al.* (205) ont étudié les patch-tests réalisés chez des patients avec de l'eczéma durant la période 2015-2016 en utilisant la batterie standard européenne classique, combinée à la batterie spécifique « parfum ». Sur 2 084 patch-tests, 17,2% étaient positifs soit à un marqueur d'allergie aux parfums de la BSE, soit à un des allergènes de la série parfums. 8,2% des individus ont réagi à au moins un des marqueurs de la BSE, tandis que 15,3% ont réagi à au moins un des 26 allergènes. Les 4 marqueurs de la BSE ont permis de détecter seulement 40,8% des individus positifs à au moins un des 26 allergènes.

Cette étude démontre que la réalisation de la BSE seule n'est pas suffisante pour diagnostiquer les allergies de contact aux parfums et qu'elle doit absolument être complétée par un test avec les 26 allergènes étiquetables.

- Molécules sensibilisantes

Le tableau XI compare les allergènes les plus fréquemment en cause dans les allergies de contact aux 26 allergènes étiquetables, d'après 3 études différentes. Selon ces études et les différents articles étudiés, les allergènes responsables de la majorité des allergies de contact sont *Evernia furfuracea*, *Evernia prunastri*, et HICC.

*Tableau XI : Comparaison des allergènes les plus fréquemment en cause dans les allergies de contact aux 26 allergènes étiquetables*

<b>Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation (200)</b>	<b>Clinical relevance of positive patch test reactions to the 26 EU-labelled fragrances (196)</b>	<b>Patch testing with the European baseline series fragrance markers: a 2016 update (205)</b>
4 238 patients Janv 2003 – Décembre 2004	320 patients Avril 2005 – Juin 2007	359 patients 2015-2016
<i>Evernia furfuracea</i> 2,4%	HICC 3,1%	Oxidized linalool 7,4%
HICC 2,3%	<i>Evernia furfuracea</i> 2,5%	Oxidized limonene 4,3%
<i>Evernia prunastri</i> 2%	Cinnamyl alcohol 2,5%	<i>Evernia furfuracea</i> 2,1%
Hydroxycitronellal 1,3%	Hydroxycitronellal 2,2%	<i>Evernia prunastri</i> 1,7%
Isoeugenol 1,1%	<i>Evernia prunastri</i> 1,9%	Cinnamyl alcohol 1,6%
Cinnamic aldehyde 1%	Cinnamal 1,6%	Isoeugenol 1,5%
Farnesol 0,9%	Eugenol 1,3%	HICC 1,4%
Cinnamic alcohol 0,6%	Isoeugenol 1,3%	Cinnamal 1,2%
Citral 0,6%		Citral 1,1%
		Hydroxycitronellal 1,1%

Comme l'indique la figure 22, les réactions allergiques à certaines des 26 substances sont très rares : limonène non oxydé, géraniol, alpha-isométhyl ionone, benzyl benzoate, ... (196,204) Le limonène et le linalool sont des substances visiblement peu allergisantes. Cependant, lorsqu'elles sont oxydées, leur potentiel sensibilisant augmente de 5 à 10 fois, ce qui classe ces substances parmi les plus allergisantes à côté d'*Evernia furfuracea*, d'*Evernia prunastri* et du HICC. Il est donc pertinent d'inclure les versions oxydées du limonène et du linalool dans les batteries de tests.

Le limonène et le linalool sont en fait des pré-haptènes qui nécessitent d'être oxydés au contact de l'air pour s'activer et devenir allergisants (190,205). De la même façon, le géraniol est métabolisé en géraniol et néral. Le citral étant un mélange de ces deux substances, la présence combinée dans une formule de géraniol et de citral conduira à une augmentation de la concentration de ces deux substances sensibilisantes (géraniol et néral), et donc à une augmentation du risque de sensibilisation (190).

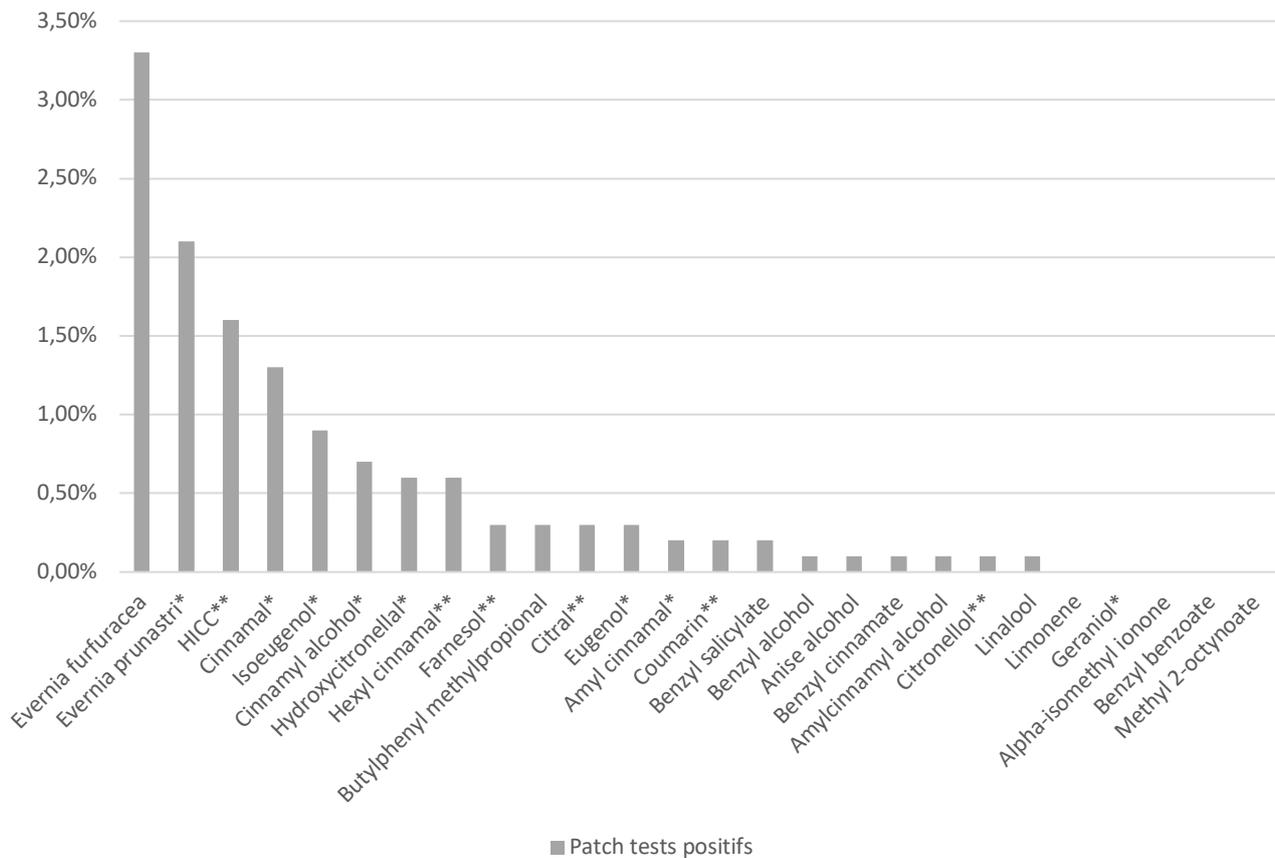


Figure 21 : Taux de patch tests positifs aux 26 allergènes à étiquetage obligatoire (204)

- Produits allergisants

Les déodorants sont les produits les plus fréquemment associés aux allergies de contact aux parfums, avant les parfums et les eaux de toilette. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela : les zones humides et occlusives que sont les aisselles, avec la présence de follicules pileux, les irritations provoquées par le rasage ou l'épilation, favorisent la pénétration de substances. Par rapport à d'autres parties du corps, la concentration en allergènes capable d'induire une réaction allergique est beaucoup plus faible du fait de la faible évaporation possible. Les substances allergisantes y seront donc maintenues à une certaine concentration pendant une longue période. Les déodorants peuvent également contenir des substances irritantes qui rendent la peau plus sensible (206).

De plus, une étude réalisée sur 73 déodorants en vente dans 5 pays différents a démontré que les substances parfumantes présentes dans ces produits se trouvaient en concentrations beaucoup plus élevées que dans les autres produits d'hygiène (207).

Enfin, d'après Edman, il existe une corrélation significative entre eczéma axillaire et allergie aux parfums (208).

Les huiles essentielles sont également à citer, car même si elles sont considérées sûres et non toxiques lorsqu'elles sont utilisées à de faibles concentrations, elles peuvent posséder un fort potentiel allergisant.

Parmi les 26 allergènes étiquetables, 16 peuvent être retrouvés naturellement dans des huiles essentielles.

La composition de chaque huile essentielle diffère. A titre d'exemple, l'huile essentielle de lavande peut contenir jusqu'à 45% de linalool, l'huile essentielle de clou de girofle contient entre 70-85% d'eugénol... Certaines huiles essentielles sont particulièrement susceptibles de provoquer des allergies de contact, telles que les huiles essentielles de citronnelle, de bois de santal, de clou de girofle, d'absolue de jasmin... (209)

Jusqu'en 2015, il a été estimé que 79 huiles essentielles différentes ont été responsables de dermatites de contact allergiques. Malgré le faible taux de réactions allergiques aux huiles essentielles par rapport à leur grande utilisation, ces produits doivent être utilisés avec parcimonie, car même s'ils sont d'origine naturelle, ils constituent de véritables cocktails d'allergènes (198).

#### II.3.2.b. Irritations

Les substances parfumantes peuvent également être associées à des réactions d'irritation. Ces réactions surviennent surtout en cas d'exposition à de fortes concentrations de parfum. Les déodorants, pour toutes les raisons vues précédemment, sont particulièrement susceptibles de déclencher des irritations.

Certaines huiles essentielles sont également particulièrement connues pour leur potentiel dermocaustique, telles que les huiles essentielles de cannelle de Ceylan, de basilic exotique, de menthe, de giroflier, de thym, d'ylang-ylang... (53)

#### II.3.2.c. Phototoxicité

Des dermatites phototoxiques et photoallergiques peuvent apparaître suite à l'application d'un produit parfumé suivie d'une exposition au soleil.

Parmi les substances parfumantes photoallergisantes, on retrouve la 6-méthyl coumarine et la mousse de chêne (Evernia). La molécule la plus importante était le musc ambrette, musc nitré autrefois très utilisé mais désormais interdit en cosmétique du fait de son très fort pouvoir photosensibilisant.

Certaines huiles essentielles sont également photosensibilisantes, telles que les essences d'agrumes (zestes de citron, orange amère, bergamote, ...) (210,211).

Les substances parfumantes photoirritantes existent également. Sont particulièrement en cause les substances suivantes : l'acide anisique ou cinnamique, les essences de lavande, de cannelle, l'huile essentielle de santal... (187)

### II.3.3. Actualités sur les parfums

#### II.3.3.a. HICC ou Lyréal

L'hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, également appelé Lyréal, est un parfum particulièrement allergisant ayant provoqué un grand nombre d'allergies de contact au cours des dernières années. Celui-ci fait actuellement partie des 26 allergènes à étiquetage obligatoire. Un avis SCCS de juin 2012 avait déconseillé son utilisation dans les cosmétiques. Cinq années plus tard, en août 2017, le Règlement 2017/1410 prévoit l'interdiction de cette substance dans les produits cosmétiques à partir du 23 août 2019 pour tout nouveau produit mis sur le marché. Les produits non conformes seront retirés du marché à partir du 23 août 2021 (212).

#### II.3.3.b. BMHCA ou Liliál

Le butylphényl méthylpropional, également appelé Liliál, est un ingrédient de parfum présent dans de nombreux produits cosmétiques. Il fait partie des 26 allergènes à étiquetage obligatoire.

En 2013, une proposition de classification harmonisée de la substance en tant que reprotoxique de catégorie 2 a été faite dans le cadre du Règlement CLP. Suite à cette proposition, un dossier d'évaluation de la sécurité du BMHCA a été soumis à la Commission européenne par l'IFRA.

Le SCCS concluait en 2015 que le BMHCA n'était pas sûr pour une utilisation comme ingrédient parfumé dans les produits rincés et non rincés aux limites de concentration établies par l'IFRA. D'après le SCCS, aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur la mutagénicité du BHMCA. De plus, celui-ci pose un réel risque de sensibilisation cutanée.

En mars 2017, l'IFRA a soumis un nouveau dossier à la Commission européenne dans le but de défendre le para-isomère, le p-BHMCA (p-Lysmeral). Les critiques soulevées par le SCCS visaient en effet davantage le meta-Lysmeral.

### II.3.4. Conclusion sur les parfums

Les parfums, souvent constitués de substances allergisantes, sont présents dans de nombreux produits cosmétiques. Parmi tous les allergènes identifiés, 26 molécules ont été définies comme étant les plus allergisantes et leur étiquetage est obligatoire sur les produits finis lorsque leur concentration dépasse un certain seuil.

Les parfums sont surtout à l'origine de réactions allergiques, ou occasionnellement, de réactions d'irritation ou de photosensibilisations. Le HICC, l'évernia furfuracea et l'évernia

prunastri sont les allergènes les plus fréquents à ce jour, ce qui leur a valu récemment leur interdiction en cosmétique.

Même s'il s'agit de composés naturels qu'on pourrait par définition s'imaginer dénués de risques, les huiles essentielles contiennent elles aussi de nombreux allergènes et de ce fait, peuvent donner lieu à des effets indésirables.

## II.4. Autres ingrédients

### II.4.1. Aluminium et sels d'aluminium

#### II.4.1.a. Généralités

L'aluminium et les sels d'aluminium (aluminium chloride (n° CAS 7446-70-0), aluminium chlorohydrate (n° CAS 12042-91-0)) sont largement utilisés dans les déodorants/antiperspirants depuis des dizaines d'années.

Les déodorants luttent contre les odeurs et sont surtout à base de bactéricides, tandis que les antiperspirants ciblent directement le flux de transpiration. Ces derniers sont surtout formulés à base de sels d'aluminium, qui en obstruant les glandes sudorales, sont suspectés de pénétrer à travers la peau (89,213).

#### II.4.1.b. Risques

- Cancérogénicité

Les déodorants/antiperspirants ont été au cœur d'une polémique il y a quelques années, qui les accusait de favoriser le développement de cancers du sein.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes. Il est provoqué par une combinaison de facteurs génétiques, hormonaux, liés au style de vie et à l'environnement. A ce jour, les causes de 50% des cancers du sein restent inexplicables (91,214).

L'augmentation de l'incidence des cancers du sein localisés dans le quadrant supéro-externe (QSE), zone proche de la surface habituelle d'application des déodorants et/ou antiperspirants, a été constatée depuis plusieurs années.

En parallèle, l'augmentation de l'incidence des cancers du sein aux USA sur la période 1940-2000 s'accompagnait d'une augmentation de l'utilisation des déodorants/antiperspirants, comme l'illustre la figure 23.

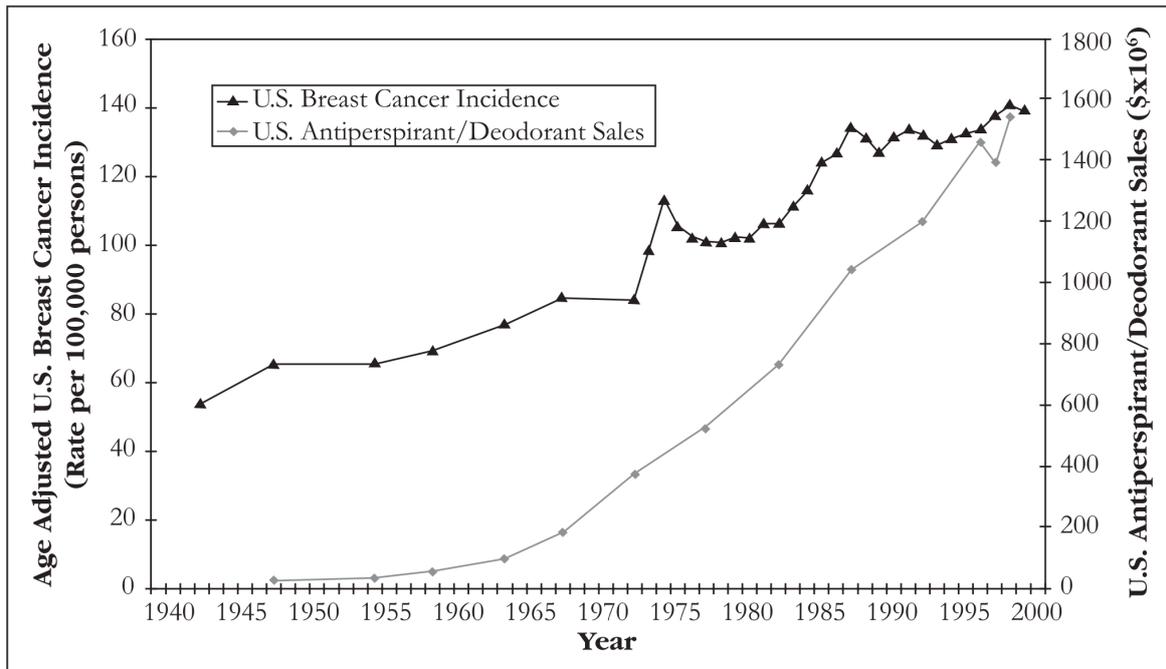


Figure 22 : Évolution de l'incidence des cancers du sein comparée à la vente de déodorants/antiperspirants aux USA (91)

Ces constats ont conduit plusieurs équipes scientifiques à émettre l'hypothèse d'un lien possible entre l'utilisation de ces produits et le risque de cancer du sein (89,91).

L'observation de l'augmentation des cancers du sein situés dans le QSE est toutefois contestable. Bright *et al.* (215) ont analysé deux bases de données entre 1975 et 2013. Les bases de données américaine et anglaise recensaient respectivement 630 007 femmes et 1 121 134 femmes ayant eu un cancer du sein. Une augmentation des cancers du sein dans le QSE est observée dans le registre anglais, tandis qu'elle n'est pas significative dans le registre américain. Il est à noter que le registre anglais comportait un nombre important de biais (la localisation anatomique des cancers du sein n'était pas précisée dans 56% des cancers du sein, contre 18% seulement dans le registre américain). Par ailleurs, les deux registres mettent également en évidence une augmentation significative de la proportion de cancers du sein situés dans les quadrants internes, ce qui ne va pas dans le sens de l'hypothèse émise précédemment... (216)

De plus, les analyses de 746 prélèvements de tissus mammaires par Lee *et al.* (217) ont reporté des proportions comparables de biopsies normales, bénignes et malignes dans chacun des quadrants. Ces résultats suggèrent que la forte proportion de cancers du sein localisés dans le quadrant supéro-externe pourrait simplement correspondre à une quantité de tissus beaucoup plus importante dans ce quadrant, par rapport aux autres quadrants.

Plusieurs études ont été réalisées pour étudier le lien entre l'utilisation de déodorants/antiperspirants contenant de l'aluminium et le risque de cancer du sein.

D'après l'analyse critique de la littérature effectuée par Namer *et al.* (89), l'étude la plus pertinente est l'étude cas-contrôle réalisée par l'équipe de Mirick (90). 813 patients ayant eu un cancer du sein sont inclus dans l'étude, et 793 témoins. Aucune des habitudes étudiées dans cette étude n'a eu d'influence sur le risque de cancer du sein (usage régulier d'antitranspirants ou de déodorants, utilisation de ces produits associés au rasage des aisselles, application de ces produits dans l'heure suivant le rasage...).

Mc Grath *et al.* (91) réalisent une étude rétrospective sur 437 femmes ayant eu un cancer du sein dans la période 1993-2001. Cette étude ne comporte pas de groupe témoin, ce qui peut lui être reproché. Ces femmes remplissent un questionnaire complet dans lequel elles renseignent leurs pratiques (utilisation de déodorants ou d'antiperspirants, rasage des aisselles...). D'après les résultats, une utilisation de ce type de produit à un jeune âge était associée à un diagnostic plus précoce de cancer du sein.

Enfin, une étude plus récente a évalué l'utilisation de déodorants/antiperspirants chez 209 femmes ayant eu un cancer du sein et chez 209 femmes témoins. Les concentrations en aluminium contenu dans les tissus mammaires étaient mesurées chez 100 cas et chez 52 témoins. L'aluminium était présent dans les tissus mammaires des deux groupes, et était associé à l'utilisation de déodorants/antiperspirants. Une concentration moyenne d'aluminium plus importante était retrouvée dans les tissus de femmes ayant eu un cancer du sein. L'étude conclut que l'utilisation fréquente de déodorants/antiperspirants peut conduire à l'accumulation d'aluminium dans les tissus mammaires. Plus d'une utilisation par jour, lorsqu'on a moins de 30 ans, pourrait augmenter le risque de cancer du sein (214).

Il est à noter toutefois que le sous-groupe ayant montré une association significative entre l'utilisation de ces produits et le risque de cancer est relativement peu important et l'existence de biais ne peut donc être exclue. De plus, il serait pertinent d'évaluer la façon dont l'aluminium pénètre et se distribue dans la glande mammaire après application de déodorant (213).

L'aluminium ne semble pas être l'élément déclencheur du cancer du sein. Il est probable qu'il soit stocké dans les tissus tumoraux tout comme d'autres minéraux. Ainsi, des biopsies de tumeurs mammaires ont montré des taux élevés de cadmium, nickel, brome, calcium, chlore, cobalt, fer, potassium, manganèse, sodium, zinc... (218,219)

Quelques études ont montré le passage transcutané de sels d'aluminium dans le sang après l'utilisation de déodorant chez des rongeurs. Cependant, aucune étude épidémiologique n'a établi de lien entre l'utilisation de produits contenant des sels d'aluminium et le risque de

cancer du sein chez l'homme, dont l'incidence est d'ailleurs en régulière diminution en France depuis 2005 (216).

#### II.4.1.c. Actualités sur l'aluminium

En 2014, le manque de données adéquates sur la pénétration cutanée de l'aluminium suite à l'application de produits cosmétiques, empêchait le SCCS d'effectuer son évaluation des risques. L'exposition interne à l'aluminium après application cutanée doit absolument être déterminée chez l'homme sous les conditions réelles d'utilisation.

En octobre 2016, Cosmetics Europe soumettait un nouveau dossier de sécurité à la Commission européenne en répondant à la demande du SCCS avec la réalisation d'une étude clinique sur la biodisponibilité de l'aluminium après application cutanée d'un produit antiperspirant, chez des volontaires humains. En décembre 2017, Cosmetics Europe travaillait sur un protocole pour quantifier la pénétration dermique de l'aluminium, et obtenir de nouvelles données sur son devenir une fois que celui-ci est appliqué sur la peau. L'obtention de ces informations devrait prendre un certain temps et permettre une opinion du SCCS d'ici début 2019 (220).

## **PARTIE 3 : ALTERNATIVES POSSIBLES**

### **I. Conservation**

#### I.1. Alternatives liées à la formulation

##### I.1.1. Réduction de l'activité de l'eau

L'activité de l'eau désigne la quantité d'eau libre contenue dans un produit, qui est disponible pour le développement microbien. Les micro-organismes ont cependant des tolérances différentes à une activité de l'eau faible. Les bactéries requièrent généralement plus d'eau que les levures, qui requièrent elles-mêmes plus d'eau que les moisissures. Au sein des bactéries, les bactéries à Gram négatif montrent une plus grande sensibilité aux activités de l'eau faible, par rapport aux bactéries à Gram positif.

L'ajout de substances qui vont se lier à l'eau disponible, telles que des sels, des polyols, des acides aminés, permet de réduire l'activité de l'eau, donc le risque de contamination microbienne, et également d'utiliser moins de conservateurs. Le sorbitol et le glycérol sont fréquemment utilisés pour ces propriétés (221).

##### I.1.2. Contrôle du pH

Le pH est un facteur essentiel pour la viabilité des micro-organismes. Ainsi, le développement microbien diminue généralement lorsqu'on le pH s'éloigne de la neutralité.

Même si de nombreuses levures et moisissures sont capables de tolérer des pH acides, beaucoup de micro-organismes seront fragilisés par des pH inférieurs à 4 ou supérieurs à 10.

Les pH sont facilement très acides ou très basiques pour certains produits tels que des crèmes aux acides alpha-hydroxylés, des crèmes dépilatoires ou des teintures capillaires. Cependant, l'ajustement du pH est très difficile pour tous les autres produits non rincés en général, et une acidité ou une alcalinité trop élevées peuvent causer d'importantes irritations cutanées (221).

##### I.1.3. Utilisation d'ingrédients multifonctionnels

###### I.1.3.a. Glycols

Les glycols peuvent influencer l'activité de l'eau et donc la conservation. Par exemple, le caprylyl glycol à 0,3% peut booster l'activité des parabènes et du phénoxyéthanol dans des émulsions et conduire à une amélioration considérable de l'activité antimicrobienne des

conservateurs. Cette association permet donc de réduire la concentration en conservateurs tout en maintenant une efficacité optimale (222).

Il a également été suggéré que le caprylyl glycol à 0,5-1% pouvait être suffisant pour conserver de nombreux types de produits cosmétiques (221).

#### I.1.3.b. Ethylhexylglycérine

L'ethylhexylglycérine, habituellement utilisée comme agent humectant, solubilisant de parfums, émoullient, ne possède pas d'activité antimicrobienne directe. Cependant, en réduisant la tension de surface des membranes cellulaires des micro-organismes, la substance améliore le contact des substances antimicrobiennes avec ces membranes et renforce ainsi l'efficacité des conservateurs. En l'occurrence, l'ethylhexylglycérine est particulièrement efficace avec le 1,2-pentanediol ou avec le phénoxyéthanol (223).

Ainsi, des substances n'étant pas listées comme des conservateurs officiels peuvent s'associer et constituer des systèmes de conservation très performants, tels que :

- Glyceryl caprylate et glyceryl caprate
- Ethylhexylglycérine et 1,2-pentanediol
- Ethylhexylglycérine et caprylyl glycol

#### I.1.3.c. Esters d'acides gras et autres

Certains esters d'acides gras tels que le glyceryl caprylate, ou le glyceryl caprate, possèdent une activité contre différents bactéries et champignons *in vitro*.

L'alcool phénéthylrique a des propriétés bactériostatiques. La combinaison d'alcool phénéthylrique avec du caprylyl glycol, ou de ces deux substances avec du glyceryl caprylate, augmente de façon importante l'activité antimicrobienne et peut constituer une alternative aux conservateurs synthétiques utilisés traditionnellement.

#### I.1.3.d. Nanoparticules

Les nanoparticules possèdent également une activité antimicrobienne. Celle-ci est liée à leur taille, mais également à leur forme. En effet, leur structure angulaire affecte les membranes cellulaires des micro-organismes et les fragilise (224).

#### I.1.3.e. Parfums

Il existe des parfums ayant des activités antimicrobiennes, tels que l'acide p-anisique et l'acide lévulinique (221).

#### I.1.3.f. Agents chélatants

Des agents chélatants sont utilisés dans les cosmétiques pour réagir avec les ions métalliques susceptibles d'affecter la stabilité ou l'aspect des produits cosmétiques (115). L'EDTA est la substance la plus couramment utilisée. Parmi les agents chélatants pouvant être utilisés en cosmétique, on retrouve également l'acide oxalique, l'acide citrique, l'acide phytique, ...

Ces substances augmentent la perméabilité de la membrane cellulaire des micro-organismes et les rendent ainsi plus sensibles aux agents antimicrobiens. Leur efficacité est d'autant plus importante pour le contrôle des bactéries à Gram négatif, qui sont particulièrement résistantes aux antimicrobiens. L'ajout de ces agents chélatants permet d'augmenter l'efficacité des agents conservateurs et donc de diminuer leur concentration dans les produits.

Ainsi, l'EDTA potentialise les effets de nombreux conservateurs, tels que les ammoniums quaternaires, les parabènes, ... (223)

#### I.1.4. Associations de conservateurs

Les combinaisons de conservateurs ont plusieurs avantages. Premièrement, elles peuvent avoir un effet additif ou synergique contre les micro-organismes, et permettent donc d'utiliser les conservateurs à plus faible concentration que s'ils étaient employés seuls. Cette diminution de la concentration requise pour une conservation suffisante, peut également réduire les cas de dermatites de contact allergiques dont le développement est dose-dépendant.

Lorsque la MCIT/MIT, la MIT, ou la diazolidinylurée sont combinés avec le phénoxyéthanol, leur concentration peut ainsi être diminuée de 8 à 16 fois comparée à leur concentration si ces substances étaient utilisées seules.

Les associations de plusieurs conservateurs permettent également d'élargir le spectre d'activité antimicrobienne (108,223).

#### I.2. Alternatives chimiques d'origine naturelle

A ce jour, il est impossible de remplacer complètement les conservateurs issus de la pétrochimie par des conservateurs naturels. Il existe cependant des conservateurs synthétiques dits « nature-identique » car ils se retrouvent dans la nature, et qui sont notamment autorisés dans les produits bio et naturels selon la plupart des référentiels. Leur faible biodisponibilité empêche leur extraction en quantité suffisante, et rend la synthèse de ces composés obligatoire.

Il s'agit des conservateurs suivants (225) :

- Acide benzoïque et ses sels (sodium benzoate) : retrouvé dans le benjoin
- Alcool benzylique : huile essentielle de jasmin, d'ylang-ylang, de cannelle
- Acide salicylique et ses sels : reine des près
- Acide sorbique et ses sels (potassium sorbate) : graines de sorbier
- Acide déhydroacétique et ses sels

### I.3. Alternatives naturelles

Certaines substances naturelles peuvent avoir des propriétés antibactériennes et antifongiques, et être ainsi utilisées dans des produits cosmétiques pour renforcer le système conservateur. Cependant, à ce jour, aucune substance naturelle n'est incluse dans l'annexe V du Règlement cosmétique européen qui répertorie les substances autorisées en cosmétique en tant que conservateurs. Leur activité antimicrobienne n'est donc pas leur propriété principale.

#### I.3.1. Éthanol bio

L'éthanol bio est un alcool non dénaturé, issu de la fermentation du blé. Il ne peut pas être introduit en grandes quantités au risque d'être particulièrement desséchant et irritant. Associé à d'autres ingrédients naturels tels que les huiles essentielles, l'éthanol bio est un très bon bactéricide (225).

#### I.3.2. Huiles essentielles

Les huiles essentielles sont composées de nombreuses molécules (10 à 250 selon les plantes), qui en font d'elles des composés complexes aux multiples propriétés.

Elles sont habituellement utilisées comme substances odorantes et comme actifs. Compte tenu des propriétés antibactériennes et antifongiques que possèdent certaines huiles essentielles, elles peuvent également participer à améliorer la conservation des produits dans lesquels elles sont utilisées (226).

### I.4. Alternatives techniques

#### I.4.1. Flacon « airless »

Les flacons « airless » sont de plus en plus populaires pour protéger le produit cosmétique de l'environnement extérieur. Ils sont étanches et empêchent toute entrée d'air/de micro-organismes dans le produit lors de l'utilisation. Par contre, un certain volume d'air se trouve

au niveau de la tête de l'applicateur et n'exclut donc pas le risque de contamination microbienne. Pour cette raison, les flacons « airless » permettent d'assurer une meilleure conservation du produit mais ne sont pas adaptés aux produits stériles, et aux produits sans conservateurs.

#### I.4.2. Système « D.E.F.I »

La technologie « D.E.F.I » (Dispositif Exclusif Formule Intacte) a été développée et brevetée par les Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique. Ce système permet de maintenir parfaitement intactes des formules stériles dans des tubes de grande contenance, sans risques de contamination bactérienne tout au long de l'utilisation des produits.

Les produits peuvent ainsi réellement être affranchis de conservateurs et d'ingrédients naturels antimicrobiens (alcool, huiles essentielles, ...), pour ne contenir que les ingrédients essentiels pour la peau et directement en lien avec l'efficacité recherchée (227).

#### I.4.3. Stérilisation UHT

La stérilisation UHT (Ultra Haute Température) permet de diminuer ou de supprimer complètement le système conservateur des produits cosmétiques.

Elle consiste à chauffer le produit cosmétique en vrac à très haute température (jusqu'à 155°C) puis à le refroidir immédiatement, en quelques dixièmes de seconde. La durée de traitement doit être la plus brève possible afin de ne pas altérer le produit cosmétique (propriétés physico-chimiques et organoleptiques, stabilité, ...). Le produit stérile est ensuite récupéré dans une salle stérile, et conditionné en produits finis dans un packaging adapté.

Toutefois, cette méthode de stérilisation thermique étant très onéreuse, elle est encore peu développée à ce jour (228,229).

## II. Filtres UV inorganiques

Les filtres inorganiques sous forme non nano sont la seule alternative à ce jour aux filtres UV synthétiques qui sont très controversés. Jusqu'à présent, cette catégorie ne comprend que le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc.

Comme vu précédemment, les filtres inorganiques sous forme non nano réfléchissent la lumière et ne l'absorbent pas, contrairement aux filtres synthétiques, ce qui les rend complètement inertes. Ils ne sont donc ni sensibilisants, ni suspectés de risques de perturbation endocrinienne et leur utilisation semble particulièrement sûre. Ce sont les seuls filtres UV autorisés dans les produits cosmétiques bio.

Ces filtres ont cependant l'inconvénient de blanchir et d'opacifier les produits solaires, rendant leur utilisation peu pratique et peu agréable comparée aux autres filtres UV.

### **III. Produits naturels et biologiques**

Face aux nombreuses polémiques accusant les ingrédients synthétiques (les conservateurs et les filtres UV tout particulièrement) utilisés dans les produits cosmétiques, le marché du naturel et du biologique connaît actuellement un engouement de plus en plus important de la part des consommateurs.

Quels sont ces produits dits naturels et biologiques, à quelles règles répondent-ils et comment se différencient-ils des produits cosmétiques conventionnels ?

#### **III.1. Généralités**

D'un point de vue réglementaire, il n'existe pas de définition d'un cosmétique « naturel » ou d'un cosmétique « bio ». Les produits naturels et bio revendiquent tous deux les bienfaits de la nature et affichent une grande proportion d'ingrédients d'origine naturelle dans leur composition.

La cosmétique naturelle est la base de la cosmétique bio. En effet, tout cosmétique bio est naturel, tandis que tout cosmétique naturel n'est pas forcément bio.

L'autorité de régulation professionnelle et de la publicité (ARPP) a publié des recommandations sur les allégations d'un point de vue général, telles que les allégations « sans », « hypoallergénique », « hydratation ». Dans ce cadre, elle a également défini des limites aux allégations « cosmétique naturel » et « cosmétique biologique ».

D'après l'ARPP, un produit fini ne peut être qualifié de « naturel » que s'il contient un minimum de 95% d'ingrédients définis comme « naturels » ou « d'origine naturelle », selon les règles en usage (réglementation nationale ou communautaire, cahier des charges ou référentiels publiés).

Un produit ne peut être qualifié de « biologique » que s'il contient 100% d'ingrédients certifiés bio, s'il a été certifié bio par un organisme certificateur, ou alors, s'il peut justifier avoir été élaboré selon un cahier des charges défini ayant un niveau d'exigence équivalent aux exigences des organismes certificateurs (230).

Des certifications ont fini par apparaître à la fin des années 1990 pour encadrer la cosmétique naturelle et bio. Ces certifications constituent un gage de qualité pour le consommateur.

### III.2. Certifications et labels bio

Dans les années 1990, de nombreux labels bio se créent en Europe : Ecocert et Cosmébio (France), BDIH (Allemagne), Soil association (Grande-Bretagne), ICEA (Italie).

Au début des années 2000, les organismes certificateurs européens, qui reconnaissent les inconvénients de la présence de ces nombreux labels sur le marché tant pour l'industrie que pour le consommateur, décident d'élaborer un référentiel européen unique pour les cosmétiques naturels et biologiques : COSMOS.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2017, tout nouveau produit cosmétique bio qui aurait auparavant été certifié selon le référentiel d'un des membres fondateurs, est désormais certifié selon le référentiel européen COSMOS. Des fabricants de cosmétiques naturels réputés se sont retirés des débats autour de la création de COSMOS et ont fondé le label NATRUE.

Les labels bio respectent des cahiers des charges qui ont de nombreux points communs. Tout d'abord, à quelques exceptions près, ils n'autorisent que les matières premières provenant de la nature et des procédés de fabrication respectueux de l'environnement. Les différences entre les labels se situent surtout au niveau du taux minimum de substances naturelles dans le produit fini, et du taux minimum de matière première issue de l'agriculture biologique. (231)

- Le label COSMOS

Le label COSMOS propose deux niveaux de certifications : la certification biologique (COSMOS Organic) et la certification naturelle (COSMOS Natural) (232).

Dans le référentiel, les ingrédients cosmétiques se répartissent en cinq catégories :

- L'eau
- Les ingrédients minéraux
- Les agro-ingrédients physiquement transformés (PPAI)
- Les agro-ingrédients chimiquement transformés (CPAI)
- Les autres ingrédients

Des listes d'ingrédients et de procédés physiques/chimiques définissent ce qui est autorisé ou non.

Le label COSMOS Natural exige 95 à 100% d'ingrédients d'origine naturelle, sans minimum imposé d'ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Le label COSMOS Organic impose :

- 95 à 100% d'ingrédients d'origine naturelle
- 95% minimum d'ingrédients végétaux issus de l'agriculture biologique
- 20% minimum du total des ingrédients issus de l'agriculture biologique (sauf exceptions pour les lotions, les produits rincés ou avec plus de 80% de minéraux, pour lesquels la teneur minimum doit être de 10%)

### III.3. Ingrédients autorisés/interdits

Chaque label définit dans son cahier des charges, ses spécificités en termes d'autorisations et d'interdictions concernant les ingrédients et les procédés de transformation. Généralement, on retrouve les mêmes ingrédients interdits d'un référentiel à un autre.

Dans le référentiel COSMOS, sont interdits, entre autres :

- Les nanoparticules
- Les ingrédients obtenus par des procédés non respectueux de l'environnement : éthoxylation, halogénéation... (Polyéthylène glycol (PEG), Polypropylène glycol (PPG), Iodopropynyl butylcarbamate, ...)
- Les ingrédients de synthèse : parfums synthétiques, colorants/pigments synthétiques, huiles minérales synthétiques (paraffine, diméthicone, ...), conservateurs synthétiques (parabènes, triclosan, libérateurs de formaldéhyde, phénoxyéthanol, MIT, ...), filtres UV synthétiques.
- Les organismes génétiquement modifiés (OGM) ou dérivés d'OGM.
- Les substances d'origine animale ayant entraîné la mort de l'animal ou faisant partie de l'animal.

Les alternatives naturelles et chimiques d'origine naturelle vues précédemment sont autorisées dans le référentiel COSMOS. Ainsi, l'annexe V du référentiel liste les ingrédients autorisés temporairement, jusqu'à ce qu'une alternative conforme aux principes du référentiel existe et puisse les remplacer. Actuellement, sur 58 conservateurs listés dans le Règlement cosmétique européen, seuls les cinq conservateurs suivants sont autorisés en cosmétique bio : l'acide benzoïque et ses sels, l'alcool benzylique, l'acide salicylique et ses sels, l'acide sorbique et ses sels, et l'acide déhydroacétique et ses sels.

### III.4. Avantages et inconvénients de la cosmétique naturelle bio

La composition des produits certifiés naturels et bio répond à des cahiers des charges précis. Ils contiennent presque exclusivement des substances d'origine naturelle, et quasiment

aucune substance chimique. Les substances à risque détaillées précédemment sont absentes de leur composition, ce qui les rend plus sûrs pour la santé du consommateur.

Cependant, les cosmétiques bio ont également leurs inconvénients. Les senteurs et les textures peuvent être moins agréables et ne pas attirer tous les consommateurs. Leur durée d'utilisation est moindre par rapport aux cosmétiques conventionnels du fait des systèmes de conservation qui sont moins robustes. La formulation des produits bio est plus difficile, les conservateurs dérivés d'acides organiques ayant par exemple une efficacité dépendante du pH.

L'utilisation de cosmétiques bio ne protège pas de réactions indésirables éventuelles. Ils peuvent contenir des composés particulièrement allergisants, photosensibilisants (huiles essentielles). Parmi les 26 allergènes à étiqueter obligatoirement, 16 se retrouvent naturellement dans les huiles essentielles (233). Du fait de la présence potentielle d'huiles essentielles et d'alcool, les cosmétiques naturels et bio ne conviennent pas à tout le monde et à toutes les peaux. Les personnes ayant une peau sensible ou les femmes enceintes doivent porter une attention particulière à la composition des produits naturels ou bio (234).

De plus, naturel et bio ne riment pas avec innocuité. L'acide salicylique par exemple, d'origine naturelle, fait partie des alternatives possibles aux conservateurs synthétiques particulièrement controversés mais cela ne signifie pas pour autant qu'il soit dénué de risques. Son utilisation est actuellement interdite dans les produits pour enfants de moins de 3 ans (sauf dans les shampoings) et autorisée à 0,5% en tant que conservateur (annexe V), à 3% dans les produits capillaires rincés (annexe III), et à 2% dans les autres produits à des fins autres que la conservation (annexe III). Cependant, le comité d'évaluation des risques de l'ECHA a adopté une opinion sur la classification de l'acide salicylique en mars 2016, proposant de le classer comme reprotoxique de niveau 2. Le SCCS a donc été mandaté fin 2017 pour évaluer la sécurité d'utilisation de l'acide salicylique dans les produits cosmétiques. Seule une opinion favorable permettra de continuer à utiliser l'ingrédient, conformément aux principes de l'article 15 du Règlement cosmétique européen (235).

Les substances naturelles sont des substances complexes constituées parfois de centaines d'ingrédients qui appartiennent à des classes chimiques différentes. Celles-ci ne sont pas dénuées d'effets toxiques contrairement à ce qu'on pourrait supposer en les opposant aux substances synthétiques. Ainsi, plus de 300 espèces botaniques sont connues pour contenir naturellement des phytoestrogènes (236).

Pour conclure, il est important de comprendre qu'une substance synthétique n'est pas forcément toxique, et qu'à l'inverse, une substance naturelle n'est pas forcément non toxique.

## CONCLUSION

Les substances controversées dans les produits cosmétiques sont de plus en plus nombreuses. Les médias présentent des listes de substances dites « indésirables », « toxiques », alarmant le consommateur qui veut les éviter à tout prix.

L'utilisation de ces substances est susceptible de provoquer des réactions cutanées plus ou moins immédiates (irritations, allergies, photosensibilisations) mais également des réactions à plus long terme, dont le lien avec l'emploi de cosmétiques est moins évident.

Les conservateurs et les substances parfumantes sont les principaux responsables des dermatites de contact allergiques liées aux cosmétiques. Ces risques étant passés inaperçus lors de l'évaluation de la sécurité des substances allergisantes en vue de leur mise sur le marché, on peut se poser la question de l'adéquation de leur évaluation. En effet, les propriétés sensibilisantes des conservateurs sont évaluées la plupart du temps avec des essais expérimentaux prédictifs ou des tests sur animaux (désormais interdits lorsque l'usage est uniquement cosmétique). Les données cliniques et épidémiologiques étant surtout générées une fois la substance commercialisée, les informations disponibles au moment de l'évaluation sont insuffisantes pour appréhender correctement son potentiel allergisant.

Depuis les années 1960, on constate une succession d'augmentations des allergies de contact aux conservateurs. À chaque fois qu'un nouveau conservateur est introduit sur le marché pour remplacer un conservateur allergisant, la prévalence des allergies de contact augmente systématiquement. La popularité de l'ingrédient diminue alors, les médias s'emparent du sujet et alertent les consommateurs, des produits cosmétiques affichant l'absence de l'ingrédient décrié dans leur composition apparaissent sur le marché. Puis des restrictions ou des interdictions se mettent en place, entraînant la diminution des réactions allergiques, tout comme l'intérêt des médias, des consommateurs et de l'industrie pour cette substance (237). La déficience de l'évaluation des risques d'allergies de contact associées aux conservateurs est évidente. D'après Schwensen *et al.* (118), les futures dermatites de contact allergiques pourraient potentiellement être évitées par une évaluation des risques adéquate. Ils suggèrent que la Commission européenne accorde par exemple des autorisations temporaires d'utilisation aux nouveaux conservateurs, permettant ainsi de procéder à leur ré-évaluation si besoin, de mieux maîtriser les risques, et de réagir plus rapidement.

Certaines substances cosmétiques sont suspectées d'être responsables de risques à plus long terme, et d'agir comme des substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction ou encore comme des perturbateurs endocriniens.

Plusieurs substances possèdent en effet une activité oestrogénique *in vitro* dans des essais de criblage, ou *in vivo* sur animaux. Leur potentiel oestrogénique est toutefois extrêmement faible lorsqu'on le compare à l'hormone de référence. Ainsi, les parabènes ont une activité oestrogénique jusqu'à un million de fois inférieure à celle du 17 $\beta$ -estradiol. Des doses extrêmement élevées de parabènes seraient donc requises pour provoquer le même effet que cette substance. En comparaison, des isoflavones présentes naturellement dans la nourriture possèdent une activité bien plus puissante que les substances cosmétiques incriminées. Les contraceptifs oraux quant à eux, utilisés de façon chronique et quotidienne, contiennent des doses élevées d'oestrogènes puissants par rapport aux substances cosmétiques. Il est donc difficile de concevoir que des substances synthétiques non ingérées et possédant une partie infime de l'activité de médicaments ou de substances naturelles, puissent être si dangereuses (238).

Il en est de même pour l'évaluation de l'activité cancérogène, mutagène ou reprotoxique des substances cosmétiques. Des effets peuvent certes être observés *in vitro* ou *in vivo* sur des modèles animaux, mais des études sont encore à réaliser pour prouver l'existence de ces mêmes effets chez l'homme et éventuellement établir une corrélation entre l'observation de ces effets et l'utilisation de cosmétiques. La toxicocinétique de ces substances, leur pénétration après application cutanée, leurs mécanismes d'action, sont tant de paramètres qui demeurent encore souvent inconnus.

Parmi tous les conservateurs existants, les parabènes, les libérateurs de formaldéhyde et la méthylisothiazolinone sont restés pendant longtemps les plus utilisés, du fait de leur grande efficacité et de leur facilité d'utilisation par rapport aux autres ingrédients disponibles.

Les parabènes, largement rejetés depuis les nombreuses accusations faites à leur égard, restent pourtant de bons conservateurs. Ils sont très efficaces, particulièrement bien tolérés, associés à des risques limités et maîtrisés du fait de la connaissance qu'on en a. Ils sont désormais indéfendables et il n'est pas certains que les conservateurs de substitution soient dénués d'effets plus délétères que les parabènes.

Les filtres UV, contrairement aux autres ingrédients cosmétiques, protègent le consommateur contre un réel danger. De nombreuses études ont en effet démontré la protection efficace qu'offrent les protecteurs solaires contre les effets délétères du rayonnement solaire (entre autres, les cancers cutanés). Plutôt que les filtres UV organiques, ce sont les rayonnements UV qui sont les agents toxiques, et qui possèdent un potentiel cancérogène avéré. Certes, des filtres UV ont démontré leur capacité à pénétrer à travers la peau. Cependant, les radiations UV elles aussi pénètrent profondément, jusqu'au derme. Les consommateurs et les médias

sont-ils moins préoccupés par les risques de cancers induits par les UV puisque la radiation solaire est un carcinogène naturel ? Dans ce cas, l'ennemi est le soleil et non pas le produit solaire (239).

De la même façon, aucune preuve scientifique n'existe à ce jour pour confirmer le lien entre l'utilisation de déodorants contenant des sels d'aluminium et le risque de cancer du sein. Il semblerait donc indispensable d'intensifier dans ce cas les actions contre les facteurs de risque reconnus de cancers en général, et de cancers du sein, tels que le tabagisme, la consommation d'alcool, l'obésité, l'absence d'activité physique, ce qui permettrait effectivement de diminuer l'ensemble des cancers (216).

Ainsi, des études scientifiques ont été à l'origine de véritables polémiques. Aucune d'entre elles n'a pourtant permis de conclure à un lien avéré entre l'utilisation de produits cosmétiques et le risque de perturbation endocrinienne, de cancers, de toxicité pour la reproduction ou d'effets mutagènes, pour les substances incriminées à ce jour. Les études réalisées sur des cultures cellulaires ou chez l'animal en utilisant la voie orale comme voie d'exposition, et des doses démesurées par rapport aux doses habituellement utilisées en cosmétique, ne permettent pas d'établir une corrélation avec la réalité. L'extrapolation des données obtenues chez l'animal est compliquée du fait de la variabilité inter-espèces, et les données chez l'homme sont encore très limitées à ce jour.

De plus, les études proviennent de sources différentes et sont difficilement comparables entre elles, leurs méthodes étant différentes, tout comme leurs questionnements de départ, les animaux et les dosages utilisés. Dans certains cas, les résultats de plusieurs études se contredisent, ce qui complique davantage l'interprétation des données recueillies.

Des alternatives existent pour minimiser les éventuels risques associés à l'utilisation de produits cosmétiques. Au niveau de la conservation, différentes solutions permettent de supprimer ou de réduire la présence des conservateurs synthétiques. Le contrôle de certaines propriétés telles que l'activité de l'eau ou le pH peut diminuer la sensibilité d'une formulation à la contamination microbienne. Des emballages spécifiques ou des techniques de stérilisation permettent de s'affranchir de l'utilisation de conservateurs. Les associations de conservateurs synthétiques avec d'autres ingrédients peuvent booster l'efficacité du système de conservation et ainsi diminuer les concentrations de conservateurs requises. Les conservateurs synthétiques peuvent être remplacés par des substances chimiques naturelles ou d'origine naturelle, notamment autorisées dans les produits certifiés bio, tels que les acides organiques, ou l'éthanol. L'utilisation des conservateurs d'origine naturelle a néanmoins des inconvénients que ne possèdent pas les conservateurs synthétiques. Ils sont plus coûteux, plus difficiles à

utiliser du fait de leur dépendance vis-à-vis du pH pour certains. Ils ne sont donc pas prêts de remplacer tous les conservateurs synthétiques actuellement présents dans les cosmétiques conventionnels.

La cosmétique naturelle ou bio apparaît être la solution pour de nombreux consommateurs, pour qui elle représente un gage de qualité et de sécurité. Cependant, les cosmétiques bio garantissent surtout l'origine de certains ingrédients, mais pas leur innocuité. Ils peuvent ne pas être adaptés à tous les âges et à toutes les peaux. D'un point de vue général, toutes les substances, mêmes naturelles, devraient être considérées comme de potentiels sensibilisants. Ceci est d'autant plus vrai depuis l'interdiction des tests sur animaux. Les huiles essentielles, entre autres, contiennent de nombreux allergènes, et du fait de leurs nombreuses propriétés, sont parfois déconseillées aux bébés et aux femmes enceintes.

Le Règlement cosmétique européen fait partie des règlements cosmétiques les plus stricts au monde. De nombreux pays s'en servent comme modèle et calquent leur réglementation cosmétique sur le Règlement (CE) n°1223/2009. Il est donc fréquent que des restrictions ou des interdictions de substances jusqu'alors autorisées « mondialement » soient initiées par les autorités européennes. Les cosmétiques mis sur le marché en Europe peuvent donc être considérés relativement sûrs comparés aux cosmétiques commercialisés ailleurs. On s'en rend compte en comparant le nombre de substances interdites ou restreintes dans les produits cosmétiques commercialisés dans plusieurs zones. Les USA ont ainsi interdit ou restreint 30 substances des produits de soin. Au Canada, il s'agit de 600 substances, tandis qu'en Europe, on en retrouve plus de 1400 (240).

Les autorités n'hésitent pas à restreindre l'utilisation de substances pour lesquelles des risques pour la santé humaine sont avérés. Cependant pour de nombreuses substances à ce jour, les risques sont suspectés et les preuves manquent pour affirmer un lien de causalité. Par mesure de précaution, et dans l'attente de preuves, des alternatives existent et permettent au consommateur de faire son choix et de limiter son exposition à des substances potentiellement dangereuses.

# ANNEXES

## Annexe 1

Tableau XII : Liste des nanomatériaux inclus dans les annexes IV et VI du Règlement (CE) n°1223/2009

Fonction	Nom INCI	Numéro CAS	Annexe
Colorant	CI 77266 [nano]	1333-86-4	IV/126 bis
	Noir de carbone [nano]	7440-44-0	
	Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutyl-phenol [nano]	103597-45-1	VI/23 bis
Filtre UV	Titanium dioxide [nano]	13463-67-7/	VI/27 bis
		1317-70-0/ 1317-80-2	
	Tris-biphenyl triazine [nano]	31274-51-8	VI/29
	Zinc oxide [nano]	1314-13-2	VI/30a

# BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la Santé Publique. Article L5131-1 (version en vigueur au 26 février 2014).
2. Règlement (CE) 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. JO L 326 du 9.12.2009 (2009/2228).
3. ANSM [Internet]. [cité 5 mai 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
4. Laissus-Leclerc A. La réglementation des produits cosmétiques et ses évolutions. Actual Chim. 2008;(323-324):13-7.
5. Bienvault P. Le talc Morhange a empoisonné et tué 36 bébés. La Croix. 14 sept 2002;
6. Crestey L. Evolutions de la réglementation des produits cosmétiques et impacts sur l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Caen; 2011.
7. Directive 2003/15/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 février 2003 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques.
8. Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le . JO L 353 du 31.12.2008, p.1 2017.
9. Helpdesk REACH & CLP Luxembourg. Classification et étiquetage harmonisés [Internet]. [cité 4 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.reach.lu/>
10. INRS. Le nouveau système de classification et d'étiquetage des produits chimiques. Documents pour le Médecin du Travail N°118. 2009;181-98.
11. ECHA (European Chemicals Agency). Community rolling action plan update covering years 2018, 2019 and 2020. 2018. p. 1-31.
12. DGCCRF. Les cosmétiques sous surveillance [Internet]. 2016 [cité 5 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/cosmetiques-sous-surveillance>
13. FEBEA [Internet]. [cité 5 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.febea.fr>
14. DGCCRF. Contrôle des produits cosmétiques 2016 [Internet]. 2017 [cité 5 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/contrôle-des-produits-cosmetiques-2016>
15. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) [Internet]. [cité 5 mai 2018]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety\\_fr](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety_fr)
16. Cosmetics Europe [Internet]. [cité 5 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.cosmeticseurope.eu/>
17. COSMED [Internet]. [cité 5 mai 2018]. Disponible sur: <http://cosmed.fr>
18. Eurosafe [Internet]. [cité 20 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.eurosafe.fr>
19. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation 9th revision, 29 septembre 2015, SCCS/1564/15, révision du 25 avril 2016.
20. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation 8th revision. 2012;117.

21. Analytical Toxicology.
22. AFSSAPS. Recommandations aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique. 2008. p. 19.
23. Ficheux AS, Wesolek N, Chevillotte G, Roudot AC. Consumption of cosmetic products by the French population. First part: Frequency data. *Food Chem Toxicol.* 2015;78:159-69.
24. Ficheux AS, Chevillotte G, Wesolek N, Morisset T, Dornic N, Bernard A, et al. Consumption of cosmetic products by the French population second part: Amount data. *Food Chem Toxicol.* 2016;90:130-41.
25. Dornic N, Ficheux AS, Roudot AC. Consumption of cosmetic products by the French population. Third part: Product exposure amount. *Food Chem Toxicol.* 2017;106:209-22.
26. Biesterbos JWH, Dudzina T, Delmaar CJE, Bakker MI, Russel FGM, Von Götz N, et al. Usage patterns of personal care products: Important factors for exposure assessment. *Food Chem Toxicol.* 2013;55:8-17.
27. Laguna C, de la Cuadra J, Martín-González B, Zaragoza V, Martínez-Casimiro L, Alegre V. Allergic Contact Dermatitis to Cosmetics. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed.* 2009;100(1):53-60.
28. Nicolas JF, Vocanson M, Rozieres A, Nosbaum A, Berard F. Rôle du stress psychologique dans les dermatoses inflammatoires. In: *Progrès en Dermato-Allergologie.* John Libbey Eurotext; 2014. p. 123-33.
29. Tan CH, Rasool S, Johnston GA. Contact dermatitis: Allergic and irritant. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):116-24.
30. Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: A review. *Australas J Dermatol.* 2008;49(1):1-11.
31. Rietschel RL. Mechanisms in irritant contact dermatitis. *Clin Dermatol.* 1997;15(4):557-9.
32. Crépy M-N, Descatha A, Bensefa-Colas L, Choudat D, Ameille J, Zerbib D. Atlas de Dermatologie Professionnelle [Internet]. [cité 10 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com>
33. Nosbaum A, Nicolas JF, Vocanson M, Rozieres A, Berard F. Dermatite de contact allergique et irritative. *Physiopathologie et diagnostic immunologique. Arch des Mal Prof l'Environnement.* 2010;71(3):394-7.
34. Pons-Guiraud A, Frick C, Goldstein N, Sabouraud D. Allergie et cosmétiques. *Rev Fr d'Allergologie d'Immunologie Clin.* 2004;44(8):682-5.
35. Biebl KA, Warshaw EM. Allergic Contact Dermatitis to Cosmetics. *Dermatol Clin.* 2006;24(2):215-32.
36. Dyrgaard Lundov M, Moesby L, Zachariae C, Duus Johansen J. Contamination versus preservation of cosmetics : a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis.* 2009;60:70-8.
37. Dornic N. Exposition de la population générale française aux allergènes de contact. Thèse de Doctorat en Biologie-Santé. Université de Bretagne occidentale; 2017.

38. Friedmann PS. The relationships between exposure dose and response in induction and elicitation of contact hypersensitivity in humans. *Br J Dermatol.* 2007;157(6):1093-102.
39. Arup Fischer Neergaard L. Dose-response relationships in contact allergy and studies on single and repeated exposures – perspectives for prevention. 2009;1-50.
40. Idea Project [Internet]. [cité 26 juin 2018]. Disponible sur: <http://ideaproject.info>
41. Travassos AR, Claes L, Boey L, Drieghe J, Goossens A. Non-fragrance allergens in specific cosmetic products. *Contact Dermatitis.* 2011;65(5):276-85.
42. Wolf R, Wolf D, Tüzün B, Tüzün Y. Contact dermatitis to cosmetics. *Clin Dermatol.* 2001;19(4):502-15.
43. González-Muñoz P, Conde-Salazar L, Vañó-Galván S. Allergic Contact Dermatitis Caused by Cosmetic Products. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(9):822-32.
44. Zaragoza-Ninet V, Blasco Encinas R, Vilata-Corell JJ, Pérez-Ferriols A, Sierra-Talamantes C, Esteve-Martínez A, et al. Allergic Contact Dermatitis Due to Cosmetics: A Clinical and Epidemiological Study in a Tertiary Hospital. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(4):329-36.
45. La Roche-Posay [Internet]. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/>
46. Mougeolle J-M. Progrès en dermato-allergologie. Nancy: John Libbey Eurotext; 1998. 258 p.
47. Preter G. Les réactions de photosensibilisation : mécanismes, importance de la protection solaire et prise en charge à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lille 2; 2017.
48. AFSSAPS. Test clinique final de sécurité photo-toxique (TCFS PT) d'un produit cosmétique : Recommandations aux promoteurs de recherche et aux prestataires de service. 2009.
49. Allergo Lyon Inserm [Internet]. [cité 13 juill 2018]. Disponible sur: <http://allergo.lyon.inserm.fr>
50. Marguery MC. La réaction photoallergique: mécanisme d'apparition et technique d'exploration. *Rev Fr d'Allergologie d'Immunologie Clin.* 1998;38(4):394-400.
51. Bourrain J-L. Phototoxicité, photoallergie : diagnostic et prise en charge. In: Progrès en Dermato-Allergologie. John Libbey Eurotext; 2008. p. 135-50.
52. INRS. Photosensibilisation, cancers cutanés et exposition professionnelle aux ultraviolets. *Doc pour le Médecin du Trav.* 2004;97:109-19.
53. Couic Marinier F. Huiles essentielles : l'essentiel. 2009. 177 p.
54. Fonacier L. A Practical Guide to Patch Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):669-75.
55. Goossens A. Alternatives aux patch-tests. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136(8-9):623-5.
56. Thomas P, Bonnevalle A. Photoallergies médicamenteuses : comment les explorer ? *Rev Fr d'Allergologie d'Immunologie Clin.* 2008;48(7):487-9.
57. INSERM [Internet]. [cité 26 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr>
58. INRS [Internet]. [cité 26 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr>
59. Cancer Environnement [Internet]. [cité 26 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr>
60. RIOU A. Les perturbateurs endocriniens dans les produits cosmétiques. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Lyon 1; 2016.
61. Règlement (UE) 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018 modifiant l'annexe II du règlement (CE) n°1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés

- perturbant le système endocrinien. JOUE. 2018;
62. Règlement (UE) 2017/2100 définissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, conformément au règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil. JOUE. 2017;
  63. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) [Internet]. [cité 22 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/>
  64. Commission Européenne. Projet de règlement Omnibus modifiant les annexes II, III et V du Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil sur les produits cosmétiques. 2018.
  65. Cohen Y, Gleitz C. Les conservateurs dans les produits cosmétiques : cas des parabens et du phénoxyéthanol. Et que penser des produits cosmétiques "biologiques" ? Thèse de doctorat en pharmacie. Université Joseph Fourier; 2009.
  66. Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. In: *Dermatologic Therapy*. 2004. p. 251-63.
  67. Steinberg DC. Frequency of Preservative Use Update through 2014. *Cosmetics & Toiletries Magazine*. 2016;(131):56-60.
  68. Pastor-Nieto MA, Alcántara-Nicolás F, Melgar-Molero V, Pérez-Mesonero R, Vergara-Sánchez A, Martín-Fuentes A, et al. Preservatives in personal hygiene and cosmetic products, topical medications, and household cleaners in Spain. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(8):758-70.
  69. Inserm. *Reproduction et environnement*. Inserm; 2011.
  70. The Myth of "Natural" Parabens [Internet]. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.ewg.org>
  71. Pedersen S, Marra F, Nicoli S, Santi P. In vitro skin permeation and retention of parabens from cosmetic formulations. *Int J Cosmet Sci*. 2007;29(5):361-7.
  72. Rastogi SC, Schouten A, DE Kruijf N, Weijland JW. Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Dermatitis*. 1995;32(1):28-30.
  73. Uter W, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Lidén C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: II. Preservatives. *Contact Dermatitis*. 2013;71(3):162-9.
  74. Yazar K, Johnsson S, Lind ML, Boman A, Lidén C. Preservatives and fragrances in selected consumer-available cosmetics and detergents. *Contact Dermatitis*. 2010;64(5):265-72.
  75. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe: A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis*. 2002;46(4):207-10.
  76. Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998;153(1):12-9.
  77. SCCP/0874/05 - Extended Opinion of the Scientific Committee on Consumer Products on Parabens, underarm cosmetics and breast cancer. 2005;
  78. Golden R, Gandy J, Vollmer G. A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit Rev Toxicol*. 2005;35(5):435-58.
  79. Pugazhendhi D, Pope GS, Darbre PD. Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *J Appl Toxicol*. 2005;25(4):301-9.

80. Hossaini A, Larsen JJ, Larsen JC. Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic assays. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(4):319-23.
81. Lemini C, Hernández A, Jaimez R, Franco Y, Avila M, Castell A. Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicol Ind Health.* 2004;20(10):123-32.
82. Castelain F, Castelain M. Parabens: A real hazard or a scare story? *Eur J Dermatology.* 2012;22(6):723-7.
83. Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol.* 2005;43(7):985-1015.
84. Sandanger TM, Huber S, Moe MK, Braathen T, Leknes H, Lund E. Plasma concentrations of parabens in postmenopausal women and self-reported use of personal care products: The NOWAC postgenome study. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2011;21(6):595-600.
85. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Bishop AM, Needham LL. Urinary concentrations of four parabens in the U.S. Population: NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect.* 2010;118(5):679-85.
86. Kang HS, Kyung MS, Ko A, Park JH, Hwang MS, Kwon JE, et al. Urinary concentrations of parabens and their association with demographic factors: A population-based cross-sectional study. *Environ Res.* 2016;146:245-51.
87. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of Parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol.* 2004;24(1):5-13.
88. Darbre PD. Underarm Cosmetics and Breast Cancer. *J Appl Toxicol.* 2003;23(January):89-95.
89. Namer M, Luporsi E, Gligorov J, Lokiec F, Spielmann M. L'utilisation de déodorants/antitranspirants ne constitue pas un risque de cancer du sein. *Bull Cancer.* 2008;95(9):871-80.
90. Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(20):1578-80.
91. McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12(6):479-85.
92. Rageth CJ. One step forward in proving, that underarm cosmetics do not cause breast cancer. *Breast.* 2005;14(2):85-6.
93. Chemsec. SIN List [Internet]. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: <http://chemsec.org/sin-list/>
94. Latorre N, Silvestre JF, Monteagudo AF. Allergic Contact Dermatitis Caused by Formaldehyde and Formaldehyde Releasers. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(2):86-97.
95. Svedman C, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Diepgen TL, Frosch PJ, et al. Follow-up of the monitored levels of preservative sensitivity in Europe. Overview of the years 2001 – 2008. *2012;2000(1):312-4.*
96. de Groot AC, White IR, Flyvholm M-A, Lensen G, Coenraads P-J. Formaldehyde-releasers in cosmetics : relationship to formaldehyde contact allergy. *Contact Dermatitis.* 2010;62(2):2-17.
97. De Groot AC, Veenstra M. Formaldehyde-releasers in cosmetics in the USA and in Europe. *Contact Dermatitis.* 2010;62(4):221-4.
98. Fisher A. Cosmetic dermatitis. Part II. Reactions to some commonly used preservatives. *Cutis.*

- 1980;26(2).
99. Fransway AF, Schmitz NA. The problem of preservation in the 1990s: II. Formaldehyde and Formaldehyde-releasing biocides: incidences of cross-reactivity and the significance of the positive response to formaldehyde. *Dermatitis*. 1991;
  100. Ziegler V, Ziegler B, Kipping D. Dose-response sensitization experiments with imidazolidinyl urea. *Contact Dermatitis*. 1988;
  101. De Groot AC, Van Joost T, Bos JD, Van Der Meeren HLM, Weyland JW. Patch test reactivity to DMDM hydantoin. *Contact Dermatitis*. 1988;18:197-201.
  102. Uter W, Frosch PJ. Contact allergy from DMDM hydantoin, 1994-2000. *Contact Dermatitis*. 2002;47(1):57-8.
  103. Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W. Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1316-25.
  104. Lundov MD, Opstrup MS, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy - A growing epidemic. *Contact Dermatitis*. 2013;69(5):271-5.
  105. Giménez-Arnau AM, Deza G, Bauer A, Johnston GA, Mahler V, Schuttelaar M-L, et al. Contact allergy to preservatives: ESSCA results with the baseline series, 2009 – 2012. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31:664-71.
  106. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone: Is methylisothiazolinone the culprit? *Contact Dermatitis*. 2012;67(6):334-41.
  107. ANSM. Evaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques. 2012. p. 40.
  108. Lundov MD, Johansen JD, Zachariae C, Moesby L. Low-level efficacy of cosmetic preservatives. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(2):190-6.
  109. Steinberg DC. Voluntary registration of cosmetics and 2007 frequency of preservative use. *Cosmetics & Toiletries Magazine*. 2008;47-52.
  110. Steinberg DC. Frequency of preservative use. *Cosmetics & Toiletries Magazine*. 2010;46-51.
  111. SCCS/1575/16 - Opinion on Phenoxyethanol. 2016.
  112. SCCP/1251/09 Opinion on triclosan - Antimicrobial resistance. 2010. p. 56.
  113. Giuliano CA, Rybak MJ. Efficacy of triclosan as an antimicrobial hand soap and its potential impact on antimicrobial resistance: A focused review. *Pharmacotherapy*. 2015;35(3):328-36.
  114. Halden RU, Lindeman AE, Aiello AE, Andrews D, Arnold WA, Fair P, et al. The florence statement on triclosan and triclocarban. *Environ Health Perspect*. 2017;125(6):1-13.
  115. L'Observatoire des Cosmétiques [Internet]. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/>
  116. Deza G, Gime AM. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. 2017;
  117. Yim E, Baquerizo Nole KL, Tosti A. Contact Dermatitis Caused by Preservatives. 2014;
  118. Schwensen JF, White IR, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Failures in risk assessment and risk management for cosmetic preservatives in Europe and the impact on public health. *Contact*

- Dermatitis. 2015;73:133-41.
119. OPPBTP (Organisme professionnel de prévention du bâtiment et des travaux publics). Prévention du risque d'exposition aux rayons ultraviolets solaires. 2013. p. 4.
  120. Beani JC. La photoprotection. Rev Fr d'Allergologie d'Immunologie Clin. 1999;39(4):311-23.
  121. Pustišek N, Lipozenčić J, Ljubojevic S. A review of sunscreens and their adverse reactions. Acta Dermatovenerologica Croat. 2005;13(1):28-35.
  122. Proust N. Produits solaires et nanoparticules. Conférence CNanoS. 2014. p. 0-67.
  123. Travail) A (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du. Rayonnements ultraviolets & santé. 2007;
  124. Tuchinda C, Lim HW, Osterwalder U, Rougier A. Novel emerging sunscreen technologies. Dermatol Clin. 2006;24(1):105-17.
  125. Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: An overview and update. J Am Acad Dermatol. 2011;64(4):748-58.
  126. Amblard P. Photoprotection. J Pédiatrie Puériculture. 2000;13(7):390-5.
  127. AFSSAPS. Produits cosmétiques de protection solaire - Rapport de synthèse élaboré par le groupe de réflexion de l'Afssaps sur les produits de protection solaire. 2006.
  128. Gasparro FP, Mitchnick M, Nash JF. A review of sunscreen and efficacy. Photochem Photobiol. 1998;68(3):243-256.
  129. Kerr AC. A survey of the availability of sunscreen filters in the UK. Clin Exp Dermatol. 2011;36(5):541-3.
  130. Rastogi SC. UV filters in sunscreen products--a survey. Contact Dermatitis. 2002;46(6):348-51.
  131. Wahie S, Lloyd JJ, Farr PM. Sunscreen ingredients and labelling: A survey of products available in the UK. Clin Exp Dermatol. 2007;32(4):359-64.
  132. Uter W, Gonçalo M, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Lidén C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: III. Ultraviolet filters. Contact Dermatitis. 2014;71(3):162-9.
  133. Manová E, von Goetz N, Hauri U, Bogdal C, Hungerbühler K. Organic UV filters in personal care products in Switzerland: A survey of occurrence and concentrations. Int J Hyg Environ Health. 2013;216(4):508-14.
  134. Maipas S, Nicolopoulou-Stamati P. Sun lotion chemicals as endocrine disruptors. Hormones. 2015;14(1):32-46.
  135. Schlumpf M, Kypke K, Wittassek M, Angerer J, Mascher H, Mascher D, et al. Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: Correlation of UV filters with use of cosmetics. Chemosphere. 2010;81(10):1171-83.
  136. Schauder S, Ippen H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. Contact Dermatitis. 1997;37(5):221-32.
  137. Jansen R, Osterwalder U, Wang SQ, Burnett M, Lim HW. Photoprotection: Part II. Sunscreen: Development, efficacy, and controversies. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6):1-14.
  138. Lowe NJ. An overview of ultraviolet radiation, sunscreens, and photo-induced dermatoses. Dermatol Clin. 2006;24(1):9-17.
  139. Beylot G. Les protections solaires. Actual Pharm. 2010;49(497):55-8.

140. Rai R, Shanmuga SC, Srinivas C. Update on photoprotection. *Indian J Dermatol.* 2012;57(5):335-42.
141. Hamblin MR, Huang Y-Y. *Handbook of Photomedicine.* CRC Press. 2013. 886 p.
142. Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect.* 2001;109(3):239-44.
143. Watanabe Y, Kojima H, Takeuchi S, Uramaru N, Sanoh S, Sugihara K, et al. Metabolism of UV-filter benzophenone-3 by rat and human liver microsomes and its effect on endocrine-disrupting activity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;282(2):119-28.
144. Suzuki T, Kitamura S, Khota R, Sugihara K, Fujimoto N, Ohta S. Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;203(1):9-17.
145. Kim S, Choi K. Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone-3, a common component of organic sunscreen products: A mini-review. *Environ Int.* 2014;70:143-57.
146. Koda T, Umezu T, Kamata R, Morohoshi K, Ohta T, Morita M. Uterotrophic effects of benzophenone derivatives and a p-hydroxybenzoate used in ultraviolet screens. *Environ Res.* 2005;98(1):40-5.
147. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;355(2):240-8.
148. Nashev LG, Schuster D, Laggner C, Sodha S, Langer T, Wolber G, et al. The UV-filter benzophenone-1 inhibits 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3: Virtual screening as a strategy to identify potential endocrine disrupting chemicals. *Biochem Pharmacol.* 2010;79(8):1189-99.
149. Schreurs RHMM, Sonneveld E, Jansen JHJ, Seinen W, van der Burg B. Interaction of polycyclic musks and UV filters with the estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR), and progesterone receptor (PR) in reporter gene bioassays. *Toxicol Sci.* 2005;83(2):264-72.
150. Yamasaki K, Takeyoshi M, Sawaki M, Imatanaka N, Shinoda K, Takatsuki M. Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. *Toxicology.* 2003;183(1-3):93-115.
151. Gomez E, Pillon A, Fenet H, Rosain D, Duchesne MJ, Nicolas JC, et al. Estrogenic activity of cosmetic components in reporter cell lines: Parabens, UV screens, and musks. *J Toxicol Environ Heal - Part A.* 2005;68(4):239-51.
152. Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Henseler M, et al. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters - An update. *Toxicology.* 2004;205(1-2 SPEC. ISS.):113-22.
153. Lorigo M, Mariana M, Cairrao E. Photoprotection of ultraviolet-B filters: Updated review of endocrine disrupting properties. *Steroids.* 2018;131(January):46-58.
154. Klammer H, Schlecht C, Wuttke W, Schmutzler C, Gotthardt I, Köhrle J, et al. Effects of a 5-day treatment with the UV-filter octyl-methoxycinnamate (OMC) on the function of the hypothalamo-pituitary-thyroid function in rats. *Toxicology.* 2007;238(2-3):192-9.
155. ANSM. Evaluation du risque lié à l'utilisation du 4-méthylbenzylidène camphor dans les produits

- cosmétiques. 2012.
156. SCCNFP. SCCNFP/0779/04 - Opinion concerning 4-methylbenzylidene camphor - COLIPA n°S60. 2004;
  157. Seidlová-Wuttke D, Christoffel J, Rimoldi G, Jarry H, Wuttke W. Comparison of effects of estradiol with those of octylmethoxycinnamate and 4-methylbenzylidene camphor on fat tissue, lipids and pituitary hormones. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;214(1):1-7.
  158. De Groot AC, Roberts DW. Contact and photocontact allergy to octocrylene: A review. *Contact Dermatitis.* 2014;70(4):193-204.
  159. El-Boury S, Couteau C, Boulande L, Papisaris E, Coiffard LJM. Effect of the combination of organic and inorganic filters on the Sun Protection Factor (SPF) determined by in vitro method. *Int J Pharm.* 2007;340(1-2):1-5.
  160. Afssaps. Etat des connaissances relatif aux nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques en termes de pénétration cutanée, de génotoxicité et de cancérogenèse. 2011;
  161. Filipe P, Silva JN, Silva R, Cirne de Castro JL, Marques Gomes M, Alves LC, et al. Stratum Corneum Is an Effective Barrier to TiO<sub>2</sub> and ZnO Nanoparticle Percutaneous Absorption. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009;22(5):266-75.
  162. Tyner KM, Wokovich AM, Godar DE, Doub WH, Sadrieh N. The state of nano-sized titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) may affect sunscreen performance. *Int J Cosmet Sci.* 2011;33(3):234-44.
  163. Therapeutic Goods Administration.
  164. O'Keefe SJ, Feltis BN, Piva TJ, Turney TW, Wright PFA. ZnO nanoparticles and organic chemical UV-filters are equally well tolerated by human immune cells. *Nanotoxicology.* 2016;10(9):1287-96.
  165. Nohynek GJ, Lademann J, Ribaud C, Roberts MS. Grey Goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol.* 2007;37(3):251-77.
  166. Nohynek GJ, Dufour EK. Nano-sized cosmetic formulations or solid nanoparticles in sunscreens: A risk to human health? *Arch Toxicol.* 2012;86(7):1063-75.
  167. Zvyagin A V., Zhao X, Gierden A, Sanchez W, Ross JA, Roberts MS. Imaging of zinc oxide nanoparticle penetration in human skin in vitro and in vivo. *J Biomed Opt.* 2008;13(6):064031.
  168. Katz LM, Dewan K, Bronaugh RL. Nanotechnology in Cosmetics. *Food Chem Toxicol.* 2015;31(3-4):111-8.
  169. Monteiro-Riviere NA, Wiench K, Landsiedel R, Schulte S, Inman AO, Riviere JE. Safety evaluation of sunscreen formulations containing titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in UVB sunburned skin: An In vitro and in vivo study. *Toxicol Sci.* 2011;123(1):264-80.
  170. Larese Filon F, Mauro M, Adami G, Bovenzi M, Crosera M. Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015;72(2):310-22.
  171. Klinubol P, Asawanonda P, Wanichwecharungruang SP. Transdermal penetration of UV filters. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(1):23-9.
  172. Cross SE, Innes B, Roberts MS, Tsuzuki T, Robertson TA, McCormick P. Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: In-vitro assessment of a novel micronized zinc oxide

- formulation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007;20(3):148-54.
173. Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee N V., Zheng J, Haines D, Parmiter D, et al. Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO<sub>2</sub> particles. *Toxicol Sci*. 2010;115(1):156-66.
  174. Gulson B, Mccall M, Korsch M, Gomez L, Casey P, Oytam Y, et al. Small amounts of zinc from zinc oxide particles in sunscreens applied outdoors are absorbed through human skin. *Toxicol Sci*. 2010;118(1):140-9.
  175. Magnusson BM, Walters KA, Roberts MS. Veterinary drug delivery: Potential for skin penetration enhancement. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;50(3):205-27.
  176. Newman MD, Stotland M, Ellis JI. The safety of nanosized particles in titanium dioxide- and zinc oxide-based sunscreens. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(4):685-92.
  177. Jiang J, Oberdörster G, Elder A, Gelein R, Mercer P, Biswas P. Does nanoparticle activity depend upon size and crystal phase? *Nanotoxicology*. 2008;2(1):33-42.
  178. Darvay A, White IR, Rycroft RJG, Jones AB, Hawk JLM, McFadden JP. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol*. 2001;145(4):597-601.
  179. Journe F, Marguery M, Rakotondrazafy J, Sayed FEL, Pet T. Sunscreen Sensitization : a 5-year Study. 1999;1994(July 1991):1993-5.
  180. Berne B, Ros AM. 7 years experience of photopatch testing with sunscreen allergens in Sweden. *Contact Dermatitis*. 1998;38(2):61-4.
  181. Bryden AM, Moseley H, Ibbotson SH, Chowdhury MMU, Beck MH, Bourke J, et al. Photopatch testing of 1155 patients: Results of the U.K. multicentre photopatch study group. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):737-47.
  182. Haylett AK, Chiang YZ, Nie Z, Ling TC, Rhodes LE. Sunscreen photopatch testing: a series of 157 children. *Br J Dermatol*. 2014;171(2):370-5.
  183. Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, Søbørg T, Frederiksen H, Schlumpf M, et al. Sunscreens: Are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int J Androl*. 2012;35(3):424-36.
  184. INRS. Dermatoses professionnelles aux cosmétiques. Documents pour le Médecin du Travail N°107. 2006;367-79.
  185. IFRA (International Fragrance Association) [Internet]. [cité 28 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.ifraorg.org>
  186. Arribas MP, Soro P, Silvestre JF. Dermatitis de contacto alérgica por fragancias. Parte I. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(1):29-37.
  187. Pons-Guiraud A. Les allergies aux parfums en 2007. *Rev Fr d'Allergologie d'Immunologie Clin*. 2007;47(3):232-6.
  188. Groot A, Frosch P. Adverse reactions to fragrances. *Contact Dermatitis*. 1997;(4):57-86.
  189. Arribas MP, Soro P, Silvestre JF. Dermatitis de contacto alérgica por fragancias. Parte II. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(1):29-37.
  190. Uter W, Gonçalo M, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Lidén C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: I. Fragrances. *Contact Dermatitis*. 2013;71(3):162-9.

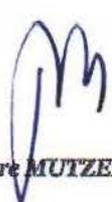
191. Bennike NH, Oturai NB, Müller S, Kirkeby CS, Jørgensen C, Christensen AB, et al. Fragrance contact allergens in 5588 cosmetic products identified through a novel smartphone application. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(1):79-85.
192. Buckley DA. Fragrance ingredient labelling in products on sale in the U.K. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):295-300.
193. European Commission - Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. Opinion concerning fragrance allergy in consumers. 1999;(September).
194. Kalfoun P. Allergies de contact aux composants parfumés. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Lyon 1; 2013.
195. Cuesta L, Silvestre JF, Toledo F, Lucas A, Pérez-Crespo M, Ballester I. Fragrance contact allergy: A 4-year retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2010;63(2):77-84.
196. Van Oosten EJ, Schuttelaar MLA, Coenraads PJ. Clinical relevance of positive patch test reactions to the 26 EU-labelled fragrances. *Contact Dermatitis*. 2009;61(4):217-23.
197. Marks J, Belsito D V., DeLeo VA, Fowler J, Fransway AF, Maibach HI, et al. North American contact dermatitis group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(6 1):911-8.
198. Sarkic A, Stappen I. Essential Oils and Their Single Compounds in Cosmetics — A Critical Review. 2018;1-21.
199. Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC, Andersen KE, Bruze M, Svedman C, et al. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis*. 2005;52(4):207-15.
200. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ. Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. *Contact Dermatitis*. 2007;57:1-10.
201. Garcia-Gavin J, Armario-Hita JC, Fernandez-Redondo V, Fernandez-Vozmediano JM, Sanchez-Perez J, Silvestre JF, et al. Epidemiologia del eczema de contacto en España. Resultados de la Red Española de Vigilancia en Alergia de Contacto (REVAC) durante el año 2008. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(2):98-105.
202. Uter W, Geier J, Frosch P, Schnuch A. Contact allergy to fragrances : current patch test results (2005 – 2008) from the Information Network of Departments of Dermatology. *Contact Dermatitis*. 2010;63:254-61.
203. Mathelier-Fusade P. Allergie aux parfums : quels tests pour quels conseils ? *Rev Fr Allergol*. 2009;49(4):366-70.
204. Heisterberg M V., Menné T, Johansen JD. Contact allergy to the 26 specific fragrance ingredients to be declared on cosmetic products in accordance with the EU cosmetics directive. *Contact Dermatitis*. 2011;65(5):266-75.
205. Ung CY, White JML, White IR, Banerjee P, McFadden JP. Patch testing with the European baseline series fragrance markers: a 2016 update. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):776-80.
206. Heisterberg M V., Menné T, Andersen KE, Avnstorp C, Kristensen B, Kristensen O, et al. Deodorants are the leading cause of allergic contact dermatitis to fragrance ingredients. *Contact Dermatitis*. 2011;64(5):258-64.

207. Rastogi SC, Johansen JD, Frosch P, Menné T, Bruze M, Lepoittevin JP, et al. Deodorants on the European market: Quantitative chemical analysis of 21 fragrances. *Contact Dermatitis*. 1998;38(1):29-35.
208. Edman B. Sites of contact dermatitis in relationship to particular allergens. *Contact Dermatitis*. 1985;13:129-35.
209. Waton J. Allergènes cachés dans les cosmétiques. *Rev Fr Allergol*. 2014;54(3):207-9.
210. Addo HA, Ferguson J, Johnson BE. The relationship between exposure to fragrance materials and persistent light reaction in the photosensitivity dermatitis with actinic reticuloid syndrome. 1982;00:261-74.
211. Jackson RT, Nesbitt LT, DeLeo VA. 6-Methylcoumarin photocontact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1980;2(2):124-7.
212. Règlement (UE) 2017/1410 de la Commission du 2 août 2017 modifiant les annexes II et III du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. *JOUE*. 2017;3.
213. Mandriota SJ. A Case-control Study Adds a New Piece to the Aluminium/Breast Cancer Puzzle. *EBioMedicine*. 2017;22:22-3.
214. Linhart C, Talasz H, Morandi EM, Exley C, Lindner HH, Taucher S, et al. Use of Underarm Cosmetic Products in Relation to Risk of Breast Cancer: A Case-Control Study. *EBioMedicine*. 2017;21:79-85.
215. Bright CJ, Rea DW, Francis A, Feltbower RG. Comparison of quadrant-specific breast cancer incidence trends in the United States and England between 1975 and 2013. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:186-94.
216. Barranger E. Les déodorants provoquent-ils le cancer du sein ? Cela reste encore à prouver. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016;44(12):673-4.
217. Lee AHS. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast*. 2005;14(2):151-2.
218. Klotz K, Weistenhöfer W, Neff F, Hartwig A, Van Thriel C, Drexler H. The Health Effects of Aluminum Exposure. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(39):653-60.
219. Ng KH, Bradley D a, Looi LM. Elevated trace element concentrations in malignant breast tissues. *Br J Radiol*. 1997;70(832):375-82.
220. COSMED. Compte-rendu de la réunion du Groupe de travail sur les cosmétiques du 17/11/2017.
221. Varvaresou A, Papageorgiou S, Tsirivas E, Protopapa E, Kintziou H, Kefala V, et al. Self-preserving cosmetics. *Int J Cosmet Sci*. 2009;31(3):163-75.
222. Herman A. Antimicrobial Ingredients as Preservative Booster and Components of Self-Preserving Cosmetic Products. *Curr Microbiol*. 2018;0(0):1-11.
223. Langsrud S, Steinhauer K, Lüthje S, Weber K, Goroncy-Bermes P, Holck AL. Ethylhexylglycerin impairs membrane integrity and enhances the lethal effect of phenoxyethanol. *PLoS One*. 2016;11(10).
224. Herman A, Herman AP. Nanoparticles as Antimicrobial Agents: Their Toxicity and Mechanisms of Action. *J Nanosci Nanotechnol*. 2014;14:946-57.

225. Oleassence [Internet]. [cité 28 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.oleassence.fr>
226. Compagnie des sens [Internet]. [cité 28 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.compagnie-des-sens.fr>
227. Cosmétique Stérile [Internet]. [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: [cosmetique-sterile.com](http://cosmetique-sterile.com)
228. Cosmetolab [Internet]. [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.cosmetolab.fr>
229. Cosmébio [Internet]. [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.cosmebio.org/fr/>
230. ARPP (Autorité de régulation professionnelle et de la publicité) [Internet]. [cité 28 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.arpp.org>
231. Stiens R. La vérité sur les cosmétiques. Leduc.s Editions; 2012. 431 p.
232. Cosmos [Internet]. [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.ecocert.com/cosmos/>
233. ANSM. Recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques. 2010.
234. Couteau C, Coiffard L. Pourquoi les cosmétiques bio ne sont pas meilleurs que les autres ? Actual Pharm. 2010;49(495):32-5.
235. ECHA (European Chemicals Agency) [Internet]. [cité 28 juin 2018]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu>
236. Klaschka U. Are natural compounds used in personal care products toxic for the aquatic environment? Sustain Chem Pharm. 2016;4:13-20.
237. Dillarstone A. Cosmetic preservatives. Vol. 37, Contact Dermatitis. 1997. p. 190.
238. Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK. Endocrine disruption: Fact or urban legend? Toxicol Lett. 2013;223(3):295-305.
239. Nohynek GJ, Schaefer H. Benefit and risk of organic ultraviolet filters. Regul Toxicol Pharmacol. 2001;33(3):285-99.
240. Credo Beauty [Internet]. [cité 28 juin 2018]. Disponible sur: <https://credobeauty.com>

**DEMANDE D'IMPRIMATUR**

Date de soutenance : 21/09/2018

<p><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Laure MOUTIER</p> <p><u>Sujet</u> : « Les substances à risque dans les produits cosmétiques »</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Bertrand RIHN, Professeur Directeur : M. Olivier JOUBERT, Maître de conférences Juges : Mme Gaëlle CHARNAY, Pharmacien Mme Géraldine SCHATZ, Pharmacien</p>	<p>Vu, Nancy, le 22-08-2018</p> <p>Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p>M. Bertrand Rihn Professeur B. RIHN Nancy - Université</p> <p>M. JOUBERT Olivier</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 6-09-2018</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p> P. Raphaël DUVAL</p>	<p>Vu, Nancy, le 13 SEP. 2018</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 10423</p>

N° d'identification : 10423

**TITRE**

**LES SUBSTANCES À RISQUE DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES**

**Thèse soutenue le 21 septembre 2018**

**Par Laure MOUTIER**

**RÉSUMÉ :**

De plus en plus de substances utilisées dans les produits cosmétiques sont considérées comme étant à risque. Parmi ces substances, les conservateurs, les filtres UV et les parfums font partie des catégories les plus incriminées.

Alors que les risques de réactions cutanées sont bien connus, les risques de perturbation endocrinienne ou de cancérogénicité sont la plupart du temps soupçonnés. A ce jour, même si des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont pu mettre en évidence une activité oestrogénique ou cancérogène pour plusieurs substances, les données sont insuffisantes et ne permettent pas de comprendre les mécanismes d'action des substances et leur toxicocinétique chez l'homme. Aucune étude n'a ainsi permis de démontrer une corrélation entre l'utilisation de produits cosmétiques contenant ces substances et les risques desquels elles sont accusées.

Des alternatives existent pour limiter ou éviter l'utilisation des substances controversées. Ainsi, la cosmétique naturelle ou bio bannit les conservateurs et filtres UV purement synthétiques et les remplace par des ingrédients naturels, dont l'innocuité est beaucoup moins remise en cause. Par mesure de précaution et dans l'attente d'études plus approfondies, le consommateur a la possibilité de se tourner vers ces alternatives qui ont cependant elles aussi leurs avantages et leurs inconvénients.

**MOTS CLÉS : Produits cosmétiques, Perturbateurs endocriniens, CMR, Conservateurs, Filtres ultraviolets, Nanoparticules, Allergènes, Cosmétique biologique, Cosmétique naturelle**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Olivier JOUBERT	UMR CNRS 7198	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <b>5</b>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
5 – Biologie	6 – Pratique professionnelle