



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°12

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
présentée et soutenue publiquement le 12 Janvier 2024 par

M. RAYNAUD VALENTIN

Né le 07/12/1998 A LYON II

Cosmétique à l'officine : le rôle du pharmacien face aux applications mobiles
et polémiques du secteur

JURY

Présidente du jury : Mme BOLZINGER Marie-Alexandrine, Professeur
Directrice de thèse : Mme BOLZINGER Marie-Alexandrine, Professeur
Tutrice pédagogique : Mme BOLZINGER Marie-Alexandrine, Professeur
Autre membre du jury : Mme RESENDE DE AZEVEDO Jaqueline, Enseignant-chercheur
Autre membre du jury : Monsieur DA EIRA Jorge, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPBB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

Guillaume PLET (ATER)
- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (PU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU) Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 - Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
 - Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 - Madame Francesca ANGILERI (MCU)
 - Monsieur David BARTHELEMY(AHU)
- **PHYSIOLOGIE**
 - Madame Elise BELAIDI (PU)
 - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 - Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Monsieur Romain GARREAU (AHU)
- **COMMUNICATION**
 - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 - Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 - Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
 - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
 - Madame Anaïs NOMBEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
 - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
 - Madame Floriane LAUMAY (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

**Serment
des
Pharmaciens Au moment
d'être reçu Docteur en
Pharmacie,**

*En présence des Maitres de la
Faculté, je fais le serment :*

*- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e)
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle aux principes qui m'ont
été enseignés et d'actualiser mes
connaissances*

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

*- De ne jamais oublier ma responsabi-
lité et mes devoirs envers la personne
humaine et sa dignité*

*- En aucun cas, je ne consentirai à
utiliser mes connaissances et mon
état pour corrompre les mœurs et
favoriser des actes criminels.*

- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 09/11/2023

*Signatures de l'étudiant et du Président
du jury*



L'Apothicaire

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

REMERCIEMENTS

Je souhaite adresser mes plus sincères remerciements à l'ensemble des personnes m'ayant soutenu et accompagné durant l'élaboration de ma thèse d'exercice :

A l'ensemble de mon jury de thèse,

Au **Professeur BOLZINGER Marie-Alexandrine**, pour avoir accepté de diriger et de présider ma thèse d'exercice, pour vos conseils et votre disponibilité. Soyez assurée de ma plus profonde gratitude.

Au **Docteur RESENDE DE AZEVEDO Jacqueline**, pour avoir accepté d'encadrer et d'évaluer au sein de ce jury ce travail dont je suis fier de vous présenter. Je vous remercie sincèrement.

Au **Docteur DA EIRA Jorge**, pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour votre accueil chaleureux au sein de votre officine. Merci pour votre confiance dès le premier jour. Merci pour les opportunités professionnelles que vous me donnez. Je vous suis très reconnaissant.

A l'ensemble du personnel encadrant de l'**Institut Pharmaceutique des Sciences Biologiques – Faculté de Pharmacie de Lyon**, pour le cursus universitaire qu'il m'a été donné de suivre.

A mes parents, pour l'éducation que vous m'avez donnée, pour l'amour que vous m'avez porté, pour votre présence, votre confiance, votre soutien. Si je suis arrivé ici, c'est grâce à vous. Si je m'épanouis aujourd'hui, c'est grâce à vous. Merci pour tous ce que vous m'avez appris. Je vous aime.

A l'ensemble de ma famille. Merci pour tous ces moments partagés. Merci d'avoir toujours été là.

A mes amis. Pour tous ces moments de joie, d'euphorie et de bonheur. Les copains je ne vous oublierai jamais.

A l'ensemble de l'**équipe officinal de la Pharmacie de Vilette d'Anthon**, pour m'avoir aidé à m'épanouir professionnellement, pour votre bonne humeur et votre bienveillance.

A toi **Audrey**, pour les encouragements et la motivation que tu m'as donné dans les épreuves que j'ai pu rencontrer. Pour le bonheur et la sérénité que tu me procures chaque jour. Pour tous ces moments magiques passées en ta compagnie et ceux à venir. Pour l'amour que tu me portes. Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	12
1. Les produits cosmétiques : généralités et réglementation	13
1.1 Généralités et réglementation	13
1.1.1 Qu'est-ce qu'un produit cosmétique ?	13
1.1.1.1 Définition.....	13
1.1.1.2 Composition	14
1.1.2 Différence entre cosmétologie et dermocosmétologie	15
1.1.3 Quelles sont les réglementations encadrant les produits cosmétiques ?.....	16
1.1.3.1 Au niveau européen.....	16
1.1.3.1.1 Le Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 ou « Règlement Cosmétique (CE) n°1223/2009 »	16
1.1.3.1.2 Le Règlement (CE) n°1272/2008 dit CLP (Classification, Labelling, Packaging)	16
1.1.3.1.3 Le Règlement (CE) n°1907/2006 dit REACH	18
1.1.3.2 Au niveau national	18
1.1.4 Quelles sont les obligations pour mettre un produit cosmétique sur le marché en France ?19	
1.1.4.1 La composition du produit cosmétique	19
1.1.4.2 Les règles de fabrication	20
1.1.4.3 Les règles d'étiquetage	20
1.1.4.4 La constitution du dossier d'information sur le produit cosmétique	21
1.1.4.5 Déclaration/notification aux instances	24
1.1.5 Quelles sont les obligations après la mise sur le marché d'un produit cosmétique en France ?25	
1.1.5.1 La déclaration des effets indésirables graves	25
1.1.5.2 Signalement des risques et des mesures préventives	26
1.1.5.3 Déclaration des ventes.....	26
1.1.6 Quelle est la réglementation autour des allégations sur les produits cosmétiques ? ...	26
1.1.7 Quelle est la réglementation autour des perturbateurs endocriniens ? Comment sont-ils évalués?.....	28
1.1.8 Quelle est la réglementation autour des nanoparticules ? Comment sont-elles évaluées ?.....	33
1.1.9 Quelle est la réglementation autour du bio et du naturel en cosmétique ?.....	36

2. Emergence des applications de décryptage cosmétique : les polémiques des ingrédients cosmétiques mises en avant	39
2.1 Les applications de décryptage cosmétique	39
2.1.1 Yuka	39
2.1.1.1 Généralités et base de données	39
2.1.1.2 Fonctionnalités et méthode de notation	40
2.1.2 QuelCosmetic / QuelProduit	41
2.1.2.1 Généralités et base de données	41
2.1.2.2 Fonctionnalités et méthode de notation	42
2.1.3 INCI Beauty	43
2.1.3.1 Généralités et base de données	43
2.1.3.2 Fonctionnalités et méthode de notation	44
2.1.4 Clean Beauty	45
2.1.4.1 Généralités et base de données	45
2.1.4.2 Fonctionnalités et méthode de notation	46
2.2 Les principales polémiques du secteur mises en avant	46
2.2.1 Les conservateurs	46
2.2.1.1 Les parabènes	48
2.2.1.1.1 Caractéristiques et utilisation	48
2.2.1.1.2 Toxicité et risques	49
2.2.1.1.3 Evolution de la réglementation	51
2.2.1.2 Isothiazolinones	52
2.2.1.2.1 Caractéristiques et utilisation	52
2.2.1.2.2 Toxicité et risques	53
2.2.1.2.3 Evolutions de la réglementation	54
2.2.1.3 Phénoxyéthanol	55
2.2.1.3.1 Caractéristiques et utilisation	55
2.2.1.3.2 Toxicité et risques	56
2.2.1.3.3 Evolutions de la réglementation	57
2.2.1.4 Formaldéhyde et libérateurs de formaldéhyde	58
2.2.1.4.1 Caractéristiques et utilisations	58
2.2.1.4.2 Toxicité et risques	60
2.2.1.4.3 Evolutions de la réglementation	62
2.2.1.5 Triclocarban et Triclosan	64
2.2.1.5.1 Caractéristiques et utilisations	64
2.2.1.5.2 Toxicité et risques	65

2.2.1.5.2.1	Triclocarban	65
2.2.1.5.2.2	Triclosan.....	66
2.2.1.5.3	Evolution de la réglementation.....	67
2.2.1.5.3.1	Triclocarban	67
2.2.1.5.3.2	Triclosan.....	68
2.2.1.1	Conclusion sur les conservateurs.....	69
2.2.2	Les antioxydants : BHA (Butylhydroxyanisole) et BHT (Butylhydroxytoluène)	73
2.2.2.1	Caractéristiques et utilisations.....	73
2.2.2.2	Risques et toxicité	73
2.2.2.3	Evolution de la réglementation.....	75
2.2.3	Les Parfums.....	76
2.2.3.1	Caractéristiques et utilisation	76
2.2.3.2	Risques et toxicité	78
2.2.3.3	Evolution de la réglementation.....	79
2.2.3.4	Conclusions sur les parfums.....	81
2.2.4	Les filtres ultraviolets (UV).....	84
2.2.4.1	Rayonnements ultraviolets et photoprotection	84
2.2.4.2	Les filtres chimiques/organiques	88
2.2.4.2.1	La benzophénone-3 (BP-3)/Oxybenzone	91
2.2.4.2.2	Le 4-Methylbenzylidene Camphor	94
2.2.4.2.3	L'Octocrylène.....	96
2.2.4.2.4	Homosalate	99
2.2.4.3	Les filtres inorganiques	101
2.2.4.3.1	Le dioxyde de titane (nano).....	103
2.2.4.3.2	L'oxyde de zinc (nano).....	107
2.2.4.4	Conclusion sur les filtres UV.....	109
2.3	Impact sur le secteur cosmétique	111
3.	Le rôle du pharmacien d'officine face aux craintes des consommateurs vis-à-vis des ingrédients cosmétiques	114
3.1	La place du pharmacien d'officine dans le secteur cosmétique.	114
3.1.1	Un interlocuteur de choix	115
3.1.2	Un marché en phase avec la profession	116
3.2	Le conseil cosmétique à l'officine.....	117
3.2.1	Accueillir.....	118
3.2.2	Collecter	118
3.2.3	Rechercher	119

3.2.4	Reformuler	119
3.2.5	Proposer	120
3.2.6	Adapter	120
3.2.6.1	Les objections « sincères et fondées »	120
3.2.6.2	Les objections « sincères et infondées »	121
3.2.6.3	Les objections « non sincères et non fondées »	122
3.2.7	Echantillons	122
3.2.8	Prendre congé	123
3.3	Impact des applications sur le monde officinal	124
3.4	Limites des applications de décryptage cosmétique	126
3.4.1	Erreurs liées à la technologie	126
3.4.2	Des analyses divergentes et/ou trop restreintes	127
3.4.3	Des analyses inadaptées voire dangereuses	128
3.5	Le pharmacien d'officine et les effets indésirables des produits cosmétiques	133
3.5.1	La dermatite de contact	134
3.5.1.1	La dermatite de contact irritante	134
3.5.1.2	La dermatite de contact allergique	135
3.5.2	La photosensibilité	136
3.5.2.1	La phototoxicité	137
3.5.2.2	La photoallergie	137
3.5.3	Prise en charge et conseils associés	137
3.6	Limite du pharmacien d'officine	139
	Conclusions	141
	Bibliographie	144

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1 : logos attribués aux produits biologiques par les instances compétentes françaises et européennes (14).</u>	29
<u>Figure 2 : logos attribués par COSMEBIO aux produits cosmétiques répondant respectivement à leurs cahiers des charges d'un produit cosmétique naturel et biologique (15).</u>	30
<u>Figure 3 : Evolution de l'allergie de contact aux conservateurs (au moins un) de 23 138 patients suspectés d'avoir une dermatite allergique de contact, évaluée dans une clinique universitaire hospitalière à Copenhague entre 1985 et 2013 (72).</u>	61
<u>Figure 4 : Fréquence d'utilisation des conservateurs retrouvés dans les produits cosmétiques analysés en 2015 en Espagne par Pastor-Nieto et al. (51).</u>	62
<u>Figure 5 : : proportion de patch tests positifs aux 26 allergènes à étiquetage obligatoire et données cliniques associées sur les 1508 patch tests menés par le CHU Gentofte sur la période 01/2008-07/2010 (96).</u>	73
<u>Figure 6 : proportion des 26 allergènes listés sur plus de 3000 produits cosmétiques sélectionnés aléatoirement par le CVUA Karlsruhe en Allemagne en 2006-2007 (95).</u>	73

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1 : Evolution du marché de la « dermocosmétique » par rapport au marché global de la beauté (162).</u>	115
---	-----

LISTE DES ABREVIATIONS

4-MBC : 4-Methylbenzylidene Camphor

AFNOR : Association Française de Normalisation

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation l'Environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARPP : Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité

BHA : Butylhydroxyanisole

BHT : Butylhydroxytoluène

BMDL : Benchmark Dose Lower Limit

BMHCA : butylphenyl methylpropional

BP-3 : Benzophénone-3

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

BSE : Batterie Standard Européenne

CDAA : 2-Cyano-3,3-CiphenylAcrylic Acid

CE : Commission Européenne

CER : Comité d'Evaluation des Risques

CEHOS : European Federation for Cosmetic Ingredients et le Danish Centre on Endocrine Disrupters

CIRC : Centre international de Recherche sur le Cancer

CLP : Classification, Labelling, Packaging

CMR : Substances Cancérogènes/Mutagènes/Reprotoxiques

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CPNP : Cosmetic Products Notification Portal

CSP : Code de la Santé Publique

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

DIP : Dossier d'Information sur le Produit cosmétique

ECHA : European Chemicals Agency
EFSA : European Food Safety Authority
EHMC : Ethylhexyl méthoxycinnamate
EIG : Effet Indésirable Grave
EOGRTS : Extended One Generation Reproductive Toxicity Study
EPA : Environnement Protection Agency
FEBEA : Fédération des Entreprises de la BEAuté
FDA : Food and Drug Administration
HRIPT : Human Repeat Insult Patch Tests
IFRA : International Fragrance Research Association
INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
JOUE : Journal Officiel de l'Union Européenne
JRC : Joint Research Center
LOAEL : Lower Observed Adverse Effect Level
MCIT : Méthylchloroisothiazolinone
MDBGN : Méthyldibromo-glutaronitrile
MIT : Méthylisothiazolinone
MoS : Margin Of Safety
NOAEL : No Observed Adverse Effect Level
NTP : National Toxicology Program
OCDE : Organisation de Coopération et Développement Economique
PPS : Produits de Protection Solaire
REACH : Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals
RIFM : Research Institute for Fragrance Materials
RMOA : Risk Management Option Analysis
SCCNFP : Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products
SCCP : Scientific Committee on Consumer Products
SCCS : Scientific Committee on Consumer Safety
SED : Systemic Exposure Dose
SPF : Sun Protection Factor

TDSA : Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid

TiO₂ : Titanium Dioxide / Dioxyde de Titane

UV : Ultraviolet

UVA : Ultraviolet A

UVA1 : Ultraviolet A1

UVA2 : Ultraviolet A2

UVB : Ultraviolet B

UVC : Ultraviolet C

Zn : Zinc

ZnO : Zinc Oxide / Oxyde de Zinc

Introduction

Les préoccupations liées aux substances controversées dans les produits cosmétiques se sont peu à peu renforcées depuis les années 2000. Certaines substances sont pointées du doigt par les médias et les applications mobiles de décryptage des compositions cosmétiques Yuka, INCIBeauty, QuelProduit, etc. en raison des doutes qui planent autour de leur sécurité d'emploi, et les qualifient de « toxiques », « à risques » ou « indésirables ». Les substances utilisées en cosmétologie peuvent entraîner diverses réactions cutanées connus des autorités de santé (irritations, allergies, photosensibilisations, etc.). Cependant, ce sont les effets à plus long terme sur la santé qui inquiètent les consommateurs et les médias. De nombreuses polémiques ont fait le procès de ces substances au vu de leurs probables effets cancérigènes, mutagènes, ou toxiques pour la reproduction et de leur capacité supposée à perturber les systèmes endocriniens. Les évaluations de ces effets sont plus complexes, plus longues et moins tranchées que celles pour les effets à court termes. Les médias apportent bien souvent des informations désorganisées, imprécises et incertaines. Les consommateurs, soucieux de leur santé, cherchent donc à éviter ces substances et développent des craintes injustifiées envers les produits cosmétiques. Ces préoccupations sont prises en compte par les autorités qui réévaluent régulièrement la réglementation autour de ces substances afin de proposer des produits plus sûrs et plus transparents répondant aux attentes des consommateurs.

Dans cette thèse, nous verrons dans un premier temps la définition des produits cosmétiques et le cadre réglementaire les entourant ainsi que les notions fondamentales d'évaluation des risques pour assurer la sécurité de l'emploi des substances cosmétiques. Dans un second, nous aborderons les principales applications mobiles de décryptage des compositions cosmétiques, leurs modalités et critères de notation. Nous passerons en revue les caractéristiques, utilisations, toxicités, risques et changements réglementaires de plusieurs substances controversées (conservateurs, filtres ultraviolets, parfums, antioxydants) afin de discuter des principales polémiques soulignées par ces applications mobiles.

Dans un dernier temps, nous verrons l'impact de ces applications mobiles sur le monde officinal et le rôle de conseil qu'occupe le pharmacien d'officine de plus en plus sollicité au comptoir par les consommateurs dans leur recherche de sécurité et de produits cosmétiques adaptés à leur profil.

1 Les produits cosmétiques : généralités et réglementation

1.1 Généralités et réglementation

1.1.1 Qu'est-ce qu'un produit cosmétique ?

1.1.1.1 Définition

Selon l'article 2 du règlement (Commission Européenne, CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 ou « Règlement Cosmétique (CE) n°1223/2009 », un produit cosmétique est défini comme « toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et 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 » (1,2).

Par conséquent, tout produit destiné à être ingéré, inhalé, injecté ou implanté n'est pas considéré comme un produit cosmétique même s'il possède une action sur la peau, les dents, les phanères ou muqueuse buccale.

Par ailleurs, un produit cosmétique ne pourra revendiquer « des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines », propriétés relevant du médicament par présentation comme défini à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) (1,2).

Selon l'article R-5263 du CSP, est considéré comme produit cosmétique (3) :

- Crèmes, émulsions, laits, gels et huiles pour la peau (mains, visage, pieds, notamment) ;
- Masques de beauté, à l'exclusion des produits d'abrasion superficielle de la peau par voie chimique ;
- Fonds de teint (liquides, pâtes, poudres) ;
- Poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle et autres poudres ;
- Savons de toilette, savons déodorants et autres savons ;
- Parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ;

- Préparations pour le bain et la douche (sels, mousses, huiles, gel et autres préparations) ;
- Dépilatoires ;
- Déodorants et antisudoraux ;
- Produits de soins capillaires :
 - Teintures capillaires et décolorants ;
 - Produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation ;
 - Produits de mise en plis ;
- Produits de nettoyage (laits, poudres, shampooings) ;
- Produits d'entretien pour la chevelure (laits, crèmes, huiles) ;
- Produits de coiffage (laits, laques, brillantines) ;
- Produits pour le rasage (savons, mousses, laits et autres produits) ;
- Produits de maquillage et démaquillage du visage et des yeux ;
- Produits destinés à être appliqués sur les lèvres ;
- Produits pour soins dentaires et buccaux ;
- Produits pour les soins et le maquillage des ongles ;
- Produits pour les soins intimes externes ;
- Produits solaires ;
- Produits de bronzage sans soleil ;
- Produits permettant de blanchir la peau ;
- Produits antirides.

1.1.1.2 Composition

Un produit cosmétique se compose de trois types d'ingrédients cosmétique (2) :

- Les substances actives ou actifs constituent les substances responsables de l'efficacité et de l'action revendiquée du produit cosmétique.
- Les excipients sont des substances sans activité cosmétique propre. Ils véhiculent les substances actives jusqu'à leur cible et conditionnent la galénique du produit cosmétique.

- Les additifs sont des substances procurant des propriétés au produit cosmétique mais ne sont pas responsables de son efficacité et de l'action revendiquée. Ils agissent entre autres sur la conservation (conservateurs), les caractéristiques sensorielles et organoleptiques telles que l'odeur, la couleur, la saveur, *etc.* (colorants, parfums, *etc.*).

1.1.2 Différence entre cosmétologie et dermocosmétologie

Les produits dermo-cosmétiques sont affiliés aux produits cosmétiques et d'hygiène corporelle définis par l'article L.5131-1 du code de la santé publique et décrits comme « les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle distribués par l'intermédiaire de systèmes de distribution sélective et offerts avec le conseil d'un pharmacien ». Par conséquent, les produits dermo-cosmétiques ne sont pas réglementairement définis et sont régis par les mêmes textes de loi que les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Les laboratoires en charge de la recherche, du développement et de la production (comme Pierre Fabre, à l'origine du concept dermo-cosmétique) s'accordent à caractériser les produits dermo-cosmétiques par leur qualité, leur technicité (dermatologie thermale, biotechnologies, cosmétique stérile, *etc.*) et leur capacité à répondre aux problématiques de peau/phanères, ainsi que par leur recommandation par les médecins et pharmaciens auprès de leurs patients (4).

1.1.3 Quelles sont les réglementations encadrant les produits cosmétiques ?

1.1.3.1 Au niveau européen

1.1.3.1.1 Le Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 ou « Règlement Cosmétique (CE) n°1223/2009 »

La Commission Européenne (CE) est l'instance de référence. Elle établit la législation et les décisions de justice de l'Union Européenne dans de nombreux domaines dont celui de la cosmétique. Le texte de loi en vigueur pour les cosmétiques est le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 et ses annexes, ou

« Règlement Cosmétique n°1223/2009 ». Il est régulièrement mis à jour par des règlements dont le dernier date du 01/12/2023. Ses dispositions s'appliquent dans toute l'Union Européenne et sont les mêmes pour tous les Etats membres (1,5).

Les décisions se prennent sur la base de la CosIng (Base de données de la Commission Européenne sur les ingrédients cosmétiques) et sur les avis du Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) devenu en 2008 le Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Ce comité indépendant de la Commission Européenne est chargé de donner un avis technique et scientifique sur la sécurité d'emploi des produits non alimentaires dont les cosmétiques (1,5).

1.1.3.1.2 Le Règlement (CE) n°1272/2008 dit CLP (Classification, Labelling, Packaging)

Les produits cosmétiques sont également soumis au règlement européen n°1272/2008 instauré par l'European Chemicals Agency (ECHA). Autrement appelé Règlement Classification, Labelling, Packaging (CLP), il définit les règles de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances chimiques et des mélanges. Ce règlement est retrouvé à l'article 15 du règlement cosmétique n°1223/2009. Il permet une harmonisation des pratiques au sein de l'union européenne et ainsi une meilleure communication sur les dangers associés aux substances chimiques et mélanges (1,5).

Les substances cancérigènes/mutagènes/reprotoxiques (CMR) sont soumises au règlement CLP n°1272/2008 qui les classent selon 3 catégories :

- Catégorie 1A : substances dont le potentiel CMR est avéré
- Catégorie 1B : substances dont le potentiel CMR est supposé
- Catégorie 2 : substances dont le potentiel CMR est suspecté

L'annexe IV partie 3 du règlement n°1272/2008 prévoit que l'utilisation des substances classées 1A et 1B est interdite dans les produits cosmétiques. A titre exceptionnel, une dérogation peut être accordée pour l'utilisation de substances classées 2 si et seulement si une opinion favorable du SCCS sur la sécurité d'utilisation pour la santé humaine de ces substances dans les produits cosmétiques est rendue à la commission européenne (2).

Il y a quelques années, il était possible, à titre exceptionnel, de formuler des produits cosmétiques ayant des substances classées 1A ou 1B sous conditions :

- D'une conformité aux prescriptions relatives à la sécurité des denrées alimentaires
- D'une absence de substance de substitution appropriée
- D'un usage particulier à une catégorie de produits, avec une exposition déterminée
- D'un avis favorable du SCCS jugeant leur utilisation comme sûre dans les produits cosmétiques.

Elles étaient alors inscrites en annexes sur les listes des substances autorisées ou soumises à restriction (5).

Le règlement européen n°2019/831 appelé « omnibus » applicable depuis le 12/06/2019, prévoit une classification harmonisée des substances CMR sur la base d'une évaluation scientifique réalisée par le Comité d'Evaluation des Risques (CER) de l'Agence européenne des produits chimiques. Lors de sa parution, ce règlement a permis d'inscrire 227 substances CMR à l'annexe II du règlement cosmétique n°1223/2009 portant sur les substances interdites d'utilisation dans les produits cosmétiques. L'annexe III portant sur les restrictions d'utilisation de certaines substances a également été modifiée. L'annexe V portant sur les conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques a été actualisée avec la suppression de 5 substances : formaldéhyde et paraformaldéhyde, quaternium-15, chlorophène et chloroacétamide (6).

Le 17 décembre 2022, la cinquième édition du règlement « omnibus » a été appliquée. Ce règlement est régulièrement actualisé, permettant de modifier les annexes (majoritairement II et III) du règlement cosmétique n°1223/2009 afin que les produits cosmétiques sur le marché soient encadrés sans délais de façon plus stricte et sûre pour la santé humaine.

1.1.3.1.3 Le Règlement (CE) n°1907/2006 dit REACH

Le règlement (CE) n°1907/2006 aussi appelé Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals (REACH) et également instauré par l'ECHA encadre les produits cosmétiques. Ses objectifs sont la protection de la santé et de l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques. Ses dispositions prévoient l'enregistrement et l'évaluation de substances,

leur autorisation et la restriction d'utilisation de certaines substances dont les risques sont identifiés. Le coRAP (plan d'action continu communautaire) constitue l'ordre de priorité d'évaluation des substances chimiques par les états membres (7).

1.1.3.2 Au niveau national

Au niveau Français, les autorités compétentes sont 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) qui, conjointement selon les spécificités et les compétences techniques de chacune, veillent à ce que les obligations prévues par les textes soient appliquées par les laboratoires cosmétiques. Elles sont toutes deux indépendantes de la Commission Européenne et du SCCS.

Les cosmétiques en France sont également encadrés par le CSP par les articles L.5131-1 à L. 5131-8 et L. 5431-1 à L.5431- 9 issus de la loi n° 2014-201 du 24 février 2014 apportant des dispositions adaptatives au droit de l'Union européenne dans le domaine de la santé (23 mises à jour en 6 ans) (1,5).

1.1.4 Quelles sont les obligations pour mettre un produit cosmétique sur le marché en France ?

Un produit cosmétique n'est pas soumis à une autorisation de mise sur le marché comme pour les médicaments mais il incombe à la personne responsable (qui peut être le fabricant, le mandataire, le distributeur ou l'importateur du produit) d'assurer la conformité au règlement et la sécurité d'emploi pour la santé du consommateur. Les exigences en question sont détaillées ci-après.

1.1.4.1 La composition du produit cosmétique

Elle doit être conforme à l'article 14 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 et ses annexes. On y trouve les substances interdites (annexe II), substances soumises à restriction (annexe

III), substances autorisées en tant que colorants (annexe IV), conservateurs (annexe V) et filtres ultraviolets (annexe VI) afin de garantir la sécurité d'emploi et prévenir tout risque pour la santé du consommateur (1,2).

Elle doit être conforme au Règlement (CE) n°1272/2008 dit Règlement CLP visible à l'article 15 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 soit l'interdiction d'utilisation de substances classées CMR. A titre exceptionnel, des dérogations d'utilisation peuvent être attribuées sous certaines conditions strictes également visibles à l'article 15 (1,2).

Elle doit être conforme aux dispositions énoncées dans l'article 16 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 en cas d'utilisation de nanoparticules dans le produit cosmétique. En effet, la notification à la Commission Européenne des produits cosmétiques contenant des nanomatériaux à mettre sur le marché de l'Union européenne est obligatoire. Les nanoparticules en question seront alors évaluées, ce qui aboutira à l'autorisation, la restriction, ou l'interdiction de leur utilisation dans les produits cosmétiques (1,2).

1.1.4.2 Les règles de fabrication

Conformément à l'article 8 du Règlement Cosmétique n°1223/2009, la fabrication doit être réalisée en vertu des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). La norme NF EN ISO 22716 éditée par l'Association Française de Normalisation (AFNOR) et publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) C123/3 du 21/4/2011, établit des lignes directives (non opposables) afin d'assurer le respect des BPF lors de la fabrication et du conditionnement d'un produit cosmétique (1,2).

1.1.4.3 Les règles d'étiquetage

L'article 19 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 prévoit une harmonisation au niveau européen des étiquetages des produits cosmétiques afin d'optimiser la communication sur les dangers et précautions d'emploi.

Ainsi, les conditionnements primaire et secondaire doivent comporter (sauf exceptions visibles à l'article 19) (1,2,8) :

- Le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable établie dans la Communauté
- Le pays d'origine des produits lorsqu'ils sont importés
- Le contenu nominal (le symbole  indique qu'un produit est conforme aux règles de l'UE relatives à l'indication du volume ou du poids et aux méthodes de mesure)
- La date de péremption avant ouverture (visible grâce au symbole )
- La durée d'utilisation après ouverture (visible grâce au symbole )
- Les précautions particulières d'emploi
- Le numéro de lot de fabrication
- La fonction du produit
- La liste des ingrédients ou liste INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients). Au niveau européen, la dénomination des ingrédients sur l'étiquetage d'un produit cosmétique doit être conforme au « Glossaire des dénominations communes des ingrédients à utiliser dans l'étiquetage des produits cosmétiques » dont la dernière mise à jour date du 29/04/2023.

1.1.4.4 La constitution du dossier d'information sur le produit cosmétique

Il s'agit d'un rapport d'évaluation de la sécurité du produit cosmétique donné. Il doit être conservé 10 ans après la mise sur le marché par la personne responsable et doit être disponible en permanence aux autorités compétentes. En effet, additionné aux contrôles ciblés et contrôles par échantillonnages, le Dossier d'Information sur le Produit cosmétique (DIP) permet aux autorités compétentes de vérifier la conformité du produit cosmétique au Règlement Cosmétique n°1223/2009.

L'article 11 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 précise le contenu du DIP :

- Une description du produit cosmétique permettant l'établissement d'un lien clair entre le dossier d'information et le produit cosmétique concerné : le nom exact du produit, les formules qualitative et quantitative, les noms de code, d'identification ou de formule.

- Un rapport de sécurité rédigé conformément à l'annexe I du Règlement Cosmétique n°1223/2009.
- Une description des méthodes de fabrication et conditionnement ainsi qu'une déclaration de conformité aux BPF.
- Toute donnée relative à l'expérimentation animale effectuée au titre d'une réglementation autre que celle prévue à l'article 18 du Règlement Cosmétique n°1223/2009.

L'article 18 vise à interdire la mise sur le marché de produits cosmétiques ayant fait l'objet d'expérimentation animale. Cependant, un ingrédient contenu dans une formulation cosmétique peut être soumis à plusieurs réglementations en fonction de ses différents secteurs d'utilisation rendant l'expérimentation animale obligatoire/possible.

Ceci implique que sa rédaction soit réalisée sur la base d'informations pertinentes et d'une évaluation par une personne qualifiée (diplôme ou titre sanctionnant une formation universitaire d'enseignement en pharmacie, toxicologie, médecine ou dans une discipline analogue ou une formation reconnue équivalente par un Etat membre ; A savoir qu'aucun diplôme particulier n'est désormais requis pour la personne responsable) afin de démontrer la conformité du produit cosmétique à l'article 3 du Règlement Cosmétique n°1223/2009.

Il n'existe pas de méthodologie opposable pour l'évaluation de la sécurité mais les autorités compétentes, comme la Commission Européenne ou l'ANSM, et les comités experts comme le SCCS mettent à disposition des lignes directrices (conformément à la procédure de réglementation visée à l'article 32, paragraphe 2) à disposition des industriels afin de satisfaire aux exigences établies à l'annexe I du Règlement Cosmétique n°1223/2009 (1,2).

La personne responsable devra s'assurer (1,2) :

- Que l'usage auquel le produit cosmétique est destiné et l'exposition systémique attendue aux différents ingrédients dans une formulation finale sont pris en compte dans l'évaluation de la sécurité ;
- Qu'une approche appropriée fondée sur la force probante est utilisée dans l'évaluation de la sécurité pour passer en revue les données émanant de toutes les sources existantes ;

- Que le rapport sur la sécurité du produit cosmétique soit actualisé en tenant compte des informations pertinentes complémentaires apparues après la mise sur le marché du produit.

Selon le guide de « bonnes pratiques d'évaluation » de l'ANSM, il convient dans un premier temps au fabricant et son équipe de s'assurer de la conformité du produit aux modalités prévues à l'article R.5131-3. Celui-ci fixe une liste négative d'ingrédients ne pouvant pas rentrer dans la composition d'un produit cosmétique (ou uniquement sous certaines conditions) et une liste positive d'ingrédients pouvant entrer dans la composition d'un produit cosmétique uniquement sous certaines conditions. Les ingrédients devront être clairement identifiés ainsi que certaines données de sécurité (existantes et nouvelles) les concernant afin d'envisager plus tard un éventuel usage en cosmétique. Les données relatives au degré de pureté, la toxicité aiguë, le potentiel génotoxique, la tolérance locale, la phototoxicité et le potentiel sensibilisant de la substance font partie, entre autres, des données à collecter. Si l'exploitation de ces données permet d'envisager un usage cosmétique, celui-ci doit être précisément établi. Il convient alors de caractériser la catégorie de produit cosmétique (savons, shampooings, *etc.*), le mode d'application (produit rincé ou non rincé) ainsi que son site et sa surface (peau lésée ou non lésée), la concentration, la durée et la fréquence de contact, la population concernée (population à risques ou non : enfants, femmes enceintes, *etc.*).

Après avoir établi précisément l'usage cosmétique, les données de sécurité sont réévaluées. L'étape de formulation d'un produit cosmétique permet de moduler le profil d'exposition des ingrédients qui le composent. Les caractéristiques physicochimiques propres à un ingrédient ne seront pas systématiquement les mêmes lorsque celui-ci sera formulé avec d'autres substances. Il résulte ainsi de l'étape de formulation un produit final ayant des caractéristiques organoleptiques et toxicologiques différentes de la simple addition de celles des ingrédients qui le composent. La personne responsable veille, afin de démontrer que ce produit est conforme à l'article 3, à ce que sa sécurité soit évaluée sur la base des informations appropriées et à ce qu'un rapport sur la sécurité du produit cosmétique soit établi conformément à l'annexe I. Durant cette étape, la détermination des paramètres toxicologiques comme la No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) ou l'exposition systémique prévue est primordiale.

La NOAEL est obtenue lors d'études toxicologiques réalisées chez l'animal (si la substance est soumise à d'autres réglementations que celle du Règlement Cosmétique n°1223/2009) ou chez l'homme dans de rares cas. Ces études s'articulent, en général, autour de la détermination des effets indésirables que la substance évaluée pourrait provoquer chez l'animal ou l'homme, associée à des essais d'administration répétée de doses croissantes de cette même substance jusqu'à l'apparition d'un effet indésirable. La NOAEL constituera alors la dose maximale sans effet néfaste observé, la Lower Observed Adverse Effect Level (LOAEL) constituera la dose la plus faible avec effet néfaste observé.

L'exposition systémique est estimée en fonction du type et de la quantité du produit appliqué, des caractéristiques physico-chimiques des ingrédients (poids moléculaire, ratio octanol/eau, pénétration cutanée, *etc.*) et des données expérimentales disponibles à ce jour, tels que définis dans les lignes directrices du SCCS, de l'ECHA, de l'Organisation de Coopération et Développement Economique (OCDE) et/ou de l'Environnement Protection Agency (EPA). S'il n'existe à ce jour aucune donnée expérimentale ou physico-chimique, alors l'exposition systémique prévue sera calculée de manière théorique en considérant que 100% de la quantité des ingrédients pénètre dans l'organisme. L'évaluateur établira une marge de sécurité (ou Margin of Safety (MoS)) d'emploi du produit en calculant le ratio NOAEL/exposition systémique, qui déterminera si le produit peut faire ou non l'objet d'un usage cosmétique avec ou sans restriction. Quand les données chez l'animal sont extrapolées à l'homme, la NOAEL retenue pour le calcul de la marge de sécurité doit être la plus basse possible et constitue un critère majeur lors du verdict de l'évaluateur. En cas d'absence de NOAEL, la LOAEL pourra être utilisée pour le calcul de la marge de sécurité avec un facteur de sécurité supplémentaire (9,10).

En général, l'évaluation de la sécurité est réalisée par des laboratoires de recherche clinique certifiés Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) indépendants de l'industriel. Ces laboratoires sont également contrôlés par l'ANSM afin d'optimiser la fiabilité et l'indépendance de l'évaluation, et par conséquent, la qualité et la sécurité des dits produits cosmétiques amenés à être inexorablement contrôlés.

1.1.4.5 Déclaration/notification aux instances

Tout établissement de fabrication ou de conditionnement d'un produit cosmétique doit faire une déclaration à la direction de l'inspection de l'ANSM comme prévu à l'article L. 5131-2 du CSP.

De plus, avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique, la personne responsable et/ou le distributeur doit faire une notification à la Commission Européenne. En effet, elle consiste en la transmission d'un certain nombre d'informations via le portail électronique « Cosmetic Products Notification Portal » (CPNP) afin d'identifier de manière précise la personne responsable, son produit cosmétique et toutes les exigences du Règlement Cosmétique n°1223/2009. Toutes les informations demandées sont retrouvables à l'article 13 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 (1,2).

1.1.5 Quelles sont les obligations après la mise sur le marché d'un produit cosmétique en France ?

1.1.5.1 La déclaration des effets indésirables graves

L'article 2 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 définit un Effet Indésirable Grave (EIG) comme « un effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès ».

Il incombe à la personne responsable de déclarer aux autorités compétentes de l'état membre où le produit cosmétique est mis sur le marché (via la cosmétovigilance (ANSM) en France) tout effet indésirable grave survenu ou attendu pour un produit cosmétique donné ainsi que les mesures correctives prises. Ces informations seront ensuite partagées sans délais avec les autorités compétentes des autres états membres.

Cette obligation de déclaration des EIG concerne également les professionnels de santé. Ils ont également la possibilité de déclarer les autres effets indésirables dont ils ont connaissance, ainsi que les effets susceptibles de résulter d'un mésusage (article L.5131-5 du CSP). Par ailleurs, selon le même article (article L.5131-5 du CSP), les consommateurs et utilisateurs professionnels peuvent déclarer à la cosmétovigilance (ANSM) tout effet indésirable

faisant suite à l'utilisation d'un produit cosmétique, ainsi les effets susceptibles de résulter d'un mésusage (1,2).

1.1.5.2 Signalement des risques et des mesures préventives

En vertu des articles 5 et 6 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 et de l'article L.221-1-3 du code de la consommation, tout acteur professionnel doit signaler aux autorités compétentes (DGCCRF et direction de surveillance de l'ANSM) les risques que présentent le produit cosmétique mis sur le marché ainsi que les mesures prises pour écarter ces mêmes risques (1,2).

1.1.5.3 Déclaration des ventes

En application de l'article L. 5121-18 du CSP et de l'article 1600-0 P du code général des impôts, les redevables de la taxe sur les produits cosmétiques, soit les personnes ayant réalisées les premières ventes en France, doivent déclarer leurs ventes sur l'année à l'ANSM avant le 31 mars de l'année en cours (1,2).

1.1.6 Quelle est la réglementation autour des allégations sur les produits cosmétiques ?

Un produit cosmétique ne peut être présenté comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Un tel produit relève dans ce cas de la définition du médicament par présentation prévue à l'article L. 5111-1 du code de la santé publique (CSP).

Les allégations sur les produits cosmétiques ne doivent pas être trompeuses pour les consommateurs. Ainsi, les allégations sous forme de textes, de dénominations, de marques, d'images et autres signes sur l'étiquetage, pour la mise à disposition sur le marché et la publicité ne peuvent être utilisées pour attribuer aux produits cosmétiques des caractéristiques ou des fonctions qu'ils ne possèdent pas.

Le Règlement (UE) N° 655/2013 de la Commission Européenne du 10 juillet 2013, visible à l'article 20 du Règlement Cosmétique 1223/2009, fixe les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées (1,2) :

- Conformité avec la législation
- Véracité
- Éléments probants
- Sincérité
- Équité
- Choix en connaissance de cause

Le 1er juillet 2019, la version du 3 juillet 2017 d'un document technique sur les allégations issu d'un sous-groupe de travail mandaté par la Commission européenne, et la dernière version de la recommandation de l'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité (ARPP) sur les produits cosmétiques sont « entrés en vigueur ». Ils apportent des précisions sur l'application des critères communs posés par le Règlement (UE) N° 655/2013, notamment sur les allégations « sans » interdites lors de la mise sur le marché des produits cosmétiques. On retrouve (11) :

- Les allégations « sans... » substance interdite ou autres allégations sur des caractéristiques imposées par la réglementation (Ex. : « sans corticostéroïdes », « non testé sur les animaux ») en raison de la non-conformité au critère « conformité avec la législation » du Règlement (UE) n° 655/2013
- Les allégations « sans... » invérifiables (Ex. : « sans perturbateurs endocriniens », « sans allergènes ») en raison de la non-conformité aux critères « véracité » et « éléments probants » du Règlement (UE) n° 655/2013.
- Les allégations « sans » substances réglementées (Ex. : « sans sodium laureth sulfate », « sans triclosan », etc.) en raison de la non-conformité du critère « équité » du Règlement (UE) n° 655/2013. En effet, ces allégations entretiennent la méfiance et nuit à la lisibilité des messages d'information destinés aux consommateurs.

- Les allégations « sans » groupe ou famille de substances (Ex. : « sans parabènes », « sans nanomatériaux ») pour la même raison que celles « sans » substances réglementées.

Ces documents apportent également des précisions sur certaines allégations « sans » autorisées par le Règlement (UE) N° 655/2013. Sont autorisées uniquement les allégations « sans » ayant un but informatif vis-à-vis du consommateur en vertu du critère commun « choix en connaissance de cause » du règlement (UE) n° 655/2013. On retrouve entre autres (11) :

- « Sans conservateur » si aucune substance ne possède de caractère antimicrobien. Cette allégation pourra toutefois faire l'objet d'un examen au cas par cas afin de vérifier que le consommateur ne soit pas trompé sur l'utilisation d'ingrédients destinés à la conservation du produit.
- « Sans alcool » est autorisé car il est avéré que l'alcool peut être inadapté pour certains consommateurs.
- « Sans parfum », « sans colorant » sont également considérés comme apportant une information utile au consommateur.
- « Sans tensio-actifs sulfatés », « sans silicones » et « sans huiles minérales ou de synthèse » peuvent être considérées comme apportant une information utile dans la mesure où elles mettent en avant un produit innovant ou dont les ingrédients ou le mode de fabrication sont susceptibles de présenter un intérêt qualitatif.

1.1.7 Quelle est la réglementation autour des perturbateurs endocriniens ? Comment sont-ils évalués ?

Aujourd'hui, la qualité d'évaluation de la sécurité, de contrôle des autorités et de veille sanitaire (cosmétovigilance) permettent de répondre efficacement aux effets sur la santé à court terme des produits cosmétiques. Ce sont les effets sur la santé à long terme des ingrédients appelés « perturbateurs endocriniens » qui préoccupent fortement la communauté scientifique depuis 1990 ainsi que la société au vu de la médiatisation du sujet.

Certaines substances chimiques utilisées comme ingrédients cosmétiques sont également retrouvées dans d'autres secteurs (alimentation, produits d'entretien, pesticides, *etc.*). De nombreux scientifiques redoutent que leur présence de plus en plus fréquente aboutisse à des « effets cumulatifs et/ou cocktails ».

En ce sens, la Commission Européenne a adopté, en décembre 1999, la stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens. En novembre 2018, cette stratégie a été révisée et approfondie grâce aux domaines de la recherche, de la réglementation et de la coopération internationale.

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques ayant la capacité d'altérer les systèmes endocriniens des humains et animaux, nuisant ainsi à leur santé. Ils pourraient être à l'origine de troubles gynécologiques (baisse de la qualité du sperme, augmentation de la fréquence d'anomalies du développement des organes ou de la fonction de reproduction, abaissement de l'âge de la puberté, *etc.*), troubles de la croissance, des troubles du développement neurologique, des troubles de la fonction immunitaire ou encore l'apparition de certains cancers (cancers hormono-dépendants) et maladies métaboliques comme le diabète. Bien qu'aucune définition réglementaire n'existe à ce jour, il existe un large consensus sur la définition de 2002 fournie par le programme international sur la sécurité des substances chimiques. Un perturbateur endocrinien est : « une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant de ce fait des effets indésirables sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au niveau des (sous-)populations ». Ce consensus s'étend également aux fenêtres d'exposition les plus sensibles soit les périodes importantes du développement (fœtal et la puberté).

De nombreuses publications au fil du temps ont permis de mieux caractériser et comprendre les perturbateurs endocriniens. Malheureusement, des lacunes dans les connaissances persistent et imposent certaines limites dans la compréhension du lien de causalité entre exposition aux perturbateurs endocriniens et apparition de conséquences sur la santé et l'environnement. De nombreux facteurs entrent en compte dans l'apparition de troubles endocriniens (génétique, alimentation, mode de vie, facteurs environnementaux, *etc.*) et freine la détermination des mécanismes d'action spécifiques de la perturbation endocrinienne par rapport aux autres causes possibles des effets néfastes observés. Les connaissances sur les principes toxicologiques applicables aux perturbateurs endocriniens sont éga-

lement lacunaires. En général, les substances chimiques n'entraînent des effets sanitaires qu'à partir d'une dose-seuil bien définie, ce qu'on appelle « effet seuil ». Certains estiment qu'il n'est pas possible d'établir un effet seuil sûr pour les perturbateurs endocriniens. Des relations dose effet non monotones ainsi que des effets à faibles doses ont été rapportés dans la littérature. Selon de multiples publications (12–15), l'existence d'une dose seuil pour les perturbateurs endocriniens ne peut être clairement établie à travers des études toxicologiques empiriques. Par conséquent, il est indispensable d'avoir à disposition plusieurs informations complémentaires, comme le mécanisme d'action associé à une connaissance suffisante des systèmes endocriniens des populations étudiées, afin d'identifier un perturbateur endocrinien. En effet, les données toxicologiques ne sont pas nécessaires à l'identification d'un perturbateur endocrinien mais seulement pour les évaluations des risques (15).

La majorité des perturbateurs endocriniens sont des perturbateurs endocriniens supposés. En effet, un peu plus d'une centaine de substances ont été classées comme perturbateurs endocriniens « avérés » par l'ECHA. Environ une soixantaine, comme le bisphénol A, le Benzyl butyl phthalate (BBP) ou le Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), ont été par la suite interdits dans les différentes réglementations dont le Règlement Cosmétique n°1223/2009 par le biais de la réglementation REACH (capacité de migrer dans la composition des produits cosmétiques quand ils sont contenus dans le/les conditionnements) (16).

En 2013, L'Autorité européenne de sécurité des aliments s'est penchée sur les lignes directrices existantes pour les essais applicables aux perturbateurs endocriniens. Elle conclut en 2013 qu'un perturbateur endocrinien est caractérisé par 3 critères :

- La présence d'un effet indésirable sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au niveau des (sous-)populations
- La présence d'une activité endocrine
- La présence d'un lien de causalité plausible entre la relation des deux précédents critères

Une série d'essais suffisants était (ou allait être prochainement) disponible en 2013 pour certains mécanismes endocriniens chez les mammifères et les poissons susceptibles d'être affectés par les perturbateurs endocriniens (synthèse d'œstrogènes, d'androgènes, d'hormones thyroïdiennes et la stéroïdogénèse : EATS (Estrogen, Androgen, Thyroid and Steroidogenesis)). Cependant, pour certains cancers hormonaux ou les troubles du métabo-

lisme/l'obésité, aucun modèle prédictif adéquat n'existe et aucune étude individuelle n'a été menée pour évaluer les effets de l'exposition des mammifères pendant toute la durée de leur cycle de vie, conformément aux lignes directrices publiées en 2012 par l'OCDE : Guidance Document on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption (17).

La Commission européenne a financé plusieurs projets collaboratifs plurinationaux axés sur le recensement des lacunes présentées par les lignes directrices pour les essais et des moyens d'y remédier, sur la fixation de priorités pour l'élaboration ultérieure de lignes directrices, ainsi que sur l'élaboration de nouvelles lignes directrices ou l'amélioration de celles qui existent déjà. Nous pouvons citer la méthode *in vitro* AR-CALUX® validée par le Joint Research Center (JRC), ou Centre Commun de Recherche en français, comme méthode alternative à l'expérimentation animale sur l'identification des substances « androgen-like » et intégrée aux lignes directrices OCDE en 2020 (18,19).

La stratégie de la Commission Européenne pour les années futures se fonde sur le principe de précaution et vise à :

- Réduire l'exposition des populations et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens,
- Définir des critères horizontaux pour l'identification des perturbateurs endocriniens afin d'éviter toute différence au sein des différentes législations en s'appuyant sur les critères élaborés pour les pesticides et les biocides,
- Développer rapidement une base de recherche approfondie pour une prise de décision efficace,
- Promouvoir une communication et coopération internationales actives permettant de travailler ensemble.

La Commission Européenne entend remplir ses objectifs en mettant en place différents types d'action comme :

- Mettre en place un forum/bilan annuel permettant d'échanger des informations et des bonnes pratiques au niveau international,
- Envisager l'inscription des perturbateurs endocriniens au système international existant de classification des produits chimiques,

- Lancer un guichet web consacré aux perturbateurs endocriniens, de campagnes d'information et d'éducation spécifiques afin de fournir aux consommateurs européens des informations claires, complètes et fiables,
- Fournir le soutien nécessaire à la recherche afin de combler les lacunes des connaissances sur les perturbateurs endocriniens,
- Entamer la première évaluation exhaustive du cadre législatif existant en matière de perturbateurs endocriniens.

La Commission Européenne vise à évaluer 300 substances phytopharmaceutiques supposées perturbateurs endocriniens d'ici 2025 et 100 substances biocides supposées perturbateurs endocriniens d'ici 2024 (20).

En ce qui concerne le secteur cosmétique, le règlement REACH mentionne spécifiquement à l'article 57 les perturbateurs endocriniens comme des substances susceptibles d'être identifiées comme extrêmement préoccupantes (CoRAP). Si ces substances sont considérées comme prioritaires, elles sont soumises à des exigences d'autorisation, voire des restrictions. L'ECHA a monté un groupe d'expert à cet effet afin de traiter urgemment le problème des perturbateurs endocriniens sous la législation REACH.

L'article 15 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 mentionne également les perturbateurs endocriniens : « 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 ».

La Commission Européenne base ses décisions législatives concernant le secteur cosmétique sur les évaluations du SCCS. Dans ses évaluations, le SCCS traite du potentiel perturbateur endocrinien des substances chimiques sur la base des lignes directrices applicables aux perturbateurs endocriniens régulièrement révisées. Le SCCS se prononce sur la sécurité d'emploi des substances chimiques supposées perturbateurs endocriniens en prenant en compte les données/prévisions disponibles sur l'exposition et sur les paramètres critiques de ces substances (2).

Néanmoins, l'interdiction de l'expérimentation animale en cosmétique rend la différenciation entre un perturbateur endocrinien supposé et avéré difficile. Malgré les efforts engagés,

le développement des méthodes alternatives doit s'accélérer afin d'optimiser l'évaluation des perturbateurs endocriniens en cosmétique.

1.1.8 Quelle est la réglementation autour des nanoparticules ? Comment sont-elles évaluées ?

Les nanomatériaux sont définis par le Règlement Cosmétique n°1223/2009 comme « un matériau insoluble ou bio-persistant, fabriqué intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nm ». La Commission Européenne recommande également de considérer comme nanomatériau un matériau dont au moins 50 % des particules le constituant dans la répartition par taille, sont des nanoparticules.

Le développement de la technologie de micronisation des particules a grandement élargi le champ de l'innovation en cosmétique. Les inquiétudes sur l'effet des nanoparticules sur la santé se sont peu à peu soulevées au vu de la popularité du procédé et sont toujours d'actualité.

Les dispositions prévues à l'article 16 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 encadrent l'utilisation des nanoparticules dans les produits cosmétiques. La personne responsable doit notifier à la Commission Européenne six mois avant la mise sur le marché les produits cosmétiques contenant des nanoparticules dans leur composition (en plus de la déclaration prévue à l'article 13).

En revanche, les dispositions prévues à l'article 16 ne s'appliquent pas aux nanomatériaux qui sont réglementés par l'article 14 relatif aux restrictions concernant les substances énumérées dans les annexes du même règlement (colorants, filtres ultraviolets ou agents conservateurs).

Lorsque la Commission Européenne émet des doutes sur la sécurité d'un nanomatériau, le SCCS (Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs) peut être saisi. Le SCCS dispose alors de 6 mois pour donner son avis. Dans le cas où des données nécessaires sont manquantes, la Commission Européenne demandera à la personne responsable de fournir ces dernières dans un délai explicitement mentionné. Le SCCS disposera de 6 mois

supplémentaires après fourniture des informations complémentaires pour rendre son avis définitif. En tenant compte de l'avis du SCCS, et lorsqu'il existe un risque potentiel pour la santé humaine, y compris lorsque les données sont insuffisantes, la Commission peut soumettre à restriction l'utilisation de l'ingrédient sous forme de nanomatériau, ou même l'interdire.

Afin de pouvoir évaluer au mieux les risques des nanoparticules, de nombreuses lignes directrices ont été publiées au cours de cette dernière décennie par de multiples instances : SCCS, Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES), ECHA, Food and Drug Administration (FDA), *etc.* Les dernières lignes directrices de référence en date sont celles du SCCS publiées en 2019. Elles ont pour objectif de faciliter les industriels à préparer leur dossier de sécurité d'emploi et d'optimiser le management des risques liés aux nanoparticules dont les dispositions sont retrouvables à l'article 16 du règlement 1223/2009 (6). Les lignes directrices se décomposent de la manière suivante :

1. Les prérequis (évoqués ci-dessus) pour l'évaluation de la sécurité d'emploi
2. La caractérisation physicochimique :
 - Taille et forme des particules
 - Solubilité et dispersion
 - Potentiel d'accumulation
 - Persistance
 - Propriétés chimiques et physiques
 - Concentration
 - Stabilité
 - Présence/absence d'un enrobage
 - Procédés de production
 - *etc.*
3. L'évaluation de l'exposition :
 - Fonctions et utilisation du produit cosmétique
 - Identification des différentes voies d'exposition (locale et/ou systémique) et des scénarios prévisibles

- Calculs des paramètres d'absorption.
- 4. La caractérisation de la dose réponse et l'identification des impuretés :
 - Evaluation des paramètres toxicologiques
 - Evaluation des paramètres spécifiques des nanoparticules : solubilité/dispersion, caractéristiques de surface, enrobage, potentiel CMR et immunogène
 - Validation des méthodes alternatives (sur la base des lignes directrices de l'OCDE) : *in silico*, *in vitro*
- 5. L'évaluation des risques des nanomatériaux :
 - Détermination du point of departure (POD) : NOAEL ou équivalent (LOAEL ; Benchmark Dose Lower Limit (BMDL))
 - Détermination de la Systemic Exposure Dose (SED)
 - Détermination de la Margin Of Safety (MOS)

Le Règlement Cosmétique n°1223/2009 impose également au fabricant la transparence vis-à-vis du consommateur au fabricant. Depuis le 11/07/2013, lorsqu'un produit cosmétique comporte un nanomatériau dans sa composition, la mention « [nano] » doit figurer après le nom de l'ingrédient en question dans la liste INCI visible sur l'étiquetage comme prévu à l'article 19.

Actuellement, seules 5 substances sous forme nanoparticulaire sont autorisées en tant que colorant, filtres UV ou conservateur par le Règlement 1223/2009 (article 13) (2):

1. 5 filtres UV : Dioxyde de Titane ; Oxyde de zinc ; Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol ; Tris-biphenyl triazine ; Bis-(Diethylminohydroxybenzoyl Benzoyl) Piperazine (HAA299)
2. 1 colorant : noir de carbone

1.1.9 Quelle est la réglementation autour du bio et du naturel en cosmétique ?

Actuellement, dans le secteur cosmétique, le « naturel » et le « bio » sont des appellations très recherchées par le consommateur. Pourtant, elles sont trop souvent source de confusions ou d'amalgames. Il faut différencier les appellations biologiques et/ou naturelles réglementaires des appellations biologiques et/ou naturelles labélisées.

Un produit cosmétique est considéré naturel lorsque au moins 95% des ingrédients qui le composent sont naturels. Selon la norme ISO 16128 relative aux produits d'origine biologique et/ou naturelle :

- « Naturel » signifie que la matière première n'a pas été transformée. Les actions mécaniques traditionnelles, notamment d'extraction de l'ingrédient sont exclues.
- « Dérivé de naturel » signifie que la matière première naturelle a subi des transformations chimiques.
- « D'origine naturelle » englobe les deux définitions précédentes. Ainsi, un ingrédient cosmétique est considéré d'origine naturelle si son taux de transformation n'excède pas 50%.

Ainsi, si le produit cosmétique contient plus de 95% d'ingrédients « naturels » ou « d'origine naturelle », les allégations « naturel » ou « d'origine naturelle » peuvent désigner le produit dans son ensemble. Si le taux est inférieur à 95%, alors les allégations ne pourront figurer qu'à côté des ingrédients « naturels » ou « d'origine naturelle » (21).

Un produit cosmétique est considéré comme biologique lorsque 100% des ingrédients qui le composent pouvant être biologiques, le sont.

En effet, l'eau étant d'origine minérale, elle ne peut être issue de l'agriculture biologique. Si tous les ingrédients étaient comptabilisés, un produit cosmétique contenant beaucoup d'eau se retrouverait pénalisé car son « taux final biologique » serait abaissé. Ainsi, seuls les ingrédients pouvant être issus de l'agriculture biologique sont retenus dans ce « taux final biologique ».

Il n'existe pas de définition réglementaire pour le « bio ». La norme ISO 16128 se réfère à « la législation nationale ou à des normes internationales » pour définir les ingrédients biologiques.

Par conséquent, les ingrédients cosmétiques doivent être certifiés biologiques par un organisme de contrôle. Celui-ci doit être agréé par l'institut national des appellations d'origine (INAO) en France (liste fournie par l'Agence Bio) ou par un organisme reconnu dans l'Union Européenne. Si le produit cosmétique est importé, il doit avoir une certification biologique équivalente.

Certaines réactions de faible ampleur visant à transformer physiquement et/ou chimique-

ment des ingrédients biologiques sont autorisées mais il est possible que le « taux final biologique » soit abaissé en conséquence.

Ainsi, si le produit cosmétique possède un « taux final biologique » de 100%, les allégations « bio » ou « biologique » peuvent désigner le produit dans son ensemble. Si le « taux final biologique » est inférieur à 100%, alors les allégations « bio » ou « biologique » ne pourront figurer qu'à côté des ingrédients biologiques (21).

Si ces dispositions sont respectées, les logos ci-dessous peuvent être attribués en vertu du règlement n° 834/2007 relatif à l'agriculture biologique.



Figure 1 : logos attribués aux produits biologiques par les instances compétentes françaises et européennes (21).

Les labels de certification des produits cosmétiques ne sont pas entièrement d'accord avec les dispositions réglementaires citées ci-dessus, jugées trop strictes ou trop laxistes. Les labels proposent leur propre cahier des charges des obligations afin d'avoir leur certification « bio » ou « naturel ». Elles concernent, entre autres, les pourcentages incorporés ou l'exclusion d'ingrédients cosmétiques. A titre d'exemple, la charte Cosmebio considère un produit cosmétique « bio » si au moins 95% de ce qui peut être bio, l'est. Cela permet donc plus de libertés aux entreprises sur le segment du bio, notamment la possibilité de transformer physiquement ou chimiquement les ingrédients biologiques (qui peut abaisser le « taux total biologique ») tout en conservant le droit de désigner son produit cosmétique « biologique » dans son ensemble. Autre exemple, la charte Cosmebio interdit l'utilisation de « nombreux ingrédients indésirables comme les silicones, les PEG » (ingrédients synthétiques issus de la pétrochimie) et encadre les procédés de fabrication afin qu'ils soient « doux et non polluants » (22).

Les logos attribués aux produits cosmétiques en vertu de ces obligations sont les suivants :



Figure 2 : logos attribués par COSMEBIO aux produits cosmétiques répondant respectivement à leurs cahiers des charges d'un produit cosmétique naturel et biologique (22).

Ainsi, il revient au consommateur d'être vigilant quant aux appellations biologiques et naturelles et de consommer de manière avertie.

2 Emergence des applications de décryptage cosmétique : les polémiques des ingrédients cosmétiques mises en avant

2.1 Les applications de décryptage cosmétique

Les applications mobiles dites de décryptage ont fait leur apparition dans les années 2015. Elles ont pour objectif principal de fournir à l'utilisateur la composition de différents produits de consommation afin d'assister ses choix de consommation. Le secteur cosmétique n'a pas tardé à être ciblé par ses applications mobiles et les consommateurs ont saisi l'opportunité de pouvoir qualifier et quantifier leurs attentes en cosmétique. Au vu de sa popularité, le smartphone est en effet la plateforme idéale pour ces nouveaux outils à destination du grand public.

Le nombre d'applications à cet effet est aujourd'hui assez important. Similarités ou plagiat, les idées novatrices sont peu nombreuses et les applications se ressemblent toutes. Malgré cela, certaines d'entre elles ressortent tout de même du lot tant elles sont utilisées ou recommandées sur internet.

2.1.1 Yuka

2.1.1.1 Généralités et base de données

L'application mobile Yuka naît de l'association de 3 amis en février 2016 à la suite de leur victoire à un concours de start up : le Food Hackathon. L'objectif du projet est, d'une part, d'aider le consommateur dans ses choix alimentaires en décryptant la composition d'une multitude de produits, et d'autre part, d'encourager de ce fait l'industrie alimentaire à adapter leur offre aux réelles attentes du consommateur. L'application a, au fur et à mesure des années, grandement pris de l'ampleur et s'est lancée en 2018 dans le décryptage cosmétique. L'application compte aujourd'hui environ 25 millions d'utilisateurs (23). L'application est gratuite au téléchargement mais propose un mode premium sans engagement pour un prix libre entre 10€ et 20€. Il permet de rechercher des articles sans avoir besoin du code barre, de s'affranchir d'une connexion internet et d'enregistrer ses préférences afin de filtrer les articles enregistrés.

La base de données de Yuka s'est construite avec d'une part, la participation des utilisateurs qui peuvent renseigner les produits inconnus en ajoutant les photos de ces derniers dans l'application, et d'autre part, la participation des marques partenaires via un import de données. Les informations sont ensuite vérifiées par un contrôle automatique puis doublement contrôlées par Yuka. Il est précisé dans les mentions légales que l'entière fiabilité de cette base de données, la composition exacte des produits et la détection des ingrédients ne sont pas garanties, qu'aucune analyse de la composition complète exacte n'est réalisée et qu'il incombe à l'utilisateur de vérifier et signaler toute anomalie afin qu'une mise à jour puisse être réalisée sur l'application (23,24).

2.1.1.2 Fonctionnalités et méthode de notation

Lors du scan du code barre d'un produit cosmétique, une note chiffrée globale et une pastille colorée sont attribuées au produit. Le code couleur utilisé est le suivant :

- Sans risque : pastille verte, note supérieure à 75/100
- Risque faible : pastille jaune, note supérieure à 50/100
- Risque modéré : pastille orange, note supérieure à 25/100
- A risque : pastille rouge, note inférieure à 25/100

Le même code couleur est utilisé pour les ingrédients cosmétiques. Ainsi, les ingrédients qui composent le produit sont listés avec leur code couleur lors du scan d'un produit. Un feuillet d'explication sur le risque de l'ingrédient et les sources utilisées sont à disposition de l'utilisateur.

Yuka se base sur « l'état de la science à ce jour, chaque ingrédient se voit attribuer un niveau de risque en fonction de ses effets potentiels sur la santé ou sur l'environnement : perturbateur endocrinien, cancérigène, allergène, irritant ou polluant. Les risques potentiels associés à chaque ingrédient sont affichés dans l'application, avec les sources scientifiques associées. ». La notation s'établit sur une analyse de l'ensemble des ingrédients et s'articule autour d'un code couleur et d'une note sur 100. La note globale et couleur du produit cosmétique ne pourra excéder la note maximale de la couleur de l'ingrédient avec le plus haut niveau de risque présent dans le produit (23).

La notation se baserait en partie sur des avis d'instances officielles telles que l'ANSES, l'ANSM, le SCCS, le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) ou encore le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), des études scientifiques indépendantes ainsi que des bases de données internationales telles que SIN List, TEDX List, Skin Deep (23).

Il est également très important de noter que l'application Yuka base ses notations uniquement sur la notion de risque pour la santé et l'environnement. Les notions comme l'efficacité, le bénéfice attendu/rendu, la provenance, les labels, les allégations, *etc.* ne sont pas pris en compte (23).

2.1.2 QuelCosmetic / QuelProduit

2.1.2.1 Généralités et base de données

Le site UFC-Que Choisir, grandement impliqué depuis 2016 dans « la lutte contre les ingrédients indésirables dans les produits cosmétiques », décide de réactualiser sa base de données et de lancer en 2017 leur propre application de décryptage avec pour cause le fait que « la Commission européenne, face au lobby des professionnels, rechigne toujours à avancer vers une définition ambitieuse des perturbateurs endocriniens ». En 2018, l'application devient QuelProduit permettant à l'utilisateur de décrypter ses produits alimentaires et ménagers. De nouvelles fonctionnalités de décryptage cosmétique sont ajoutées pour donner suite aux critiques des utilisateurs sur la première version.

Concernant le décryptage cosmétique, QuelProduit a constitué sa propre base de données grâce aux contributions des utilisateurs et des fabricants. UFC Que Choisir mentionne un contrôle automatique par algorithme et garantit la qualité par la mise en place d'une équipe chargée des contrôles ainsi que par « des processus d'acquisition rigoureux » (25,26).

2.1.2.2 Fonctionnalités et méthode de notation

La notation s'articule autour du même code couleur à 4 pastilles. En revanche aucune note chiffrée n'est attribuée à un produit ou ingrédient cosmétique :

- Sans risque : pastille verte
- Risque limité : pastille jaune
- Risque moyen : pastille orange
- Risque significatif : pastille rouge

Lors d'un scan du code barre d'un produit cosmétique, différentes populations sont disponibles. En effet, 4 populations sont référencées : Tout petits (0-3 ans), enfants et adolescents (3-16 ans), adultes et femmes enceintes. UFC-Que Choisir a fait le choix d'adapter leur notation en fonction du risque des ingrédients cosmétiques sur la santé de ces 4 populations. Le code couleur peut donc varier d'une population à une autre. La composition du produit et le code couleur des ingrédients qui le compose sont alors accessibles ainsi qu'un feuillet d'information pour chaque ingrédient.

Les produits cosmétiques sont notés selon leur mode d'administration habituel, leur voie d'exposition et leur importance (rincé ou non, susceptible d'être ingéré, etc) et leur risque pour la santé et/ou l'environnement en fonction de la présence ou non de substances indésirables ou allergènes listés ci-dessous par le site (27) :

- BHA (butylated hydroxyanisole)
- Butylparaben, propylparaben, sodium butylparaben, sodium propylparaben, potassium butylparaben, potassium propylparaben
- Ethylhexyl methoxycinnamate
- Triclosan
- Benzophenone-1, benzophenone-3
- Octocrylène
- Homosalate
- Cyclopentasiloxane, cyclotetrasiloxane, cyclométhicone
- Acide salicylique
- Butylphenyl methylpropional (interdit dans les produits cosmétiques depuis le 1^{er} mars 2022, voir 2.2.3.3)
- BHT
- Methylisothiazolinone (MIT), methylchloroisothiazolinone (MCIT)
- Résorcinol
- Colorants sensibilisants extrêmes et forts

- Colorants sensibilisants modérés et potentiels
- Les 26 allergènes listés (voir 2.2.3)
- Phenoxyethanol
- Sodium lauryl sulfate, ammonium lauryl sulfate
- Dioxyde de titane
- Huiles minérales et hydrocarbures de synthèse dans les produits pour les lèvres

Bien que des instances sanitaires comme l'ANSM ou l'ANSES soient mentionnées, aucune source n'est disponible. Il est également mentionné que les résultats annoncés/attendus ne sont pas pris en compte lors de la notation et qu'aucune appréciation ou critique ne sont fournies.

2.1.3 INCI Beauty

2.1.3.1 Généralités et base de données

INCI Beauty est une application de décryptage cosmétique française fondée par touslesprix.com. Elle voit le jour fin 2017, période où les études scientifiques apportent peu de réponses aux craintes des utilisateurs sur les ingrédients cosmétiques, bien souvent accentuées par les médias. En collaboration étroite avec l'école de chimie de Clermont-Ferrand Sigma, INCI Beauty prône l'approche scientifique afin d'aider ses utilisateurs à mieux comprendre et choisir leurs produits (28,29).

La base de données d'INCI Beauty s'est constituée majoritairement autour des scans des utilisateurs et minoritairement autour des données transmises par les marques (moins de 10%). Pour répondre aux tendances et craintes des consommateurs, de nombreuses marques ont fait le choix d'adapter leurs formulations cosmétiques. Afin que leur base de données soit à jour, INCI Beauty propose régulièrement à l'utilisateur de réaliser un scan de mise à jour d'un produit si les informations collectées datent de plus de 8 mois (29).

Lors d'un scan du code barre d'un produit cosmétique, une note chiffrée globale entre 0 et 20, la composition du produit et le code couleur des ingrédients qui le composent apparaissent.

2.1.3.2 Fonctionnalités et méthode de notation

Le produit est noté sur 20 en fonction des ingrédients cosmétiques qui le compose eux même notés par un code à 5 couleurs :

- Vert : ingrédient sans risque – pas de pénalités
- Jaune : ingrédient réglementé / plutôt irritant / allergène - Pénalité faible
- Orange : un ingrédient issu de la pétrochimie, de la chimie lourde et/ou qui ne mérite pas un rouge - Pénalité moyenne
- Rouge : un ingrédient controversé ou potentiellement à risque - Pénalité forte
- Gris : Ingrédient non référencé

Un feuillet d'explication ainsi que les sources utilisées sont disponibles en cliquant sur un ingrédient de la composition du produit scanné. Ce feuillet comprend des informations comme le nom français de l'ingrédient, son numéro CAS (numéro d'enregistrement au Chemical Abstracts Service, division de L'American Chemical Society), son origine, ses fonctions, ses restrictions s'il en a et les catégories cosmétiques où on le rencontre le plus souvent.

La catégorisation des différents ingrédients cosmétiques selon ce code couleur a été réalisée grâce à la documentation d'organismes scientifiques tels que l'ANSM, l'ANSES, le SCCS et l'ECHA. L'école de Chimie de Clermont-Ferrand SIGMA participe à la rédaction de fiches d'informations techniques des ingrédients cosmétiques sur l'application et d'articles scientifiques qui ont fait l'objet d'une recherche scientifique approfondi (29).

Un algorithme de notation permet de calculer la note sur 20 du produit final, il part de la note maximale et soustrait ou ajoute des points en fonction des pénalités ou bonus. Les différents éléments pris en compte sont les suivants :

- Les parfums de synthèse : l'absence de parfum de synthèse confère un bonus.
- L'effet cocktail : une pénalité est attribuée aux produits contenant plus de 3 ingrédients de même couleur en raison d'un potentiel effet cocktail.
- Le nombre d'ingrédients : un produit contenant moins de 15 ingrédients obtient un léger bonus, un produit contenant plus de 50 ingrédients obtient un léger malus.

- Les premiers ingrédients : un malus est attribué aux produits dont les 4 premiers ingrédients sont jaunes, oranges ou rouges en raison de leur forte concentration.
- La catégorie : des pénalités peuvent être appliquées en fonction de celle-ci.
- Les nanoparticules : leur présence confère un malus au produit.
- Les sprays : les produits sous forme de spray sont pénalisés (29).

2.1.4 Clean Beauty

2.1.4.1 Généralités et base de données

Clean beauty est une application de décryptage cosmétique développée par une équipe de scientifiques spécialisées en cosmétologie dirigée par un docteur en pharmacie cosmétologue et spécialisé en formulation cosmétique. L'application est utilisable en Europe, Russie, Amérique du nord/sud, Australie, Afrique.

Clean beauty possède sa propre base de données basée sur « la bibliographie internationale la plus récente ». Clean beauty a ainsi référencé les ingrédients controversés ou interdits au sein de la communauté scientifique internationale et les allergènes énoncés à l'annexe III du règlement CE n°1223/2009 (substances soumises à restrictions). Chaque ingrédient est fourni avec l'intégralité de la bibliographie internationale (30).

2.1.4.2 Fonctionnalités et méthode de notation

Cette application de décryptage ne repose pas sur le scan du code barre d'un produit mais sur une photo de la liste INCI. Cela permettrait d'outrepasser le référencement des produits cosmétiques dans une base de données (nécessaire lors d'un scan du code barre). En effet, seuls les ingrédients controversés ou interdits et les allergènes énoncés à l'annexe III du règlement CE n°1223/2009 sont référencés dans la base de données propre à Clean Beauty permettant ainsi d'obtenir une analyse basée uniquement sur les ingrédients cosmétiques peu importe le produit, sans risque d'erreur lié à la mise à jour du code barre. Il ne pourrait donc pas y avoir d'erreur de composition.

Ainsi, aucune notation ou algorithmes n'est prévue dans cette application. En effet, seuls les ingrédients controversés ou interdits, et les allergènes énoncés à l'annexe III du règlement CE n°1223/2009 et leur bibliographie, ressortent lors d'une photo de la liste INCI. L'objectif premier de cette application est d'apporter les informations les plus fiables et précises au consommateur pour qu'il se forge sa propre opinion. La base de données est également disponible à l'utilisateur sous forme de glossaire (30).

2.2 Les principales polémiques du secteur mises en avant

2.2.1 Les conservateurs

Les agents conservateurs sont définis à l'article 2 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 comme « les substances qui sont exclusivement ou principalement destinées à empêcher le développement de micro-organismes dans le produit cosmétique ». Le même règlement prévoit dans son annexe V une liste positive des agents conservateurs autorisés en cosmétique dont la dernière mise à jour le 01/12/2023 comprend 60 entrées. Elle précise pour chaque entrée les concentrations maximales, les limites d'utilisation, les conditions d'emplois et les règles d'étiquetage (31–34).

Les produits cosmétiques sont sensibles à la contamination microbienne en raison de leur composition propice au développement des bactéries, levures, moisissures (eau/humidité, nutriments, viscosité/support, etc.). Par conséquent, ces substances s'avèrent indispensables lors de la formulation des produits cosmétiques car la présence de micro-organismes pourrait altérer les propriétés organoleptiques et/ou physicochimiques du dit produit et représenter un danger pour la santé du consommateur.

Néanmoins, certains produits cosmétiques peuvent ne pas contenir de conservateurs s'ils possèdent des caractéristiques défavorables au développement des micro-organismes :

- Absence d'eau
- Teneur élevée en alcool
- Usage unique
- Conditionnement parfaitement hermétique (par exemple les flacons « Airless »)

Les conservateurs peuvent donc avoir une action antibactérienne et/ou antifongique. Ils agissent sur la constitution des micro-organismes (paroi bactérienne, membrane, *etc.*) et/ou interfèrent sur leur métabolisme (synthèse protéique, système enzymatique, *etc.*). *In fine*, on distingue deux mécanismes d'action. Ils peuvent être bactériostatiques et/ou fongostatiques, c'est-à-dire qu'ils inhibent respectivement le développement des bactéries et des levures/moisissures sans les éliminer ou bien ils peuvent être bactéricides et/ou fongicides, c'est-à-dire qu'ils éliminent de manière irréversible les bactéries et les levures/moisissures présentes (31–34).

Le choix d'un conservateur dans une composition est orienté par plusieurs critères. En effet, le conservateur idéal devrait :

- Être listé dans l'annexe V du règlement cosmétique 1223/2009 et par conséquent autorisé pour une utilisation cosmétique,
- Être dénué de tout effet toxique local ou systémique, irritant, ou sensibilisant, à court et à long terme dans les concentrations d'utilisation prévues,
- Être efficace à court et long terme avec de faibles concentrations, avec un spectre d'activité le plus large possible (bactéries, levures, moisissures) et sur une large plage de pH la plus large possible (les micro-organismes peuvent endurer des pH de 1,5 à 11),
- Avoir la meilleure solubilité possible dans l'eau afin d'être efficace dans la phase aqueuse propice au développement des micro-organismes,
- Être le plus versatile possible : compatible avec les autres ingrédients, stable, bon marché, simple d'utilisation/manipulation, incolore, inodore, insipide, *etc.*

Enfin, il est important de souligner que certaines substances dans la composition d'un produit cosmétique peuvent participer à la conservation de celui-ci sans pour autant être listé à l'annexe V en tant que conservateur. C'est le cas par exemple de certaines huiles essentielles qui possèdent pour des propriétés antibactériennes, antivirales et/ou antifongiques (31–34).

2.2.1.1 Les parabènes

2.2.1.1.1 Caractéristiques et utilisation

Les parabènes constituent une famille d'esters de l'acide parahydroxybenzoïque (PARAhydroxyBENzoates). Ces conservateurs sont utilisés depuis les années 1920 dans les produits pharmaceutiques. On les retrouve fréquemment dans l'alimentation, les médicaments et les produits cosmétiques. Ils ont pendant longtemps été privilégiés en raison de leurs nombreuses propriétés les rapprochant du conservateur idéal : large spectre d'activité, efficace à faible concentration, forte tolérance, stabilité (pH entre 4,5 et 7,5 ; hautes températures), biodégradables, faible coût. Les parabènes sont retrouvés sous forme d'une poudre cristalline, peu colorée, sans odeur ni goût. Plus la longueur de la chaîne alkyle d'un parabène augmente plus la liposolubilité augmente. Les parabènes sont efficaces sur les bactéries Gram positif, les levures, moisissures et champignons. Certaines bactéries gram négatif comme le genre Pseudomonas sont moins sensibles aux parabènes. Il est donc courant de voir des associations avec d'autres conservateurs afin de couvrir un plus large spectre.

Ils sont également pour certains utilisés comme agent parfumant. Ils permettent de masquer une odeur ou un goût (31–33,35).

Les parabènes autorisés en cosmétique avant la parution du règlement européen n°358/2014 de la commission du 9 avril 2014 sont les suivants :

- Le benzylparabène (CAS no. : 94-18-8)
- L'isopropylparabène (CAS no. : 4191-73-5)
- L'isobutylparabène (CAS no. : 4247-02-3)
- Le phénylparabène (CAS no. : 17696-62-7)
- Le pentylparabène (CAS no. : 6521-29-5)
- Le méthylparabène (CAS no. : 99-76-3)
- L'éthylparabène (CAS no. : 12047-8)
- Le propylparabène (CAS no. : 94-13-3)
- Le butylparabène (CAS no. : 94-26-8)

Depuis la parution du règlement européen n°358/2014 de la commission du 9 avril 2014, Le benzylparabène, l'isopropylparabène, l'isobutylparabène, le phénylparabène et le pentyparabène ont été inscrits à l'annexe II car les informations nécessaires à l'évaluation de leur innocuité pour la santé humaine n'étaient pas fournies par les industriels ou trop limitées. Ils sont désormais interdits pour une utilisation cosmétique (36).

Aujourd'hui, les parabènes autorisés en cosmétique sont le méthylparabène (n° CAS 99-76-3), l'éthylparabène (n° CAS 12047-8), le propylparabène (n° CAS 94-13-3) et le butylparabène (n° CAS 94-26-8) (31–33,35).

2.2.1.1.2 Toxicité et risques

Leur utilisation a été remise en cause à partir des années 2000 en raison de la polémique qu'ils ont suscitée. Une étude du professeur Darbre *et al.* (37) de l'Université de Reading au Royaume Uni en 2004 se penche sur la corrélation entre l'utilisation des parabènes et le risque de cancer du sein. Cette étude a été beaucoup critiquée par la communauté scientifique en raison d'un manque de rigueur scientifique. En effet, on note une absence de tissu témoin, un nombre restreint d'échantillons (une vingtaine), trop peu d'informations ou de contexte sur les patients et leurs tumeurs (âges inconnus, traitements concomitants inconnus, type de tumeurs/cancer du sein inconnus) ainsi que sur les parabènes analysés (durée d'utilisation/exposition inconnue, absence de mesure d'accumulation, origine inconnue (cosmétique ? médicamenteuse ? alimentaire ?)). *In fine*, l'étude n'a pu démontrer aucun lien entre l'exposition aux parabènes et l'apparition de cancer du sein en raison d'un manque de preuves scientifiques concrètes. Seule la présence de parabènes dans les tissus mammaires analysés a pu être démontrée. Un reportage sur cette étude a tout de même été diffusé sur France 2 en 2006, donnant naissance à la polémique que nous connaissons aujourd'hui : les parabènes sont suspectés perturbateurs endocriniens en raison de cette potentielle interaction avec les récepteurs aux œstrogènes ce qui pourrait avoir un impact sur la fertilité et sur le risque de cancers hormono-dépendants, notamment du sein.

Actuellement, le seul risque sur la santé reconnu des parabènes est le risque d'allergie cutanée lors d'application locale ou d'allergies à la suite d'une ingestion (ANSM 2011). Cet effet indésirable est très rare chez les parabènes. En 2019, la « American contact dermatitis society » a qualifié les parabènes comme « (non)Allergens of the year » (38).

Concernant la suspicion des parabènes d'être des perturbateurs endocriniens, les données *in vitro* ont montré que les parabènes présentaient une activité oestrogénique, bien qu'extrêmement faible (de 20000 à 700000 fois moins que l'hormone de référence (œstradiol)). Cependant, les données *in vivo* recueillies lors des nombreuses études menées par la communauté scientifique sont contradictoires. L'activité endocrinienne des parabènes ne peut être affirmée et aucun mécanisme d'action n'a été déterminé, ainsi la conjecture que le risque de cancers hormonodépendants soit lié à une exposition à des substances ayant une activité oestrogénique extrêmement faible est toujours hypothétique à ce jour (31–33,35,39–43).

2.2.1.1.3 Evolution de la réglementation

Comme le rappelle l'ANSES, il est important de ne pas faire d'amalgames en considérant les parabènes comme une seule et même molécule. Il convient d'évaluer les parabènes les plus préoccupants sur la base du CoRAP.

L'annexe V du Règlement Cosmétique n°1223/2009 prévoyait dans un premier temps que la concentration maximale d'un parabène dans un produit cosmétique ne devait pas excéder 0.4% lorsqu'il était utilisé seul et 0.8% lorsqu'il était associé à un autre parabène (2). A la suite de nombreuses réévaluations du SCCS entre 2005 et 2013, il a été montré que le propylparabène et le butylparabène sont sans danger lorsque la somme de leurs concentrations respectives n'excède pas 0.19%. La valeur maximale de la somme des concentrations du propylparabène et du butylparabène a été abaissée à 0.14% à la suite de la parution du règlement n°1004/2014 de la commission du 18 septembre 2014. Cette décision s'explique en raison des profils toxicologiques. Le méthylparabène et l'éthylparabène sont des parabènes à chaînes courtes contrairement aux propylparabène et butylparabène qui sont à chaînes longues. La toxicité augmente avec la longueur de la chaîne alkyle ce qui fait du propylparabène et du butylparabène les molécules présentant le risque le plus élevé pour la santé humaine. Cette décision fait également suite à la prise de décision du Danemark en application de l'article 12 de la directive 76/768/CEE d'interdire le butylparabène et le propylparabène, leurs isoformes et leurs sels dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans en raison de leur potentielle activité

endocrinienne. Le SCCS a émis son opinion sur le sujet en précisant que, pour une utilisation cosmétique conventionnelle, tous les parabènes étaient sûrs d'utilisation à tout âge sauf pour les produits cosmétiques destinés au siège. Le SCCS précise que sur la base du « worst case assumption of exposure » que l'on pourrait traduire par « hypothèse du pire scénario d'exposition » et qu'avec les données actuelles, un potentiel risque ne peut être écarté pour les produits cosmétiques destinés au siège de l'enfant de moins de 6 mois et qu'il pourrait être amené à être réévalué (32,33,35,39–43).

Plusieurs réévaluations de parabènes sont en cours. En effet, le méthylparabène et le propylparabène sont entrés en évaluation respectivement en 2014 et 2015 dans le cadre du CoRAP. Pour donner suite à la liste des substances prioritaires de la Commission Européenne en 2019, le SCCS a rendu son avis sur le propylparabène en 2021. Le SCCS a maintenu sa position sur l'innocuité du propylparabène pour une concentration maximale de 0,14% pour un usage cosmétique. Le SCCS a également reconfirmé qu'au vu des données scientifiques actuelles, l'activité endocrinienne du propylparabène ne peut être établie. En 2021, l'éthylparabène est également rentré en évaluation dans le cadre du CoRAP. Le méthylparabène et le butylparabène ont été considérés comme des substances non prioritaires par la Commission Européenne. Cependant, le SCCS a accepté en 2021 à la requête du « Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs » une réévaluation du butylparabène pour les prochaines années (44,45).

De nombreux comités d'experts dans le monde (européen, américain, canadien) se sont prononcés en faveur d'une sécurité d'emploi suffisante et largement (ré)évaluée dans la limite des concentrations autorisées des parabènes autorisés dans les produits cosmétiques (32,33,35,39–43).

Anne Dux, Directrice des Affaires Scientifiques et Réglementaires et Chargée des Relations Européennes pour la Fédération des Entreprises de la beauté (FEBEA) s'est d'ailleurs prononcée à ce sujet :

"Les parabens ont été victimes d'une campagne de dénigrement injuste sur les bases de données erronées. Et c'est bien dommage car il s'agit de substances parfaitement sûres, très

efficaces. Ce sont les parabens à chaîne longue qui sont des perturbateurs endocriniens et ils ont été interdits. Il faut que les parabens soient réhabilités" (46).

2.2.1.2 Isothiazolinones

2.2.1.2.1 Caractéristiques et utilisation

Il y a quelques années, les isothiazolinones figuraient parmi les conservateurs les plus utilisés dans les produits cosmétiques. La méthylisothiazolinone (MIT) (CAS no. : 2682-20-4) et la méthylchloroisothiazolinone (MCIT) (CAS No. : 26172-55-4) ont été largement utilisées comme remplaçants des parabènes fortement décriés à la même époque. En effet, ces substances sont considérées comme des conservateurs de choix en raison de leur origine synthétique, leur hétérocycle offrant une bonne stabilité, leur solubilité dans l'eau et leur efficacité sur les bactéries Gram positif et négatif, levures et moisissures à de très faibles concentrations. Le mélange méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone (MCIT/MIT) (CAS no. : 55965-84-9) au ratio 3:1 est utilisé depuis les années 1970, initialement commercialisé sous le nom de Kathon CG. La MIT seule ne sera utilisée que bien plus tard dans les années 2000 (47).

2.2.1.2.2 Toxicité et risques

Dans les années 1980, la communauté scientifique s'est penchée sur le potentiel allergisant du mélange de ces deux substances en raison d'un nombre important de réactions allergiques recensées à la suite de l'application de produits cosmétiques en contenant. La MCIT fût dans un premier temps incriminée, aboutissant dans les années 2000 à l'autorisation de l'utilisation de la MIT seule. En effet, plusieurs analyses comparatives ont été menées par le Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products (SCCNFP), prédécesseur du SCCP et SCCS, avec les données disponibles chez l'animal et l'homme de l'époque. Bien qu'estimés, les résultats montraient un faible potentiel sensibilisant de la MIT en comparaison au mélange MCIT/MIT. Des « patch tests », référence épidémiologique pour le diagnostic des effets cutanés, menés en parallèle montraient

également qu'une dose plus élevée en MIT était nécessaire pour induire un effet similaire observé avec un dose moindre de MCIT/MIT ou de MCIT seule.

Une étude a montré que, pour une dose de 300 ppm de MCIT, l'ensemble des 28 patients avait réagi contre 2 patients à la même dose de MIT. Une autre étude a montré que pour une dose de 150 ppm de MCIT/MIT, l'ensemble des 12 patients avaient réagi. Les 2 premières réactions « douteuses » au MIT ont été atteintes à la dose de 115 ppm.

En cosmétologie, dans un contexte de boycott des parabènes, la MIT seule a été préférée au mélange MCIT/MIT au vu des données disponibles. Dû à son faible effet conservateur et sa moindre toxicité présumée, des concentrations plus élevées qu'avec le mélange MCIT/MIT étaient autorisées et courantes d'utilisation.

Il a été rapporté à partir de 2004 des réactions allergiques à la MIT aux concentrations maximales prévues pour l'usage professionnel (peintures). A partir de 2010, des réactions similaires ont été recensées pour l'usage cosmétique (lingettes, shampooing, produits de protection solaire (PPS), déodorants, produits pour le visage).

Sur la période 2009-2012, plusieurs états membres européens (Allemagne, Royaume-Uni, Danemark, Suède, Norvège) ont rapporté une augmentation de dermatites de contact allergiques à la MIT allant de 0.5% à 6%. Cette hausse ne pouvant être expliquée par un changement d'exposition au mélange MCIT/MIT puisque le rapport et la concentration maximale autorisée en cosmétologie est restée la même depuis les années 1990 (15 ppm), la MIT fut définitivement incriminée à la suite de nouveaux « patch tests » analysés par le SCCS en 2013. Ces derniers montrèrent également que la dose autorisée de 100 ppm n'était pas sûre pour la santé humaine pour un usage cosmétique (47–51). En 2013, la « American society of contact dermatitis » a qualifié la MIT comme « Allergen of the year » (38).

Il est désormais irréfutable que les isothiazolinones ont un fort pouvoir irritant et sensibilisant provoquant des réactions de type eczéma de contact sur les zones en contact avec ces substances (majoritairement le visage, le cuir chevelu, les membres supérieurs et le siège). Leur grande utilisation professionnelle et cosmétique ont permis de nombreuses

publications aboutissant à des réévaluations de leur usage permettant de déterminer de manière précise les utilisations à risques et les doses associées (47–51).

2.2.1.2.3 Evolutions de la réglementation

Le SCCNFP s'est prononcé une première fois en 2003 et une seconde en 2004 sur la sécurité d'emploi de la MIT seule et du mélange méthylisothiazolinone MCIT/MIT au ratio 3:1. Il a été conclu que ces substances n'étaient pas dangereuses pour la santé du consommateur si la concentration maximale dans un produit cosmétique n'excédait pas 0.01% (100ppm) pour la MIT seule. Concernant le mélange MCIT/MIT au ratio 3:1 dans un produit cosmétique, la concentration maximale de 0.0015% (15ppm) initialement prévu dans les années 1990 n'a pas été réévaluée au vu de la prévalence en Europe passant de 3%-8% à 1%-3% . (48,49)

Ainsi, la MIT a été référencé à l'annexe V du Règlement cosmétique 1223/2009 à l'entrée V/57 et le mélange méthylchloroisothiazolinone MCIT/MIT référencé à l'entrée V/39. (50)

Deux réévaluations ont été menées par le SCCS en 2013 et 2015 pour donner suite au contexte alarmant de l'utilisation de la MIT. Il a été conclu lors de la première réévaluation et sur la base des données disponibles du mélange MCIT/MIT au ratio 3:1 que la concentration maximale de 100 ppm n'était plus sûre. Ainsi, le SCCS a conclu qu'une concentration maximale en MIT à 15 ppm dans les produits cosmétique rincés était sûre d'utilisation. De plus, aucune concentration de MIT n'a pu être jugée sûre d'utilisation pour les produits cosmétiques non rincés. Une seconde réévaluation a été menée pour donner suite à la mise à disposition de données concernant la sécurité d'emploi de la MIT à une concentration maximale de 100 ppm dans les produits cosmétiques rincés ou non. Le SCCS a finalement maintenu ses conclusions apportées lors de sa première réévaluation (47–51).

Par conséquent, l'utilisation de la MIT seule dans les produits cosmétiques non rincés a été prohibée en 2016 par le Règlement 2016/1198. En 2017, la concentration maximale de MIT seule dans les produits cosmétiques rincés a été abaissée de 0.1% (100 ppm) à 0.0015% (15 ppm) par le Règlement 2017/1224. La concentration maximale pour le mélange MCIT/MIT au ratio 3:1 reste inchangée depuis (15 ppm) (52,53).

2.2.1.3 Phénoxyéthanol

2.2.1.3.1 Caractéristiques et utilisation

Le phénoxyéthanol (CAS no. : 122-99-6) fait partie de la famille des éthers de l'éthylène glycol. Il est utilisé dans de nombreux domaines industriels comme la mécanique, la métallurgie, l'industrie textile. Il est également utilisé en tant que conservateur dans certaines spécialités pharmaceutiques comme le vaccin Pentavac ou la pommade Bepanthen. Enfin, le phénoxyéthanol est très souvent utilisé en tant que conservateur dans le secteur cosmétique.

Le phénoxyéthanol se présente comme un liquide huileux incolore avec une légère odeur aromatique. Il est retrouvé naturellement dans certaines plantes (thé vert, chicorée) mais pour son utilisation industrielle, son origine est souvent synthétique. Il est très soluble dans les composés organiques (alcool, éther, acétone, glycérol, propylène glycol, etc.) mais sa solubilité dans l'eau reste modérée et sa liposolubilité faible.

Le phénoxyéthanol possède un large spectre d'activité. Il est efficace aux concentrations autorisées sur les bactéries Gram négatif dont le genre *Pseudomonas* et sur les bactéries Gram positif et levures/moisissures. Le mécanisme d'action du phénoxyéthanol n'est pas encore clairement établi bien qu'il semblerait qu'il agisse directement sur la membrane bactérienne. Son large spectre fait du phénoxyéthanol un conservateur de choix, notamment en association avec d'autres conservateurs. En effet, on retrouve souvent le phénoxyéthanol avec par exemple les ammoniums quaternaires ou les parabènes afin d'élargir le spectre d'activité et augmenter l'effet conservateur. Certaines études montrent également qu'en association avec le phénoxyéthanol, l'efficacité de certains conservateurs comme le mélange MCIT/MIT peut être conservée pour des concentrations moindres (10 à 20 fois inférieures à la concentration maximale autorisée) (33,54).

2.2.1.3.2 Toxicité et risques

Chez l'animal, plusieurs types de toxicités ont été mis en avant. On observe pour une exposition orale (ingestion) une toxicité rénale et hépatique chez le rat. On observe

également pour une exposition cutanée une toxicité locale oculaire ainsi qu'une toxicité hématologique chez le lapin. Les données liées aux toxicités démontrées chez l'animal à la suite à une exposition cutanée ont été approfondies. La toxicité locale oculaire est indéniable, le phénoxyéthanol n'est pas adapté au globe et la muqueuse oculaire. En revanche, il a été démontré que l'Homme avait une meilleure capacité que le lapin à métaboliser le phénoxyéthanol. En vertu des données disponibles, le facteur de toxicocinétique a pu être abaissé de 4 à 1 avec une marge de sécurité de 25. Il a été conclu que la toxicité hématologique démontrée chez le lapin n'était pas transposable à l'homme. De plus, aucun incident hématologique n'a été rapporté à ce jour à la suite d'une exposition cutanée au phénoxyéthanol pour une concentration maximale de 1%.

Chez l'homme, une toxicité cutanée a été démontrée pour des concentrations de phénoxyéthanol à 10% soit 10 fois supérieure à la concentration maximale autorisée en cosmétique. Une neurotoxicité a également été rapportée pour des concentrations plus fortes et répétées. Aucune génotoxicité, cancérogénicité ou reprotoxicité n'a été démontrée à ce jour.

Après évaluation de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* par le SCCS, la NOAEL de 357 mg/kg/jour a été retenue pour l'Homme. Pour un usage cosmétique à une concentration maximale de 1% et sur la base du « worst case scenario », la compilation des expositions maximales cutanée (2.69 mg/kg/jour) et par inhalation (0.02 mg/kg/jour) ainsi que l'exposition au phénoxyéthanol en tant que fragrance (0.05 mg/kg/jour) ont permis de calculer une SED de 2.76 mg/kg/jour. Une MoS de 130 (357/2.76) fut ainsi calculée pour les adultes. Après évaluation des données fournies par l'ANSM, une MoS de 50 pour les moins de 3 ans et de 25 pour les nouveau-nés furent retenues et jugées suffisantes (33,54,55).

De très rares dermatites de contact ont tout de même été rapportées à la suite d'une exposition au phénoxyéthanol. Cela peut s'expliquer par son fort taux d'utilisation en tant que conservateur dans plusieurs secteurs d'activité (33,54).

2.2.1.3.3 Evolutions de la réglementation

En 2012, l'ANSM avait émis un avis sur l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques non rincés à destination des enfants de moins de 3 ans. L'ANSM a veillé et enquêté de nombreuses années sur ce conservateur et a recommandé en 2012 par précaution que le phénoxyéthanol ne soit pas utilisé dans les produits pour siège des bébés et que sa concentration maximale n'excède pas 0,4% pour les produits cosmétiques à destination des enfants de moins de 3 ans (56). En 2016, le SCCS a rendu son avis final concernant l'utilisation du phénoxyéthanol en cosmétique. Le SCCS considère que les analyses fournies par l'ANSM contiennent trop de biais de sélection. La NOAEL de 164mg/kg/jour utilisée par l'ANSM a été jugée moins pertinente que celle de 357mg/kg/jour en raison de la qualité moindre des preuves scientifiques apportée par l'étude en question. De plus, le SCCS juge le poids utilisé pour les nouveau-né « irréaliste » (3.4kg). Après recalcul des MoS avec une NOAEL de 357mg/kg/jour, le phénoxyéthanol à une concentration maximale de 1% pour un usage cosmétique a été jugé sûr quel que soit l'âge du consommateur (55).

La commission européenne a par la suite mis à jour le règlement cosmétique 1223/2009 en adéquation avec l'avis du SCCS. L'ANSM a désiré continuer ses investigations et a monté en 2017 un comité d'expertise composé de toxicologues, d'épidémiologistes, de dermatologues et d'allergologues. Les conclusions de ce comité d'expertise les ont poussés à maintenir les recommandations de 2012 de l'ANSM. Ainsi, l'ANSM a pris la décision de police sanitaire d'imposer aux fabricants de mentionner sur l'étiquetage des produits cosmétiques « non rincés » (sauf déodorants, produits capillaires et de maquillage) contenant du phénoxyéthanol qu'ils ne peuvent pas être utilisés sur le siège des enfants de 3 ans ou moins dans un délai de 9 mois à compter du 13/03/2019. Tout autre produit cosmétique sortant de cette catégorie est soumis au règlement cosmétique 1223/2009 (56).

2.2.1.4 Formaldéhyde et libérateurs de formaldéhyde

2.2.1.4.1 Caractéristiques et utilisations

Le formaldéhyde (CAS no. : 50-00-0) se caractérise sous la forme d'un gaz incolore et inflammable à température ambiante avec une odeur âcre et suffocante. Il est commercialisé sous forme liquide que l'on appelle « formol ». Il est utilisé en tant que biocide dans de nombreux secteurs d'activités (agriculture, médecine, industries). En cosmétique, il est utilisé en tant que conservateur depuis plusieurs dizaines d'années en raison de son activité antimicrobienne et son large spectre d'activité. De plus, sa stabilité à des températures et pressions usuelles, sa solubilité dans l'eau et les composés organiques et son faible coût de production en font un conservateur de choix.

Cependant, les effets sur la santé du formaldéhyde ont rapidement été recensés, réduisant alors sa fréquence d'utilisation en cosmétologie pour laisser place aux libérateurs de formaldéhyde. Il s'agit de substances chimiques naturellement antimicrobiennes libérant du formaldéhyde dans le temps et dans des conditions normales d'utilisation (pression, température). Le formaldéhyde libéré participe ainsi à l'activité antimicrobienne. Bien que les quantités de formaldéhyde libérées soient faibles, il est impossible de déterminer précisément celles-ci en raison des nombreux facteurs pouvant influencer sa libération (variation de température, variation de pH, variation de pression, quantité d'eau, temps de stockage, présence d'autres substances chimiques, présence de microorganismes, *etc.*). En cosmétologie, les libérateurs de formaldéhyde couramment utilisés sont :

- Imidazolidinylurée (CAS no. : 39236-46-9)
- Diazolidinylurée (CAS no. : 78491-02-8)
- Diméthyloldiméthyl (DMDM) hydantoïne (CAS no. : 6440-58-0)
- 2-bromo-2nitropropane-1,3-diol (bronopol) (CAS no. : 52-51-7)
- Quaternium-15 ((CAS no. : 51229-78-8)

Le premier libérateur de formaldéhyde utilisé en cosmétique fût le bronopol dans les années 1970. Il possède une bonne et large activité antimicrobienne (bactéries, levures, moisissures) mais son utilisation se fit de plus en plus rare en raison de réactions locales recensées aux concentrations d'utilisation usuelles. L'Imidazolidinylurée a également été introduit dans les années 1970. Cette substance chimique possède une bonne activité antibactérienne et une

activité antifongique modérée ce qui explique son association avec d'autres conservateurs, notamment les parabènes. Ce libérateur de formaldéhyde s'est rapidement placé en tant que second conservateur privilégié derrière les parabènes. Son homologue, le Diazolidinylurée, possède des propriétés similaires mais a été introduit en 1982 en cosmétique. Il s'agit du dernier libérateur de formaldéhyde introduit sur le marché cosmétique. La DMDM hydantoïne et le Quaternium-15 sont des libérateurs de formaldéhyde possédant également un large et bon spectre d'activité antimicrobienne (bactéries, levures, moisissures) avec une activité particulière sur le genre *Pseudomonas* pour le Quaternium-15. Ce dernier possède de bonnes caractéristiques organoleptiques (incolore, inodore, stable, actif sur une large plage de pH) mais libère la plus grosse quantité de formaldéhyde parmi les libérateurs de formaldéhyde (31,57).

Enfin, une étude de Pastor-Nieto *et al.* (58) nous rapporte qu'en 2017 en Espagne, ces substances n'étaient présentes que dans 6% des produits étudiés. Dans un ordre décroissant d'utilisation, on retrouve : Imidazolidinylurée (2,06%), Diazolidinylurée (1,51%), DMDM hydantoïne (0,76%) et Quaternium-15 (0,2%).

2.2.1.4.2 Toxicité et risques

En raison de l'utilisation du formaldéhyde par de nombreux secteurs d'activité, les sources d'exposition sont nombreuses pour le milieu professionnel et le grand public. L'exposition locale et par inhalation sont les deux principales voies d'exposition au formaldéhyde. Le formaldéhyde est un irritant cutané et oculaire, pour les voies aériennes supérieures ainsi que pour la trachée et les bronches à des concentrations supérieures. En effet, pour des solutions concentrées à 2%, le formaldéhyde est irritant pour la peau et sévèrement irritant pour les yeux. Les vapeurs sont également irritantes pour la peau et les yeux mais également pour les voies aériennes supérieures, la trachée et les bronches (59,60). Le formaldéhyde est également allergisant. Des réactions allergiques retardées pour des concentrations inférieures à 0.2% dans les produits cosmétiques ont été recensées. L'INRS a estimé en 2006 que 3 à 6% de la population a été sujet à ces réactions allergiques. Des réactions allergiques immédiates au formaldéhyde ont également été recensées mais restent rares (asthme allergique, choc anaphylactique). De nombreux cas de rhinites allergiques ont tout de même été recensés (59,60).

En 2015, la « American society of contact dermatitis » a qualifié le formaldéhyde comme « Allergen of the year » (38).

Le formaldéhyde est classé comme substance cancérigène de catégorie 3 au niveau européen depuis 1993 (cancérigène possible chez l'homme). En 2004, le CIRC a démontré que l'exposition au formaldéhyde par inhalation était à l'origine de cancer du nasopharynx sur la base d'études épidémiologiques en milieu professionnel (reconnu comme maladie professionnelle en 2009). Le mécanisme d'action retenu est la prolifération cellulaire à des concentrations en formaldéhyde cytotoxiques. Le CIRC a donc classé le formaldéhyde en catégorie 1 (cancérigène avéré chez l'homme) (59,60). Le formaldéhyde sera finalement classé cancérigène 1B et comme sensibilisant cutané (catégorie 1) à l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) no 1272/2008 le 1^{er} Avril 2015 suite à l'avis du SCCS le 17 Décembre 2013 (59–61).

Bien que les libérateurs de formaldéhyde exposent en général le consommateur à des concentrations plus faibles de formaldéhyde que la substance pure, les effets sur la santé n'en restent pas moins observés. En effet, de nos jours, les libérateurs de formaldéhyde figurent parmi les conservateurs utilisés les plus sensibilisants avec les isothiazolinones. Le potentiel sensibilisant de ces substances peut s'expliquer soit par la libération de formaldéhyde soit par la libération de formaldéhyde associée au potentiel sensibilisant intrinsèque de la substance libératrice de formaldéhyde. On estime que 40% à 60% des réactions locales aux libérateurs de formaldéhyde sont dues au formaldéhyde libéré.

Le Bronopol est le libérateur de formaldéhyde qui libère la plus faible quantité de formaldéhyde, suivie par l'Imidazolidinylurée, puis par la DMDM hydantoïne, vient ensuite la Diazolidinylurée et enfin le Quaternium-15 (31,62,63).

Les réactions allergiques croisées ne sont pas anodines. La moitié des individus réagissant au formaldéhyde réagissent également à un ou plusieurs libérateurs de formaldéhyde. Le Quaternium-15 et la DMDM hydantoïne sont les deux libérateurs de formaldéhydes les plus sensibilisants.

Les réactions au Quaternium-15 semblent liées à la libération de formaldéhyde puisque la majorité des sujets allergiques au Quaternium-15 l'est également au formaldéhyde.

Cependant, il n'est pas écarté que le Quaternium-15 possède un potentiel sensibilisant intrinsèque (31,62,63).

Les données disponibles sur la DMDM hydantoïne sont contradictoires, le mécanisme de sensibilisation n'est pas clairement établi en Europe. Aux Etats-Unis, elle est estimée entre 0.5% et 3.4% mais n'est pas transposable en Europe en raison des variations démographiques (31,62–64).

Le bronopol a rapidement été délaissé par l'industrie cosmétique en raison des nombreuses dermatites de contact recensées dans la décennie 1970-1980. Il semble que le bronopol soit plus irritant que sensibilisant puisque la majorité des sujets (75%) réagissant au bronopol ne réagissent pas au formaldéhyde et aux autres libérateurs de formaldéhydes (31,64).

Bien que le mécanisme de sensibilisation de la Diazolidinylurée n'ait pas été clairement établi, elle semble plus sensibilisante que l'Imidazolidinylurée. En effet, les réactions allergiques à l'Imidazolidinylurée sont rares par rapport à sa forte utilisation en cosmétique. Les concentrations utilisées sont plus faibles (0.03% à 0.2% contre 0.1% à 0.5% pour la Diazolidinylurée en pratique). Le potentiel de sensibilisation de l'Imidazolidinylurée semble plutôt lié à la molécule en elle-même qu'à la quantité de formaldéhyde libérée. D'ailleurs, l'Imidazolidinylurée réagit plus souvent avec la Diazolidinylurée qu'avec le formaldéhyde en raison de leur similarité structurale (31,64). Les fréquences de sensibilisation recensées des 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 n'est disponible sur la fréquence de sensibilisation à la DMDM hydantoïne (31,62–64).

2.2.1.4.3 Evolutions de la réglementation

Auparavant, le formaldéhyde était inscrit à la directive 76/768/CEE du Conseil du 27 juillet 1976. La substance était listée à l'annexe VI (entrée n°5) dudit règlement qui prévoyait une concentration maximale dans les produits cosmétique à 0,2% (0,1% pour l'hygiène buccale). Malgré sa classification CMR 1B et son caractère sensibilisant cutané de catégorie 1, l'article 15 du Règlement (CE) n° 1223/2009 prévoyait son autorisation d'utilisation en cosmétologie uniquement dans les préparations pour durcir les ongles à une concentration maximale de

5% (60). En effet, sous les conditions prévues à l'article 15, paragraphe 1, deuxième phrase, et/ou à l'article 15, paragraphe 2, deuxième alinéa, du Règlement n° 1223/2009, son utilisation était toujours autorisée dans les durcisseurs d'ongles en raison de la capacité du formaldéhyde à réticuler les protéines, effet recherchée dans ces produits cosmétiques mais extrêmement dangereux dans d'autres (toxicité pulmonaire notamment). Il fut par conséquent inscrit à l'annexe III (substances soumises à restrictions), entrée n°13 du Règlement n° 1223/2009.

Cependant, il n'a pas été clairement établi, après réévaluation des substances CMR pour lesquelles une demande d'utilisation à titre exceptionnel dans les produits cosmétiques a été déposée et ce en vertu du Règlement (UE) 2017/776 renforçant les dispositions du Règlement n° 1272/2008 dit CLP, que le formaldéhyde et le Quaternium-15 remplissaient toutes les conditions prévues à l'article 15, paragraphe 1, deuxième phrase, ou à l'article 15, paragraphe 2, deuxième alinéa, du Règlement n° 1223/2009. Par conséquent, ces deux substances ont été ajoutées à l'annexe II du règlement (CE) 1223/2009 par le Règlement (UE) 2019/831 et constituent les entrées 1385/86 et 1577 de cette dernière. Leur utilisation dans les produits cosmétiques est par conséquent proscrite conformément à l'article 15 du règlement (CE) 1223/2009. Les autres substances libératrices de formaldéhyde vues en amont sont inscrites à l'annexe V du règlement (CE) 1223/2009. Elles peuvent donc être utilisées en tant que conservateurs dans les produits cosmétiques. Cependant, afin d'avertir les consommateurs sensibles au formaldéhyde susceptible de provoquer une réaction allergique, le préambule de l'annexe V du règlement (CE) no 1223/2009 prévoit que tout produit cosmétique fini contenant des substances inscrites à ladite annexe et libérant du formaldéhyde doit faire figurer la mention « libère du formaldéhyde » sur son étiquetage si la concentration en formaldéhyde libéré excède 0,05% (500 ppm) dans le produit fini (2,65,66).

Dans son avis rendu le 7 novembre 2014, le SCCS a conclu pour la substance formaldéhyde (61) :

- La mention « contient du formaldéhyde » est apposée sur l'étiquetage si la concentration en formaldéhyde dans le produit final excède 0,05%
- La mention « protéger les cuticules par un corps gras » est apposée sur l'étiquetage si la concentration en formaldéhyde dans le produit final excède 0,05%.

Dans son avis rendu le 7 mai 2021, le SCCS a conclu que le seuil de 0,05% de formaldéhyde libre à partir duquel l'étiquetage des produits cosmétique contenant des substances libératrices de formaldéhyde doit mentionner « libère du formaldéhyde » ne protégeait pas suffisamment les consommateurs. En effet, au vu des nouvelles données fournies au comité afin d'évaluer si une exposition au formaldéhyde inférieure à 0,05% pouvait provoquer des réactions cutanées chez les sujets allergiques au formaldéhyde, le SCCS a conclu qu'un abaissement de ce seuil à 0,001% (10ppm) serait nécessaire. Par conséquent, le règlement (CE) 2022/1182 du 8 juillet 2022 a adapté le préambule de l'annexe V, point n°2, du règlement (CE) 1223/2009 prévoyant que « tous les produits finis contenant des substances qui sont énumérées dans la présente annexe et qui libèrent du formaldéhyde doivent reprendre sur l'étiquetage l'avertissement «Libère du formaldéhyde», dans la mesure où la concentration totale en formaldéhyde libéré dans le produit fini dépasse 0,001 % (10 ppm), que le produit fini contienne une ou plusieurs substances libérant du formaldéhyde » (65,67).

Néanmoins, l'avis du SCCS du 7 mai 2021 ne se base que sur les données disponible du formaldéhyde. Le potentiel sensibilisant propre aux substances libératrices de formaldéhyde n'a pas été évalué. (31,68).

2.2.1.5 Triclocarban et Triclosan

2.2.1.5.1 Caractéristiques et utilisations

Le Triclocarban (CAS no. : 101-20-2) et le Triclosan (CAS no. : 3380-34-5) sont deux biocides organochlorés sous forme de poudre blanche (et cristalline pour le Triclosan) à l'état pur. Ils sont utilisés depuis les années 1970 dans de nombreux secteurs comme antiseptiques et désinfectants en raison de leur puissant effet bactéricide et fongicide ainsi que leur large spectre. En cosmétique, ils sont tous deux utilisés en tant que conservateurs à des concentrations plus faibles. Aux concentrations utilisées en cosmétique, le Triclocarban et le Triclosan sont bactériostatiques et fongistatiques. Dans les années 1990, ils sont massivement utilisés et les scientifiques commencent à sérieusement remettre en cause leur utilisation au vu des effets sur la santé répertoriés (irritations, dermatites de contact) et

supposés (cancérogène, reprotoxique). Plusieurs études parues en majorité lors de la dernière décennie montrent également que ces deux composés pourraient avoir une activité perturbatrice endocrinienne (31,69).

Ces deux composés sont de moins en moins utilisés de nos jours en raison d'une antibiorésistance démontrée pour ces derniers. Les bactéries, levures et moisissures devenant de plus en plus résistantes au Triclocarban et Triclosan pourraient expliquer, en partie, le déclin de ces conservateurs en cosmétique (31,69).

2.2.1.5.2 Toxicité et risques

2.2.1.5.2.1 Triclocarban

Lors de son évaluation en 2005, le SCCP considère que le Triclocarban est un faible irritant cutané sur la base des données toxicologiques disponibles chez l'animal et chez l'homme. Par ailleurs, aucun effet ophtalmique, allergène, photo toxique, cancérogène ou mutagène n'a été démontré chez l'animal ou l'homme. Néanmoins, une reprotoxicité a été démontré chez le rat (NOAEL : 95 mg/kg/j) (70).

Début 2019, la Commission Européenne a demandé que 28 substances considérées comme potentiels perturbateurs endocrinien et encore non restreintes ou interdites d'utilisation par le Règlement 1223/2009 et les règlements associés, dont le Triclocarban, soient (ré)évaluées par le SCCS. Les études *in vitro* de Wu *et al.* (2016) (71) et Yueh *et al.* (2012) (72) ont montré respectivement que le Triclocarban avaient des effets à faibles doses sur les récepteurs androgéniques et oestrogéniques et indirectement sur certaines enzymes du métabolisme (CYP1B1 et CYP 2B6) chez l'homme, et sur les récepteurs thyroïdiens chez le rat.

Deux études *in vivo* menées par Costa *et al.* en 2020 (73,74) ont évalué les effets chez le rat sur la reproduction de la descendance mâle et femelle lors d'une exposition au Triclocarban de la mère enceinte sur la base de précédentes études également évaluées par le SCCS lors de cet avis.

Les deux études ont montré chez les femelles des variations des taux progestatifs et oestrogéniques en fonction de la dose d'exposition de Triclocarban chez la mère enceinte.

Chez les mâles, une diminution du volume testiculaire, des tubes séminifères et de la fertilité à l'adolescence ainsi qu'une augmentation du taux de testostérone durant l'enfance ont été démontrées pour les doses maximales évaluées chez la mère enceinte. Le SCCS a conclu sur la base de ces études qu'une exposition au Triclocarban pourrait avoir un effet endocrine sur la descendance mais ne peut pas être directement établie comme un effet secondaire et qu'aucune NOAEL/LOAEL ne peut être calculée sur la base de ces études. Par conséquent, la précédente NOAEL de 25mg/kg/j a été retenue (SCCP 2005).

Toutes les études *in vivo* chez l'homme à ce jour n'apportent pas de preuves concrètes et suffisantes pour attester d'un effet perturbateur endocrinien chez l'homme du Triclocarban.

En résumé, le SCCS considère dans son avis final du 25 octobre 2022 que le Triclocarban est considéré comme une substance faiblement irritante pour la peau dans le respect des concentrations autorisées pour un usage cosmétique. Les données apportées par les études *in vitro*, les études *in vivo* de Costa *et al.* (73,74) et les études *in vivo* chez l'homme ne peuvent aboutir à un effet perturbateur endocrinien chez l'homme et au calcul d'une nouvelle NOAEL malgré les effets endocrines sur la descendance montrés chez l'animal (73,74). Le SCCS considère donc le Triclocarban comme sûre d'utilisation aux concentrations autorisées en cosmétique pour une NOAEL de 25mg/kg/j (69).

2.2.1.5.2.2 Triclosan

Lors de son évaluation en 2009, le SCCP considère que le triclosan n'est pas un irritant cutané ou muqueux dans la mesure où une concentration maximale de 0,3% est respectée, qu'il soit utilisé seul ou en association avec le Sodium Laureth Sulfate. Néanmoins, de rares cas de sensibilisation et photosensibilisation ont été rapportés. A des doses plus élevées (1% à 10%), une légère irritation oculaire réversible a été montrée chez le lapin. Une reprotoxicité chez le rat a également été démontrée (NOAEL : 65 mg/kg/j) (75).

De nombreuses études *in vitro* et *in silico* ont démontré que le triclosan avait une activité oestrogénique et androgénique directe et/ou indirecte ainsi que sur le métabolisme (CYP450, CYP19A1). Une activité dose dépendante sur la synthèse d'hormone thyroïdienne (TPO) a également été démontrée par Wu *et al.* (2016) (71).

En 2009, le SCCP avait établi une NOAEL de 12mg/kg/j sur la base des données *in vivo* chez l'animal disponibles. Lors de son évaluation en 2022, le SCCS retient les études *in vivo* chez le rat de Montagnini *et al.* (2018 ; 2021) (76,77) et Pernoncini *et al.* (2018) (78) et conclut à un abaissement de la NOAEL à 8 mg/kg/j en raison d'une compliance aux « standardised test guidelines » (essai utéro-trophique et Hershberger avec études reprotoxiques sur 2 générations). Aucun effet sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été montré lors de ces trois études pour une NOAEL de 8mg/kg/j. Par ailleurs, seules les données *in vivo* chez le rat sont retenues en raison d'une absence de bioaccumulation du triclosan comparable au modèle humain.

Toutes les études *in vivo* chez l'homme à ce jour n'apportent pas de preuve concrète et suffisantes pour attester d'un effet perturbateur endocrinien chez l'homme du Triclosan. En effet, les résultats d'études se contredisent sur les effets du triclosan sur les hormones thyroïdiennes et sont souvent statistiquement non significatifs (69).

En résumé, un effet perturbateur endocrinien oestrogénique et androgénique direct et/ou indirect a été démontré *in vitro* et *in vivo* chez l'animal mais aucun effet perturbateur endocrinien oestrogénique et androgénique n'a pas pu être démontré *in vivo* chez l'homme. Le SCCS estime qu'un abaissement de la NOAEL de 12 mg/kg/j à 8 mg/kg/j constitue un nouveau point de départ en vertu des données *in vivo* disponibles à ce jour (69).

2.2.1.5.3 Evolution de la réglementation

2.2.1.5.3.1 Triclocarban

Actuellement, l'annexe III (substances soumises à restrictions) du Règlement Cosmétique n°1223/2009 prévoit l'utilisation du Triclocarban comme ingrédient autre que conservateur en cosmétique à une concentration maximale de 1.5% dans les produits cosmétiques rincés. L'annexe V du Règlement cosmétique prévoit l'utilisation du Triclocarban comme conservateur à une concentration maximale de 0.2% (2).

Le SCCS conclut tout comme le SCCP en 2009 que le Triclocarban est sûr d'utilisation en tant qu'ingrédient cosmétique (hors conservateur) à une concentration maximale de 1.5% dans

les produits rincés pour les adultes comme pour les enfants (0.5-18 ans). Par ailleurs, le SCCS conclut également que le Triclocarban est sûr d'utilisation en tant que conservateur à une concentration maximale de 0.2% pour les adultes comme pour les enfants (0.5-18 ans). Néanmoins, le SCCS conclut dans son avis de 2022 que le Triclocarban en tant que conservateur à une concentration maximale de 0.2% dans les bains de bouche n'est pas sûr d'utilisation pour les adulte et les enfants (0.5 – 18 ans), et dans les dentifrices n'est pas sûr d'utilisation pour les enfants de moins de 6 ans (69,70).

L'avis du SCCS étant récent, la Commission Européenne ne s'est pas encore prononcée sur celui-ci et sur un éventuel règlement visant à modifier les dispositions de l'annexe V entrée 23.

2.2.1.5.3.2 Triclosan

Actuellement, l'annexe V du Règlement cosmétique prévoit l'utilisation du Triclosan comme conservateur en cosmétique à une concentration maximale de 0.3% dans les dentifrices, les savons pour les mains/pour le corps/gels de douche, les déodorants (autres que sous forme de spray), les poudres pour le visage et fonds de teint et les produits pour les ongles destinés au nettoyage des ongles des mains et des pieds avant l'application de préparations pour ongles artificiels. Le Triclosan peut être utilisé comme conservateur en cosmétique avec une concentration maximale de 0.2% dans les bains de bouche (2).

Le SCCS maintient ses conclusions lors de son avis de 2011 et celles du SCCP en 2009. Le Triclosan est sûr d'utilisation en cosmétique sous respect des concentrations maximales prévues à l'annexe V entrée 25 excepté pour les laits pour le corps, utilisées seules ou combinées, pour les adultes comme pour les enfants (0.5 -18 ans). En revanche, Le SCCS conclut dans cet avis que l'utilisation du Triclosan comme conservateur à une concentration maximale de 0.3% dans les dentifrices n'est pas sûr d'utilisation pour les enfants de moins de 3 ans. Il conclue également que l'utilisation du Triclosan comme conservateur à une concentration maximale de 0.2% dans les bains de bouche est sûr d'utilisation pour les adultes quand ils sont utilisés seuls mais pas en combinaison (69,75,79).

L'avis du SCCS étant récent, la Commission Européenne ne s'est pas encore prononcée sur celui-ci et sur un éventuel règlement visant à modifier les dispositions de l'annexe V entrée 25.

2.2.1.1 Conclusion sur les conservateurs

Les conservateurs figurent parmi les ingrédients cosmétiques provoquant le plus de dermatites de contact irritantes, allergiques voire toxiques. Etant biologiquement actifs, les conservateurs sont par nature agressifs pour la peau et les muqueuses. Leur sécurité d'emploi a été, est et sera toujours évaluée sur la base des données disponibles.

Une étude de Schwensen *et al.* réalisée en 2015 sur un total de 23 138 patients, a montré une augmentation de 5.1% de la prévalence d'une réaction allergique à au moins un conservateur entre 1985 et 2013. Les principales causes mises en avant par cette étude sont l'utilisation du formaldéhyde, du mélange MCIT/MIT, du méthyldibromo-glutaronitrile (MDBGN) (désormais interdit en cosmétique) et de la MIT (80).

On peut également voir sur la Figure 3 que la diminution d'utilisation d'un conservateur (interdiction/restriction) se traduit par la diminution de la prévalence d'une réaction allergique associée à ce dernier. A l'inverse, une augmentation d'utilisation d'un conservateur (introduction/remplacement) se traduit par une augmentation de la prévalence d'une réaction allergique associée à ce dernier. Enfin, on remarque que les conservateurs supposés diminuer la prévalence totale des réactions allergiques aux conservateurs sont ceux qui ont induit le plus de réactions allergiques (formaldéhyde, MCIT/MIT, MDBGN, MIT).

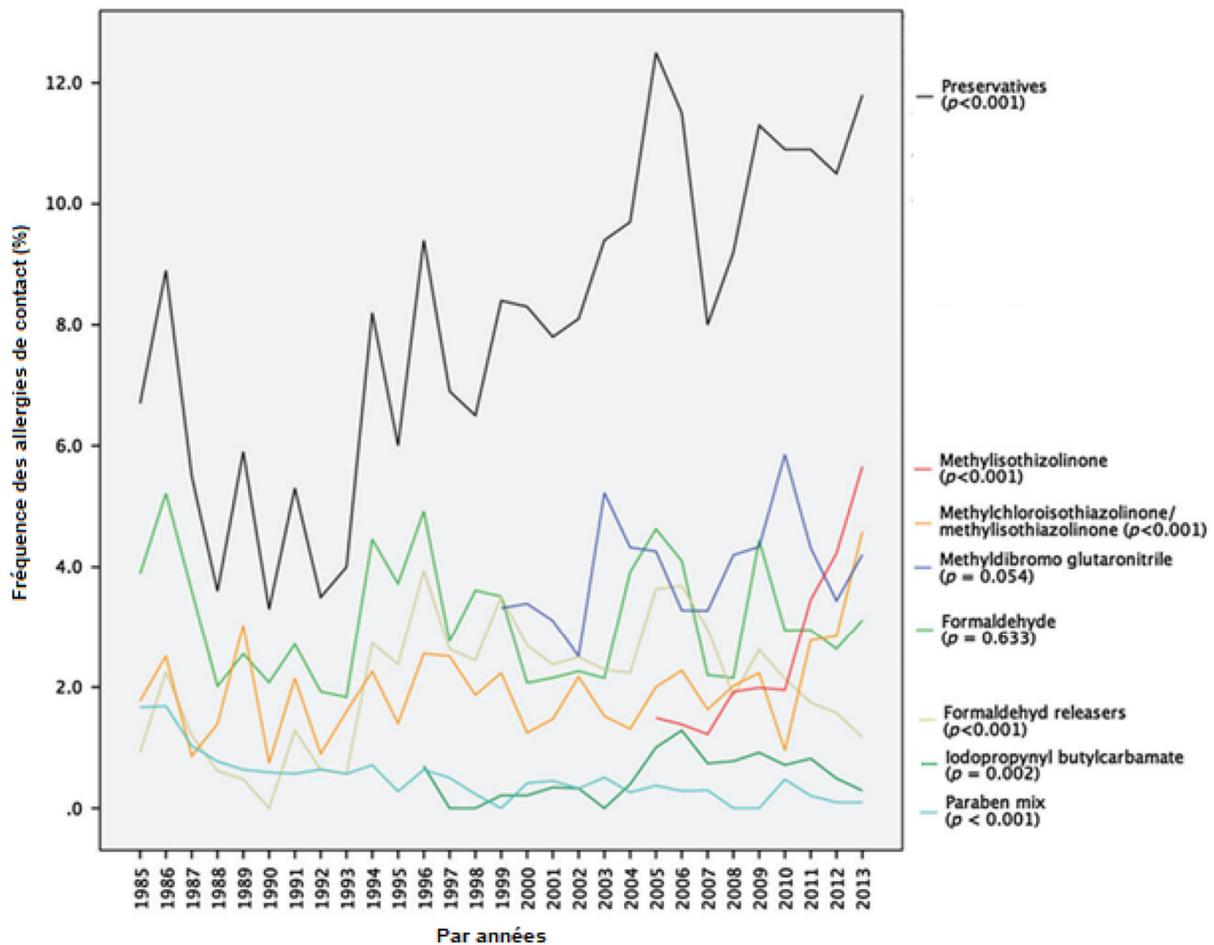


Figure 3 : Evolution de l'allergie de contact aux conservateurs (au moins un) de 23 138 patients suspectés d'avoir une dermatite allergique de contact, évaluée dans une clinique universitaire hospitalière à Copenhague entre 1985 et 2013 (80).

Le potentiel de sensibilisation d'un conservateur dépend de sa fréquence d'utilisation et du taux de sensibilisation dans la population consommatrice.

L'étude de Pastor-Nieto *et al.* réalisée en 2017 démontre ce principe en analysant les ingrédients de plus de 2300 produits cosmétiques commercialisés en Espagne. Les fréquences d'utilisation des différents conservateurs recensés dans cet échantillonnage sont visibles sur la Figure 4 ci-dessous (58).

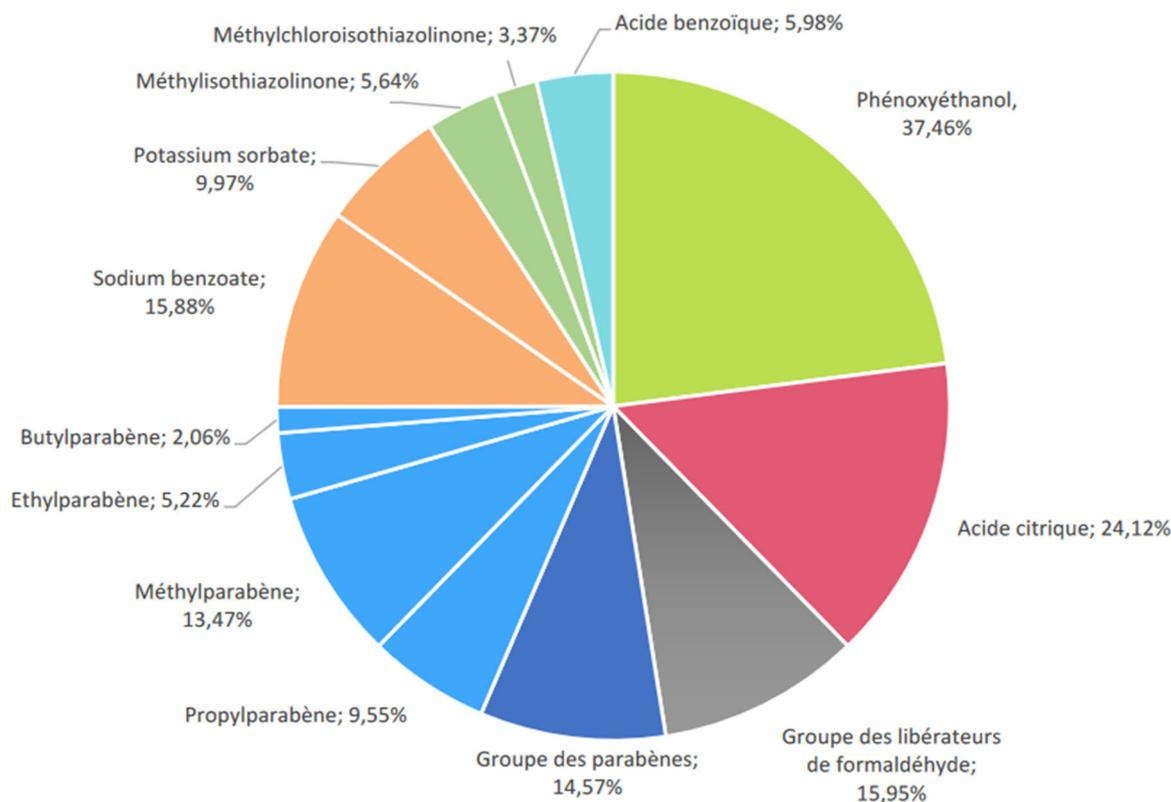


Figure 4 : Fréquence d'utilisation des conservateurs retrouvés dans les produits cosmétiques analysés en 2015 en Espagne par Pastor-Nieto et al. (58).

Les conservateurs d'origine naturelle sont de plus en plus utilisés du fait de la popularité croissante des cosmétiques naturels et biologiques (acide sorbique, acide benzoïque, acide salicylique, acide déhydroacétique, alcool benzylique, benzoate de sodium, sorbate de potassium).

Ils sont également encadrés par le Règlement Cosmétique n°1223/2009 et ses annexes. Ils doivent être inscrits à l'annexe V afin de pouvoir être utilisés comme conservateurs. A titre d'exemple, l'acide citrique conjugué au Citrate d'argent est inscrit en annexe V, alors que ses sels d'ammonium et de nickel sont inscrits en annexe II (substances interdites). Les concentrations maximales sont également établies en fonction de l'utilisation cosmétique et des voies d'exposition prévues. Certains conservateurs d'origine naturelle sont soumis à des restrictions d'utilisation, comme l'acide déhydroacétique et ses sels ne pouvant pas être utilisés dans les aérosols (2). Selon une enquête de « The Danish Environmental Protection Agency » en 2015 sur 639 produits cosmétiques, les conservateurs d'origine naturelle les plus utilisés sont dans l'ordre décroissant : le benzoate de sodium (22.2%), l'alcool

benzylique (16.9%), le sorbate de potassium (10.8%), l'acide benzoïque (9.4%), l'acide déshydroacétique (5.9%), l'acide sorbique (3.0%) et l'acide salicylique (2.5%) (81).

Les dernières évaluations de certains conservateurs d'origine naturelle remontent à plusieurs décennies. Elles ont été réalisées par le SCCP ou le SCCNFP, comme pour l'acide benzoïque et ses dérivés en 2001 et 2005 (82). D'autres sont plus récentes, comme pour l'acide salicylique en 2022 pour évaluation de ses potentiels effets endocriniens. Dans son évaluation, le SCCS avait finalement conclu que les effets rapportés (tératogènes, thyroïdiens, érythrocytaires) n'étaient pas imputables à l'acide salicylique mais à ses esters (dont l'aspirine). Des études plus spécifiques sur l'acide salicylique doivent être conduites afin d'apprécier ses potentielles propriétés perturbatrice des systèmes endocriniens (83).

Au vu de leur utilisation répandue et du faible taux de sensibilisation qui leur est associé, on peut dire dans l'ensemble que ces conservateurs d'origine naturelle sont des substances peu sensibilisantes (tout comme certains conservateurs synthétiques (phénoxyéthanol ou les parabènes)) (58).

Rétrospectivement, il apparaît évident que l'utilisation massive de conservateurs à fort potentiel sensibilisant (formaldéhyde, mélange MCIT/MIT, MDBGN, MIT) est une des causes principales de l'augmentation de dermatites allergiques des dernières décennies. Les nombreuses polémiques poussent les industriels à modifier la composition de leurs produits cosmétiques pour s'aligner avec les attentes de leurs clients. *In fine*, il apparaît pertinent pour l'avenir de renforcer l'évaluation de la sécurité d'emploi des substances nouvellement introduites. De plus, le potentiel de sensibilisation étant dose-dépendant, il apparaît pertinent de déterminer pour quelle dose la conservation d'un produit cosmétique est jugée efficace afin d'éviter la « surconservation » d'un produit cosmétique en le formulant systématiquement avec la concentration maximale autorisée d'un conservateur donné (31,80).

2.2.2 Les antioxydants : BHA (Butylhydroxyanisole) et BHT (Butylhydroxytoluène)

2.2.2.1 Caractéristiques et utilisations

Le BHA (Butylhydroxyanisole) et le BHT (Butylhydroxytoluène) (CAS No 128-37-0) sont utilisés en cosmétique pour leur fonction antioxydante. On les retrouve dans les produits cosmétiques contenant des corps gras (stick à lèvres, fard à paupières) pour que ces derniers ne s'oxydent pas. Ils permettent également de masquer les odeurs.

Ces deux substances sont lipophiles et synthétiques. Le BHA se présente 2 isomères : le 2-Tertiary-Butyl-4-Hydroxyanisole et le 3-Tertiary-Butyl-4-Hydroxyanisole. Ce dernier est plus souvent utilisé car il possède un pouvoir antioxydant plus important. Le BHT ou le 2,6-Di-Tert-Butyl-4-Methylphenol, possède un meilleur pouvoir antioxydant que le BHA et l'a par conséquent remplacé dans les formulations cosmétiques au fil du temps.

Ces deux substances sont utilisées depuis les années 1950 en raison de leur faible coût, leur bonne stabilité et fort pouvoir antioxydant. On les retrouve dans de nombreux secteurs d'activités (alimentation, cosmétique, médicaments, manufacture, *etc.*), souvent associés en raison d'une bonne synergie.

Pour donner suite à la révision de la stratégie sur l'évaluation des perturbateurs endocriniens en 2018, la Commission Européenne a décidé de réévaluer 28 substances potentiellement perturbateurs endocrinien encore non restreintes ou interdites d'utilisation par le Règlement 1223/2009. Parmi ces 28 substances, 14 ont été qualifiées à traiter en grande priorité en automne 2019. Le BHT faisait partie de ces 14 substances. Le SCCS a rendu son avis final sur le BHT le 02 décembre 2021 (84).

2.2.2.2 Risques et toxicité

Le BHT étant utilisé dans de nombreux secteurs d'activités, de nombreuses évaluations ont été menées par différentes instances : The European Food Safety Authority (EFSA, 2012), le Norwegian Scientific Committee for Food and Environment en 2019, l'ANSES en 2016, le CIRC en 1987, le Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives en 1996, l'OCDE en 2002, le Scientific Committee on Food en 1989 ainsi que le SCCS en 2021.

Sur la base de ces nombreuses évaluations et des nouvelles données disponibles, le BHT est toujours considéré comme une substance irritante faible (études *in vivo* sur peau/yeux de lapin) et possède un pouvoir sensibilisant négligeable (études *in vivo* sur l'homme) (84).

Le SCCS s'accorde avec l'EFSA pour conclure à l'absence de potentiel mutagène du BHT étant donné l'absence de mutation et d'aberration chromosomique ainsi que toute autre interaction avec l'ADN.

Le BHT possède en revanche un potentiel cancérigène et reprotoxique. Une étude non publiée de Brooks *et al.* (1976) rapporte une incidence néoplasique pulmonaire chez la souris avec une BMDL10 de 38 mg/kg/j de BHT. Une autre étude de Olsen *et al.* (1986) (85) rapporte une incidence néoplasique hépatique chez le rat avec une BMDL10 de 247 mg/kg/j de BHT. Cette étude conclut à une NOAEL de 25 mg/kg/j sur la base des observations sur les incidences néoplasiques, sur les portées, sur les ratios de sexe, et sur le poids de la descendance durant la période de lactation.

Au cours des différentes évaluations, le BHT a été évalué sur 29 tests *in vitro* relatifs au potentiel perturbateur endocrinien sur les récepteurs oestrogéniques, 17 tests *in vitro* relatifs au potentiel perturbateur endocrinien sur les récepteurs androgéniques et 11 tests *in vitro* relatifs au potentiel perturbateur endocrinien sur les récepteurs thyroïdiens ainsi qu'une étude *in silico* menée par le SCCS avec la méthode VEGA QSAR. Aucune de ces études n'a pu montrer une activité endocrine du BHT. Cependant, les études *in vivo* de Olsen *et al.* (1986) (85) et de Price (1994) (86) rapportent des conséquences histologiques dans le foie et la thyroïde.

L'étude de Price rapporte une hyperactivité thyroïdique (caractérisée par une réduction de la taille folliculaire, des irrégularités dans la lignée folliculaire, une hypertrophie de la thyroïde et une hyperplasie des cellules folliculaires) après 11 mois d'exposition orale à 100 mg/kg/j de BHT affectant 75-82% des rats étudiés et 250 mg/kg/j pour atteindre 100% des rats étudiés. Un effet dose-dépendant a également été démontré pour les effets hépatiques observés. L'étude conclut également à une NOAEL de 25 mg/kg/j. Ainsi, la NOAEL de 25mg/kg/j est considéré par le SCCS dans son évaluation de 2021 et pour le calcul des MoS concernant le BHT. En considérant la concentration maximale de BHT autorisée (0.8%) dans les produits cosmétiques, les expositions cutanée et orale, totales et cumulées, et les SED pour ces expositions, une MoS de 1 445 a été calculée.

Au vu du faible potentiel irritant et sensibilisant du BHT et de l'absence d'activité endocrine, cancérigène et reprotoxique démontrée aux doses autorisées, le SCCS conclut en 2021 à la sécurité d'utilisation du BHT dans les produits cosmétiques aux concentrations maximales de 0,001 % dans les bains de bouche, de 0,1 % dans les dentifrices et de 0,8 % dans les autres produits à rincer ou non, lorsque ces produits sont utilisés individuellement ou ensemble (84).

2.2.2.3 Evolution de la réglementation

Jusqu'en novembre 2022, le BHT n'était pas régi par le règlement (CE) no 1223/2009. En effet, son utilisation dans de nombreux produits cosmétiques destinés à être appliqués sur la peau ou destinés à être pulvérisés était autorisée en raison de son inclusion dans la base de données européenne CosIng (Cosmetic Ingredient database). Il était utilisé comme antioxydant avec des concentrations variant de 0.0002% à 0.8% mais aucune restriction n'était imposée. Le Règlement (EU) 2022/2195 a été publié le 11 novembre 2022 à la suite de l'évaluation du SCCS en 2021, qui lui-même donnait suite à la révision du Règlement Cosmétique par la Commission Européenne en 2018. Dès lors, le BHT a été inscrit à l'annexe III (substances restreintes) du Règlement Cosmétique. Les concentrations maximales autorisées sont de 0,001 % dans les bains de bouche, de 0,1 % dans les dentifrices et de 0,8 % dans les autres produits à rincer ou non, lorsque ces produits sont utilisés individuellement ou ensemble (84,87).

2.2.3 Les Parfums

2.2.3.1 Caractéristiques et utilisation

Un parfum peut être défini comme une substance ou mélange de substances naturelles et/ou synthétiques ayant pour but de donner une odeur à un produit ou de modifier l'odeur de celui-ci.

Les parfums sont retrouvés dans de multiples secteurs industriels comme le secteur cosmétique, le secteur pharmaceutique ou le secteur ménager. Les substances parfumantes sont encadrées par le Règlement Cosmétique n°1223/2009. Elles sont réparties entre les annexes II (substances interdites) et III (substances à usage restreint). Les substances parfumantes sont également soumises aux règlements REACH et CLP. (2)

Deux instances internationales supervisent l'utilisation des substances parfumantes au sein des différents secteurs industriels :

- Le Research Institute for Fragrance Materials (RIFM), fondé en 1966 aux États-Unis, a pour mission d'analyser, d'évaluer et de diffuser les données scientifiques relatives aux parfums (88).
- L'International Fragrance Research Association (IFRA), établi en 1973 à Genève, examine les données fournies par le RIFM et s'engage, sur la base de ces dernières, à assurer la sécurité de l'emploi des substances parfumantes. Cette association établit des normes présentées dans son « Code of Practice », lesquelles restreignent ou interdisent l'utilisation de certaines substances, tout en définissant des critères de sécurité à respecter (89).

Plusieurs milliers de substances parfumantes sont utilisées en cosmétique, et plusieurs centaines de mélanges sont possibles.

En conséquence, parmi toutes les substances parfumantes autorisées en cosmétique, 26 substances parfumantes ont été retenues par le SCCNFP lors de son évaluation des allergies aux substances parfumantes en 1999 en raison de leur potentiel sensibilisant. A la suite de cet opinion, la Directive cosmétique 76/768/EC imposa de nouvelles règles d'étiquetage sur l'utilisation de ces 26 substances dans les produits cosmétiques. Ainsi, depuis 2005, la présence des substances parfumantes listées ci-dessous doit être clairement explicite sur l'étiquetage d'un produit cosmétique si les concentrations excèdent 0,01% (100 ppm) pour les produits rincés et 0,001% (10 ppm) pour les produits non rincés afin d'avertir le consommateur. Si le seuil n'est pas atteint, alors des termes génériques comme « parfum », « fragrance », « arôme » peuvent être utilisés (90–92) :

- Alpha-isomethyl Ionone (CAS no.: 127-51-5)

- Coumarin (CAS no.: 91-64-5)
- Amyl cinnamal (CAS no.: 122-40-7)
- Eugenol (CAS no.: 97-53-0)
- Amylcinnamyl alcohol (CAS no.: 101-85-9)
- Farnesol (CAS no.: 4602-84-0)
- Anise alcohol (CAS no.: 105-13-5)
- Geraniol (CAS no.: 106-24-1)
- Benzyl alcohol (CAS no.: 100-51-6)
- Hexyl cinnamal (CAS no.: 101-86-0)
- Benzyl benzoate (CAS no.: 120-51-4)
- Hydroxycitronnellal (CAS no.: 107-75-5)
- Benzyl cinnamate (CAS no.: 103-41-3)
- Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC) (Lyral) (CAS no.: 31906-04-4)
- Benzyl salicylate (CAS no.: 118-58-1)
- Isoeugenol 97-54-1 Butylphenyl methylpropional (Lilial) (CAS no.: 80-54-6)
- Limonene (CAS no.: 5989-27-5)
- Cinnamal (CAS no.: 104-55-2)
- Linalool (CAS no.: 78-70-6)
- Cinnamyl alcohol (CAS no.: 104-54-1)
- Methyl 2-octynoate (CAS no.: 111-12-6)
- Citral (CAS no.: 5392-40-5)
- Evernia prunastri (oak moss) (CAS no.: 90028-68-5)
- Citronellol (CAS no.: 106-22-9)
- Evernia furfuracea (tree moss) (CAS no.: 90028-67-4)

2.2.3.2 Risques et toxicité

Après les métaux tels que le nickel, les parfums occupent la deuxième position parmi les substances engendrant le plus de réactions allergiques de contact. Ils se positionnent en tant que la principale cause d'allergies de contact associées aux produits cosmétiques, étant responsables de 30 à 45% des cas d'allergies de contact liées à ces produits (90).

Le SCCS estimait dans son évaluation de 2012 sur les substances parfumantes que ces réactions allergiques seraient causées en grande majorité par une centaine de substances parfumantes (26 allergènes avérés et 101 allergènes potentiels). La prévalence des allergies de contact aux parfums est difficile à estimer en raison de la sensibilisation individuelle. Environ 95% des femmes et 75% des hommes sont en contact avec des produits cosmétiques au quotidien. De nombreux consommateurs ont conscience des produits parfumés qu'ils peuvent ou non tolérer. Par conséquent, il est rare qu'ils sollicitent un dermatologue à ce sujet.

Le SCCS avait estimé dans son évaluation de 2012 sur les substances parfumantes la prévalence des allergies de contact aux parfums entre 1% et 3% de la population (93,94).

Les parfums peuvent également être irritants, ces réactions surviennent surtout en cas d'exposition à de fortes concentrations de parfum. Les déodorants sont fréquemment associés aux allergies et irritations de contact liées aux parfums. Les aisselles, constituant des zones humides et occlusives, abritent des follicules pileux et sont sujettes à des irritations dues au rasage ou à l'épilation, favorisant ainsi la pénétration des substances. Comparativement à d'autres parties du corps, la concentration suffisante de substances susceptibles de provoquer une réaction allergique ou irritative est notablement plus faible en raison d'une évaporation limitée. Par conséquent, ces substances allergéniques/irritatives persistent à une concentration significative pendant de longues périodes (94,95).

Parmi les 26 allergènes listés, 16 peuvent être retrouvés naturellement dans des huiles essentielles. En effet, les huiles essentielles peuvent également être utilisées comme substances parfumantes et peuvent être à l'origine de réactions allergiques (96). Il a été estimé que 79 huiles essentielles différentes ont été responsables de dermatites de contact allergiques jusqu'en 2015.

De plus, certaines huiles essentielles sont irritantes et phototoxiques. Les huiles essentielles riches en sesquiterpènes, monophénols et/ou aldéhydes comme celles de Clou de girofle, Thym à thymol, Lavande aspic, Menthe poivrée, Eucalyptus (citronné et radié) ou Cannelle sont dermocaustiques et donc susceptibles de causer des réactions irritantes si elles sont utilisées à haute doses ou sur une longue durée.

Les huiles essentielles riches en coumarines (plus particulièrement les furanocoumarines et les pyranocoumarines) comme celles des Agrumes (*Citrus* sp), de Lavande vraie ou d'Angélique sont photosensibilisantes (97).

Les parfums peuvent également être volatils quand ils sont contenus dans un produit cosmétique destiné à être pulvérisé. Il est estimé que 2% à 4% de la population adulte est victime de symptômes respiratoire et/ou oculaire après une telle exposition. Une exposition aux substances parfumantes par inhalation pourrait exacerber un asthme préexistant, voire provoquer des migraines selon certaines études (93,94).

2.2.3.3 Evolution de la réglementation

L'opinion du SCCNFP en 1999 a été réévalué par le SCCS dans son avis sur les substances allergènes parfumantes dans les produits cosmétiques en 2012. Le SCCS avait conclu que les règles d'étiquetage obligatoires mise en place en 2005 sur les 26 allergènes listés restaient pertinentes en raison de la diminution d'incidence attendue des réactions allergiques liées à ces substances que la communication au grand public pouvait engendrer. Par ailleurs, le SCCS avait identifié 56 substances parfumantes non soumises à mention distincte qu'il serait intéressant d'ajouter aux obligations d'étiquetage. Plusieurs substances parfumantes ont ainsi été réévaluées et certaines ont été interdites dans les produits cosmétiques à la suite de cet avis (94).

L'hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, connu également sous le nom de Lyréal ou HICC, se distingue comme un parfum particulièrement reconnu pour ses propriétés allergènes, ayant généré un nombre significatif de réactions allergiques au cours des dernières années. Ce composé figurait parmi les 26 allergènes soumis à une obligation d'étiquetage. En juin 2012, le SCCS avait découragé l'utilisation du HICC dans les produits cosmétiques au vu des données épidémiologiques disponibles depuis 10 ans sur la survenue de réactions allergiques après exposition cutanée, et ce malgré plusieurs tentatives de restrictions volontaires afin d'endiguer l'augmentation des réactions allergiques. Cinq années plus tard, en août 2017, le Règlement 2017/1410 a annoncé l'interdiction de cette substance dans les articles cosmétiques à partir du 23 août 2019, pour tout nouveau produit mis en circulation. Les produits non conformes seront retirés du marché à compter du 23 août 2021. (98,99)

Par ailleurs, le butylphenyl methylpropional, aussi connu sous le nom de Lilial ou BMHCA, est un parfum présent dans divers produits cosmétiques et figure également parmi les 26 allergènes soumis aux obligations d'étiquetage. En 2013, une proposition visant à classer harmonieusement cette substance en tant que reprotoxique de catégorie 2 sous le Règlement CLP a été suggérée. En réponse à cette proposition, un dossier d'évaluation de la sécurité du BMHCA a été présenté à la Commission européenne par l'IFRA. En 2015, le SCCS a conclu que l'utilisation du BMHCA en tant que substance parfumée dans les produits rincés et non rincés, en respectant les limites de concentration fixées par l'IFRA, n'était pas sûre pour la santé des consommateurs. Le SCCS a indiqué l'absence de conclusion définitive en ce qui concerne la mutagénicité du BHMCA. De plus, il a souligné un réel danger de sensibilisation cutanée induite par cette substance.

En mars 2017, l'IFRA a soumis à nouveau un dossier à la Commission européenne, cette fois pour défendre le para-isomère, le p-BHMCA (ou p-Lysmeral). Les réserves émises par le SCCS visaient principalement le meta-Lysmeral. Le SCCS a rendu son avis final en 2017 et conclut que le p-Lysmeral n'est pas sûr d'utilisation aux concentrations proposées par l'IFRA (100). Le Lilial a été officiellement classé CMR catégorie 1B au règlement CLP. Ainsi, selon les dispositions du Règlement « Omnibus IV », le Lilial a été interdit dans les produits cosmétiques à partir du 1^{er} mars 2022, date d'entrée en vigueur de la classification CMR du Lilial (101).

Très récemment, le Règlement 2023/1545 a été publié par la Commission Européenne. Il fait également suite à l'avis du SCCS de 2012 sur les substances parfumantes. Il imposera en juillet 2026 une obligation d'étiquetage de 80 substances parfumantes. L'annexe III (substances restreintes) a été modifiée avec un rajout de 45 substances et 17 modifications d'entrées (102,103).

2.2.3.4 Conclusions sur les parfums

Les parfums sont principalement responsables de réactions allergiques, ou plus rarement, de réactions d'irritation ou de photosensibilisations.

Les réactions allergiques de contact sont diagnostiquées sur la base de tests cutanés (ou patch tests) harmonisés au sein de l'Union Européenne. L'ensemble de ces tests sont

compris dans la « batterie standard européenne » (BSE). La BSE regroupe tous les allergènes les plus allergisants présent sur les marchés européens. La BSE est régulièrement actualisée afin de rester la référence dans la gestion européenne des réactions allergiques de contact et d'adapter la réglementation en conséquence (104).

Une batterie spécifique pour les parfums a été mise en place peu après la mise à jour de la BSE de 2008 car elle ne comprenait que seulement 14 substances sur les 26 allergènes listés en cosmétique. En effet, la BSE n'est pas restreinte aux données épidémiologiques du secteur cosmétique.

En ce sens, une étude de Ung C.Y. *et al.* (2018) s'est intéressée aux patch tests recensés sur la période 2015-2016. Sur 2 084 patch-tests, 17,2% étaient positifs soit à un allergène de la BSE, soit à un des allergènes de la batterie spécifique. 15,3% ont réagi à au moins un des 26 allergènes alors que seulement 8,2% des individus ont réagi à au moins un allergène de la BSE. Seulement 40,8% des individus positifs à au moins un des 26 allergènes a pu être détecté par le BSE de 2008. (105)

Cette étude a pu démontrer que la BSE de 2008 seule n'était pas suffisante pour diagnostiquer les allergies de contact aux parfums. La BSE et la batterie spécifique des 26 allergènes listés seront très certainement réactualisées étant donné la publication récente du

Règlement

2023/1545.

L'étude de Ung C.Y. *et al.* (2018) montre également l'intérêt d'ajouter aux batteries de tests les formes oxydées de certaines substances comme le limonène et le linalool. En effet, une fois oxydés après contact avec l'air, leur potentiel sensibilisant semblerait multiplié par 5 voire 10. Selon cette étude, les formes oxydées du limonène et du linalool seraient plus allergisantes que l'*Evernia furfuracea*, l'*Evernia prunastri* et le HICC (105).

Ainsi, il apparaît indispensable lors du diagnostic des réactions allergiques de contact que la BSE soit complétée par une batterie spécifique des 26 allergènes listés afin de pouvoir apprécier correctement le pouvoir allergisant des parfums. Il apparaît également indispensable que la BSE soit régulièrement actualisée. Cependant, une substance allergisante n'est éligible à la BSE uniquement s'il est avéré qu'elle est présente dans notre environnement, que 0,5 à 1 % des patients testés sont positifs, qu'il y a une pertinence prouvée et peu de faux positifs ou négatifs. En effet, il est

impératif de prendre en compte le taux de sensibilisation de la population quand on cherche à apprécier le pouvoir allergisant d'une substance (104).

Nous pouvons voir sur la figure 5 la proportion des 26 allergènes listés sur plus de 3000 produits cosmétiques sélectionnés aléatoirement par le CVUA (G. Mildau G. Chemisches und Veterinar Untersuchungsamt) à Karlsruhe en Allemagne en 2006-2007 (106). Nous pouvons voir en parallèle sur la figure 6 la proportion de tests patch positifs sur 1508 tests patch menés par le département dermato-allergologie du CHU Gentofte à Copenhague sur la période janvier 2008 – juillet 2010 (107).

En comparant ces deux figures, nous pouvons remarquer que certaines substances largement utilisées dans les produits cosmétiques comme le Limonène ou le Linalool n'engendrent qu'un faible nombre (<0.5%, non éligible à la BSE) de patch tests positifs, alors que certaines très peu utilisées dans les produits cosmétiques comme l'Evernia furfuracea ou l'Evernia prunastri engendrent un grand nombre de patchs tests positifs. L'Evernia furfuracea, l'Evernia prunastri et le HICC ont été les allergènes les plus fréquents à ce jour.

Il est à noter qu'aucune corrélation n'a été démontrée entre les résultats de ces deux études. Néanmoins, ce simple constat montre bien que les données épidémiologiques sont indispensables dans l'appréciation du pouvoir allergisant des substances utilisées en cosmétique.

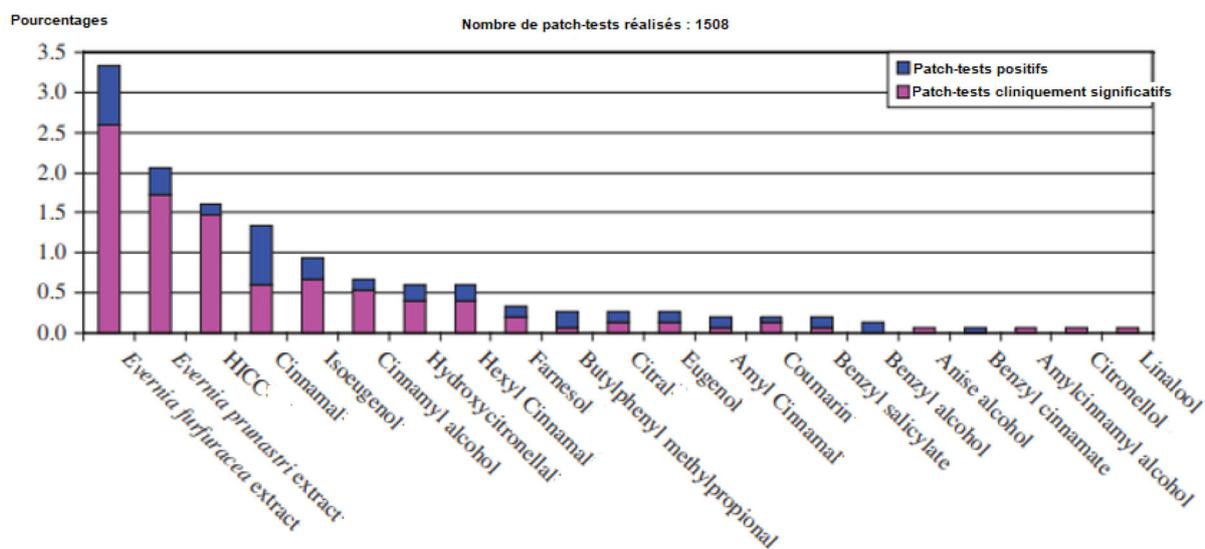


Figure 5 : proportion de patch tests positifs aux 26 allergènes à étiquetage obligatoire et données cliniques associées sur les 1508 patch tests menés par le CHU Gentoft sur la période 01/2008-07/2010 (107).

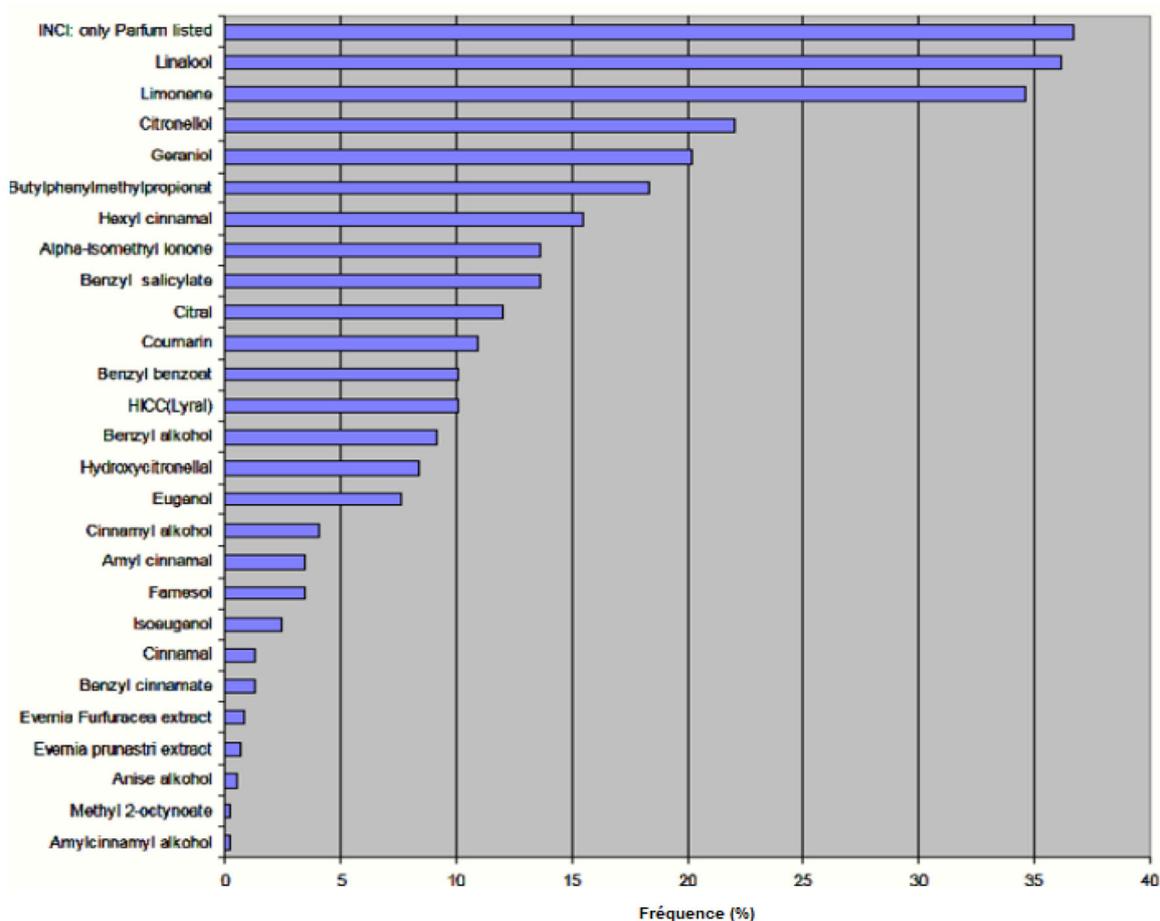


Figure 6 : pourcentage des 26 allergènes listés retrouvés dans la liste INCI de plus de 3000 produits cosmétiques sélectionnés aléatoirement par le CVUA Karlsruhe en Allemagne en 2006-2007 (106).

2.2.4 Les filtres ultraviolets (UV)

2.2.4.1 Rayonnements ultraviolets et photoprotection

La planète Terre est constamment soumise aux radiations émises par le soleil. Ces radiations se composent des spectres visible, infrarouge et ultraviolet de la lumière. Le spectre ultraviolet de la lumière a été découvert au début du XIXe siècle par Johann Wilhem Ritter. Le rayonnement ultraviolet se caractérise par une radiation invisible à l'œil nu d'une longueur d'onde comprise entre 100 et 400 nanomètres. En raison de leurs effets différents sur la santé, les rayons UV ont été séparés en trois catégories différentes :

- Les rayons UVC possèdent une longueur d'onde entre 100 et 280 nm. La longueur d'onde étant inversement proportionnelle à l'énergie, les UVC sont les plus délétères pour la santé mais sont totalement bloqués par la couche d'ozone terrestre.
- Les rayons UVB possèdent une longueur d'onde entre 280 et 320 nm. Les UVB représentent 5 à 10% du spectre ultraviolet. Ils atteignent la surface terrestre avec une énergie relativement haute. Ils sont responsables de la majorité des effets biologiques sur la santé. En effet, les UVB sont absorbés au niveau de la couche cornée (Stratum corneum) de la peau. Les UVB sont responsables de dommages directs sur l'ADN aboutissant à une réaction inflammatoire de la zone exposée et à un érythème aigu (érythème solaire).
- Les rayons UVA possèdent une longueur d'onde entre 320 et 400 nm. Ils sont subdivisés en deux catégories. Les UVA1 dits courts, compris entre 320 et 340 nm, et les UVA2 dits longs, compris entre 340 et 380 nm. Les UVA1 dits courts sont les rayonnements ultraviolets les plus énergétiques et représentent 95% du spectre ultraviolet. Les UVA atteignent la surface de la Terre avec une faible énergie mais pénètrent profondément dans le derme et affectent le fonctionnement normal des cellules dermiques, les vaisseaux sanguins, les tissus conjonctifs. Ces interactions conduisent à la production de dérivés réactifs de l'oxygène responsables de dommages indirects sur l'ADN. Ces dommages indirects conduisent au long terme à un vieillissement cutané précoce, à des réactions phototoxiques et photoallergiques pouvant aller jusqu'à l'immunodépression et/ou à la photocarcinogénèse. Les UVA sont également responsables de la stimulation immédiate de la production pigmentaire (hâle du soir, bronzage) sur les 5 premiers jours après exposition (celle au-delà de 5 jours est causée par les UVB).

Bien que les rayonnements ultraviolets aient des effets bénéfiques sur la santé (réduction du stress, production de vitamine D3, augmentation de l'activité neurale, bénéfiques sur l'atopie ou le psoriasis), les effets délétères à court terme (érythème solaire, phototoxicité, photoallergie) et à long terme (photovieillissement, photosensibilisation, photocarcinogénèse, photoimmunosuppression) des rayonnements ultraviolets ne sont pas négligeables et constituent un réel souci de santé publique de nos jours (108–110).

La photoprotection est la meilleure réponse face aux effets délétères des rayonnements ultraviolets. La photoprotection moderne s'articule autour de trois axes :

- Le comportement face à l'exposition solaire : éviction aux heures critiques (10:00 – 14:00), protection vestimentaire (vêtements couvrants, plus ou moins épais, secs ; couvre-chef ; lunettes de soleil)
- L'utilisation de filtres UV physiques ou inorganiques. Il s'agit de substances d'origine minérale utilisées en cosmétologie afin de protéger la peau du consommateur. Les molécules sont assez larges (granulométrie > 100nm) pour rester à la surface de la peau. Les filtres physiques agissent comme une barrière en réfléchissant et/ou dispersant les rayons ultraviolets afin d'éviter leur absorption par l'épiderme ou le derme. Les filtres physiques possèdent de nombreux avantages : inertes, photostables, non allergisants/irritants et sont directement efficaces. Ils se présentent sous la forme d'une poudre blanche insoluble dans l'eau ce qui a pour inconvénient de rendre les produits solaires peu fluides et blanchissants pour la peau. Par ailleurs, une couche épaisse est nécessaire pour assurer une protection efficace, augmentant le potentiel comédogène de ces derniers.

Les filtres physiques peuvent également se présenter sous la forme de microparticules (diamètre supérieur à 100nm) ou de nanoparticules (diamètre inférieur à 100nm). Cela a pour avantage de supprimer l'effet blanchissant des filtres physiques au détriment d'un effet photoprotecteur moins efficace allergiques. De plus, les filtres physiques sous forme de micro/nanoparticules peuvent provoquer des réactions phototoxiques/allergiques.

- L'utilisation de filtres UV chimiques ou organiques. Il s'agit de substances aromatiques d'origine synthétique utilisées en cosmétologie afin de protéger la peau du consommateur. Ils absorbent certaines longueurs d'onde du spectre ultraviolet en fonction de leurs propriétés physicochimiques. Ainsi, ils sont divisés en deux catégories : les filtres chimiques UVB et les filtres chimiques UVA. Ils sont souvent associés entre eux et/ou avec les filtres physiques dans les compositions cosmétiques afin de couvrir le spectre ultraviolet au plus large. Les filtres chimiques, afin d'être efficaces, doivent être absorbés par la peau. Ils peuvent par conséquent être à l'origine de réactions allergiques et/ou photoallergiques voire d'effets systémiques/endocrines en fonction de leur

stabilité et innocuité après absorption du rayonnement UV et/ou association avec d'autres filtres UV et/ou substances. De plus, la plupart de ces filtres ont comme désavantage un fort impact écologique. Ils s'accumulent au niveau océanique et interfèrent avec la vie marine (récifs coralliens, microalgues, poissons) (108–110).

Ces trois axes sont complémentaires, chacun possède ses avantages et ses inconvénients. Le photoprotecteur idéal serait (108) :

- Efficace sur l'ensemble du spectre ultraviolet (280 – 400 nm) avec un facteur de protection important,
- Efficace et sûr d'emploi sur l'ensemble de la population,
- Photostable, défini par la capacité à rester dans un état chimique stable après absorption de la lumière. Une faible photostabilité implique la création de dérivés de photodégradation pouvant diminuer l'efficacité du filtre, interférer avec d'autres ingrédients du produit fini et provoquer des réactions phototoxiques/photoallergiques,
- Thermostable,
- Stable en présence d'autres substances chimiques,
- Résistant à l'eau et à la transpiration,
- Exempt de toute toxicité et potentiel allergisant/irritant,
- Agréable à appliquer et porter sur le plan cosmétologique (texture, aspect, couleur, odeur, *etc.*).

Pour juger de l'efficacité d'un produit solaire, on doit apprécier son facteur de protection solaire (ou Sun Protection Factor (SPF)). L'indice SPF se définit comme le rapport entre la dose minimale de rayonnements UV nécessaire à l'apparition d'un érythème avec protection et la dose minimale de rayonnements UV nécessaire à l'apparition d'un érythème sans protection. Il est important de préciser que ce rapport s'exprime en dose et non en temps. En effet, un SPF30 signifie qu'il faut une dose de rayonnements UV 30 fois supérieure à celle nécessaire pour induire un érythème sur une peau non lésée, et non un temps d'exposition 30 fois supérieur. Un SPF15 protège contre 93% des UVB, un SPF30 protège contre 97% des UVB et un SPF50 protège contre 98% des UVB. Aucune préparation ne protège à 100% des rayons ultraviolets. Il convient également de préciser que la différence entre un SPF30 et SPF50 ne peut se résumer à un montant négligeable de 1% de protection contre les rayons UVB. En effet, avec un SPF50, les doses de rayons UVB pénétrant la peau sont divisées par 2

par rapport à un SPF30. Le SPF se mesure via l'observation d'un érythème et par conséquent concerne en grande majorité les rayonnements UVB. La protection UVA se mesure selon le même principe (méthode non standardisée contrairement au SPF) en observant l'apparition d'une pigmentation immédiate et/ou persistante. Le facteur de protection UVA doit être supérieur à 4 et le rapport UVB/UVA ou SPF/FP-UVA doit être inférieur ou égal à 3 (108,109).

Le Règlement cosmétique n°1223/2009 liste les filtres UV (organiques et inorganiques confondus) réglementés et autorisés en cosmétologie dans son annexe VI. Dans sa version du 17/12/2023, l'annexe VI compte 34 entrées pour 34 filtres ultraviolets autorisés. Les filtres UV autorisés peuvent être regroupés en fonction de leur famille chimique et de leur spectre d'action (2).

2.2.4.2 Les filtres chimiques/organiques

Dans sa version du 01/12/2023, l'annexe VI dénombre 29 filtres organiques. Les filtres organiques peuvent être regroupés en famille chimique et séparés selon leur spectre d'activité.

Parmi les nombreux filtres organiques UVB on retrouve :

- L'acide para-aminobenzoïque (PABA) et ses dérivés. Le PABA a été introduit dans les années 1930 comme un des tout premiers filtres chimiques par l'Oréal dans son produit « l'ambre solaire ». Il a été retiré du marché à la suite de nombreuses dermatites de contact photoallergiques causées par cette substance malgré sa très bonne efficacité. Son dérivé le plus utilisé aujourd'hui est l'octyl diméthylPABA. Il possède un profil toxicologique plus sûr. Il est souvent associé à d'autres filtres afin d'augmenter le SPF du produit fini (110–112).
- Les salicylates. Cette famille chimique comprend notamment l'homomenthyl salicylate (homosalate). Ces substances ne sont pas très utilisées pour leur potentiel protecteur puisqu'une forte concentration est nécessaire pour être efficace (au moins 8%). Néanmoins, elles sont très photostables et sont souvent associées à d'autres filtres organiques afin d'augmenter leur photostabilité. Elles sont hydrophobes et résistent ainsi très bien à l'eau et à la transpiration. Elles peuvent également servir de solvant à d'autres

filtres organiques. De plus, elles ne pénètrent pas la peau et ne sont pas irritantes (110–112).

- Les cinnamates. Cette famille chimique comprend notamment l'éthylhexyl méthoxycinnamate (EHMC ou octinoxate) ou le benzyl cinnamate, le tout premier filtre solaire (avec le benzyl salicylate) à voir le jour dans les années 1920. Ces substances absorbent fortement les rayons UVB et ont été largement utilisées en Europe et aux USA. Malgré une bonne tolérance locale, de nombreuses réactions de photoallergie ont été recensées dues à leur forte utilisation. Ces substances ont comme désavantage d'être photoinstables et peu résistantes à l'eau, nécessitant des applications plus fréquentes (110–112).
- Les dérivés camphrés. Ces substances sont photostables et provoquent très rarement des réactions photoallergiques. Cependant, ils pénètrent profondément dans la peau et peuvent être à l'origine d'effet systémique (110–112).

Parmi le peu de filtres UVA (dû à leur découverte plus tardive en 1969) on retrouve :

- Les dibenzoylméthanés. Cette famille chimique comprend notamment le butylmethoxy dibenzoylméthane (ou avobenzone). Cette substance est le tout premier filtre UVA découvert et a été fortement utilisé dans les années 1990 (jusqu'à 35% des produits de protection solaire en contenait). Il s'agit d'un puissant filtre UVA1 et UVA2 mais il est fortement photoinstable. L'avobenzone est le filtre organique relarguant le plus de dérivés de photodégradation à tel point qu'elle peut déstabiliser d'autres ingrédients dans un produit fini. Après une heure d'exposition solaire, son efficacité diminue de 50 à 60%. Certains filtres organiques comme l'octocrylène peuvent néanmoins stabiliser cette substance en raison de leur très forte photostabilité.
Par ailleurs, elle ne provoque pas d'irritation mais est responsable de nombreuses réactions allergiques en raison de sa faible photostabilité (110–113).
- Le Terephthalylidene dicamphor sulfonic acid (TDSA), un dérivé camphré absorbant les UVA, est également souvent associé à l'avobenzone en raison de sa forte photostabilité (110–112).

Parmi les filtres à large spectre (UVA + UVB) on retrouve :

- Les benzophénones. Cette famille comprend les benzophénones 3, 4 et 5. La benzophénone 3 est une substance liposoluble responsable de nombreux cas d'hypersensibilité en raison de sa très faible photostabilité. Les benzophénones 4 et 5 sont hydrosolubles et moins hypersensibilisantes. Cette famille chimique a d'ailleurs été élue « Allergen of the year » en 2014 par la « American contact dermatitis society » (38,110–114).
- L'octocrylène. Son spectre d'absorption est assez large (UVB et UVA courts) mais elle absorbe peu les rayons UV. Elle est grandement utilisée afin d'augmenter la photostabilité d'autres filtres et le SPF général. De plus, elle est faiblement irritante et phototoxique/photoallergique (110–112).
- Les triazines. Cette famille chimique absorbe majoritairement les UVB. Ils sont photostables. Néanmoins, le Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine couvre un spectre plus large, absorbant ainsi les UVB et UVA. Il est ainsi très utilisé pour son large spectre d'absorption et pour stabiliser d'autres filtres (112).
- L'acide phénylbenzotriazole sulfonique et ses dérivés. On retrouve dans cette famille chimique le Drometizole trisiloxane/Silatriazole (Mexoryl XL), le Bisotrizole (Tinosorb M) et le Bemotrizinol (Tinosorb S). La fonction trisiloxane confère au Mexoryl XL un faible coefficient de pénétration cutané, lui permettant de rester à la surface de la peau. Le Tinosorb S est similaire au Tinosorb M mais il est légèrement plus liposoluble. Ces trois substances sont très photostables et sont souvent utilisées en combinaison avec d'autres filtres (avobenzone, octinoxate, TDSA) pour augmenter le spectre d'absorption et la stabilité du produit fini. Les filtres Tinosorb se trouvent sous forme de poudre, ils ne provoquent que très rarement des réactions allergiques et des effets systémiques ou endocrines (110–112).

Au-delà des réactions photoallergiques, atténuées par la combinaison de filtres organiques UVB/UVA, la communauté scientifique s'alarme sur les effets au long court de ces filtres. Le Comité Européen prévoit de réévaluer 28 substances potentiellement perturbateurs endocriniens encore non restreintes ou interdites d'utilisation par le Règlement Cosmétique n° 1223/2009. Parmi ces 28 substances, 14 ont été qualifiées à traiter en grande priorité en automne 2019 à la suite d'un « public call for data » de la Commission Européenne le

16/05/2019. De plus, un second « public call for data » a été également lancé le 15/02/2021. Parmi ces substances, plusieurs filtres UV organiques ressortent (114–117).

2.2.4.2.1 La benzophénone-3 (BP-3)/Oxybenzone

La BP-3 (CAS no. : 131-57-7) est autorisée par l'annexe VI, entrée 4 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 pour un usage cosmétique à une concentration maximale de 6% en tant que filtre UV et de 0.5% dans une formulation afin de protéger les autres ingrédients de la lumière. Il s'agit d'une poudre jaunâtre/crème sans odeur, relativement insoluble dans l'eau et soluble dans les composés organiques. La BP-3 absorbe les UVA (320-400 nm) et les UVB (290-320 nm) avec un pic d'absorption à 287 nm (118).

Une étude menée par Schlumpf *et al.* (119) en 2001 a montré que la BP-3 avait un effet oestrogénique d'abord sur lignée de cellules tumorales mammaires (MCF-7) puis par application topique et ingestion chez le rat femelle. D'autres études comme celle de Zhang *et al.* (120) en 2013 et Rodriguez-Gómez *et al.* (121) en 2015 ont montré la présence de BP-3 dans les urines, le sang, le placenta et le lait maternel après application cutanée.

Le SCCNFP en 1994 et le SCCP en 2006 et 2008 avaient publié leur avis sur la BP-3 mais au vu des récentes publications et de la demande de la Commission Européenne de réévaluer urgemment les 14 substances potentiellement perturbateurs endocrinien identifiées encore non restreintes ou interdites d'utilisation par le Règlement 1223/2009, le SCCS a rendu son avis final sur la BP-3 le 31 mars 2021.

Concernant les risques à court terme, la BP-3 n'est considérée ni comme une substance irritante, ni comme une substance photoirritante/phototoxique après réévaluation du SCCS sur la base des évaluations du SCCP. Cependant, au regard des conclusions du SCCP en 2006 et 2008 et des nouvelles publications disponibles à ce jour, la BP-3 est reconnue photoallergisante et constitue le deuxième filtre UV provoquant le plus de photoallergie. Par ailleurs, un cas de choc anaphylactique a été recensé en 2019 (118,122,123).

Concernant les risques au long terme, la BP-3 n'est pas considérée comme génotoxique au regard des conclusions du SCCP en 2006 et 2008 et des nouvelles publications disponibles à

ce jour. Par ailleurs, le SCCS conclut en l'absence de données chez l'homme, que la BP-3 provoque des effets reprotoxiques chez le rat à des doses beaucoup plus hautes que celles auxquelles l'homme est exposé (10 000 ppm). Au vu des résultats des études récemment menées par The National Toxicology Program (NTP) of the U.S. Department of Health and Human Services, le SCCS conclut que la BP-3 possède une activité carcinogène « équivoque ».

Le potentiel perturbateur endocrinien de la BP-3 a également été évalué dans cet avis du SCCS. Plusieurs études ont été menées afin de poursuivre les observations de Schlumpf *et al.* (119). Les données *in vitro* disponibles à ce jour sont contradictoires et au mieux ambiguës. En effet, la BP-3 semble avoir un effet sur les récepteurs oestrogéniques mais aucun effet œstrogène-like. De plus, les études de Watanabe *et al.* (2015) (124) et Kerdivel *et al.* (2013) (125) ne relèvent aucune induction de prolifération de la lignée tumorale MCF-17 ou des cellules estrogène-répondantes CHO tandis qu'une étude d'Alamer et Darbre (2018) (126) montre qu'une exposition prolongée à la BP-3 engendrerait une augmentation de la migration et invasion de 2 lignées de cellules tumorales mammaires humaines. L'hypothèse retenue pour expliquer de tels résultats contradictoires serait la métabolisation de la BP-3 en BP-1, métabolite ayant une activité oestrogénique bien plus élevée que la BP-3. Malheureusement, aucun mécanisme d'action ou relation dose/réponse n'a été établi sur la base de ces études (118,122,123).

De nombreuses études *in vivo* chez l'animal ont également été menées au cours de la dernière décennie. Les données fournies par les différentes études démontrent bien que la BP-3 pourrait provoquer des effets perturbateurs endocriniens après passage systémique (anti oestrogénique, anti androgénique) très probablement due à ces métabolites, mais ne fournissent aucune donnée exploitable pour l'étude de la sécurité d'emploi. Cependant, l'étude de Nakamura *et al.* (2015) (127) montre une relation entre dose de BP-3 et effets observés chez le rat. Bien que la plupart des effets ont été démontrés dans les groupes exposés à une forte dose, une diminution de spermatoocytes semble directement attribuable à l'exposition d'une dose de BP-3 de 3000ppm. Ainsi, le SCCS considèrera cette dose comme la nouvelle LOAEL et la dose précédemment testée (soit 1000ppm) comme la nouvelle NOAEL (67.9 mg/kg/j) pour la valeur d'une nouvelle MoS (118).

Pour résumer, les données actuellement disponibles démontrent bien un passage systémique de la BP-3 mais ne permettent pas de mettre en évidence un effet perturbateur endocrinien. Les résultats équivoques des différentes études *in silico*, *in vitro* et *in vivo* ne permettent pas d'émettre de conclusions sur les effets observés et la sécurité d'emploi de la BP-3 chez l'homme (pas de relation dose/effet clairement identifiée, doses bien au-delà de l'exposition prévisible chez l'homme sans bioaccumulation démontrée, résultats contradictoires). Le SCCS reconnaît que la BP-3 pourrait avoir des effets d'un perturbateur endocrinien mais ne peut définir un nouveau point de départ en l'état actuel des choses. Sur la base de la nouvelle NOAEL (67.9 mg/kg/j), le SCCS considère que :

- L'usage de la BP-3 comme filtre UV à une concentration de 6% dans les crèmes solaires, les sprays solaires et les flacons pompes n'est pas sûr pour le consommateur (MoS < 100) et considère par conséquent que la concentration maximale sûre est de 2.2%.
- L'usage de la BP-3 comme filtre UV à une concentration de 6% dans les crèmes pour le visage, crèmes pour les mains et stick à lèvres est sûr pour le consommateur (MoS > 100).
- L'usage de la BP-3 comme protecteur dans les produits cosmétiques à une concentration de 0.5% est sûr pour le consommateur (MoS > 100).

Le Règlement (UE) 2022/1176 a par conséquent modifié l'annexe VI du Règlement Cosmétique n° 1223/2009 en adoptant les suggestions du SCCS (128).

Le 25 mai 2022, la Commission Européenne a publié un Rectificatif au Règlement délégué (UE) 2022/692 du 16 février 2022, qui constitue la 18e Adaptation au progrès technique et scientifique du Règlement CLP. Ce rectificatif inclut les nouvelles classifications de 12 substances utilisées dans les produits cosmétiques. Parmi ces 12 substances, 7 ont été classées CMR et ne seront plus utilisables en cosmétique en décembre 2023. La benzophénone-3 ayant été classée CMR 1B, son utilisation dans les produits cosmétiques ne sera plus autorisée à partir de décembre 2023 (129).

2.2.4.2.2 Le 4-Methylbenzylidene Camphor

Actuellement, Le 4-Methylbenzylidene Camphor (4-MBC) (CAS o. : 36861-47-9/38102-62-4) est autorisée par l'annexe VI, entrée 18 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 pour un usage cosmétique à une concentration maximale de 4% en tant que filtre UV. Il s'agit d'une poudre blanc pâle à cristalline avec une légère odeur de camphre, il est quasiment insoluble dans l'eau et photoinstable. Son spectre d'absorption est assez large (UVB et UVA) avec un pic d'absorption à 300nm (130).

Les effets au long terme du 4-MBC ont également été mis en lumière par l'étude de Schlumpf *et al.* (119) en 2001. L'étude démontre une activité oestrogénique du 4-MBC capable d'induire la prolifération de cellules tumorales mammaires de la lignée MCF-7 (119). Cette étude a d'ailleurs été jugée par le SCCS trop divergente des lignes directrices OCDE pour pouvoir ressortir une NOAEL justifiable (130).

Le SCCNFP en 1984, 2001 et 2004 et le SCCP en 2006 et 2008 avaient publié leur avis sur le 4-MBC. Le SCCS a rendu son avis final le 29 avril 2022 pour satisfaire la demande de la Commission Européenne visant à réévaluer en priorité 14 substances, dont le 4-MBC, potentiellement perturbateurs endocrinien encore non restreintes ou interdites d'utilisation par le Règlement 1223/2009 (116).

Concernant les risques à court terme, le SCCS considère, sur la base des conclusions du SCCP et en l'absence de nouvelles données depuis, que le 4-MBC n'est pas irritant et ne provoque que très rarement des réactions allergiques ou phototoxiques chez l'homme (130).

Concernant les risques à long terme, le SCCS considère que le 4-MBC n'est pas cancérigène sur la base des données disponibles. Plusieurs études ont mesuré différents paramètres moléculaires (expression des gènes, protéines relatives aux récepteurs endocriniens, protéines relatives aux facteurs de croissance cérébrale, utérin, prostatique) afin de démontrer les potentiels effets reprotoxiques et endocriniens du 4-MBC. Les résultats de ces études soumises au SCCS sont divergents entre eux et ne montrent pas d'effet dose-dépendant clairement défini. Le SCCS conclut que ces résultats ne peuvent subroger ceux des précédentes études menées avec des protocoles standardisés et contrôlés (NOAEL : 25 mg/kg/j). De plus, les données nécessaires à l'évaluation de la génotoxicité sont insuffisantes à l'heure actuelle.

Cependant, l'ECHA Member States Committee a identifié le 4-MBC comme « substance extrêmement préoccupante » en 2021 sur la base des données fournies par le European Federation for Cosmetic Ingredients et le Danish Centre on Endocrine Disrupters (CEHOS).

En effet, l'ECHA conclut pour le 4-MBC :

- Une forte preuve *in vitro* et *in vivo* d'activité endocrinienne via la liaison aux récepteurs thyroïdiens,
- Une preuve *in vivo* faible à modérée d'activité endocrinienne via dosage de la gonadotrophine,
- Une preuve *in vivo* modérée à forte d'activité endocrinienne (oestrogénique, androgéniques, stéroïdogénique) via observation d'effets secondaires chez la descendance exposée durant la période foetale, postnatale, puberté et majorité,
- Une preuve modérée *in vivo* pour d'autres effets secondaires sur la reproduction femelle comme le poids des organes reproductifs, la distance ano-génitale, l'ouverture du vagin, les périodes de chaleur.

Le 4-MBC a par conséquent été inscrit sur la liste des candidats « substances très préoccupantes » le 17 Janvier 2022 (131).

Prenant en compte toutes les preuves apportées, le SCCS convient avec l'ECHA que ces dernières sont suffisantes pour attester que le 4-MBC engendrerait des effets thyroïdiens et oestrogéniques chez l'homme. Les effets androgéniques démontrés ne sont, quant à eux, pas si évidents. Les effets oestrogéniques ont été démontrés pour des dose de 100 mg/kg/j soit bien au-delà de la NOAEL (25 mg/kg/j). Les effets thyroïdiens ont été démontrés pour des dose de 50 mg/kg/j soit bien au-delà de la NOAEL (25 mg/kg/j). Néanmoins, après demande d'avis d'experts de toxicocinétique, le SCCS a convenu un abaissement du facteur toxicocinétique du rat chez l'homme de 4 à 1, modifiant ainsi la valeur limite de MoS à 25 pour juger de la sécurité d'emploi. Par ailleurs, le SCCS a calculé des SED 4 fois supérieures à celles calculées par le SCCP (130).

Par conséquent, le SCCS ne peut conclure à la sécurité d'emploi du 4-MBC en raison des données insuffisantes à l'évaluation de la génotoxicité du 4-MBC. Quand bien même ces données auraient été disponibles, l'abaissement du facteur toxicocinétique, les nouvelles SED calculées et les preuves apportées sur les effets endocriniens du 4-MBC auraient

probablement indiqué qu'une concentration maximale de 4% dans les produits cosmétique ne serait pas sûre. Ainsi, le SCCS ne considère pas le 4-MBC à une concentration maximale de 4% comme sûre pour le consommateur, et est incapable d'estimer une concentration maximale alternative en l'état actuel des données disponibles (130).

Il faut tout de même noter que l'utilisation du 4-MBC n'est plus répandue en Europe de nos jours. En effet, une enquête de Kerr *et al.* en 2011 sur 337 produits de protection solaire au Royaume-Uni montre une diminution de la présence de 4-MBC, 25% des produits en auraient contenu en 2005 contre 1.2% en 2010 (132). Une seconde étude a été menée en Suisse sur 116 produits de protection solaire par Manova *et al.* en 2013 a montré que le 4-MBC n'était présent que dans un seul produit : un stick à lèvres (133).

2.2.4.2.3 L'Octocrylène

Actuellement, l'octocrylène (CAS No. : 6197-30-4) est autorisée par l'annexe VI, entrée 10 du Règlement Cosmétique n°1223/2009 pour un usage cosmétique à une concentration maximale de 10% en tant que filtre UV sauf dans les aérosols ou la concentration maximale est de 9%. Il s'agit d'un ester du 3,3-diphénylcianoacrylate formé par la réaction avec le 2-ethylhexanol (2-ethylhexyl 2-cyano-3,3-diphényl-2-propenoate). Il se présente sous la forme d'un liquide clair, visqueux, jaune, liposoluble et soluble dans les composés organiques. Il est utilisé comme filtre UVB et est souvent associé aux dérivés du dibenzoylmethane pour stabiliser les produits de protection solaires. Il est également utilisé dans les produits cosmétiques pour le corps et le visage, les parfums et les fragrances (134).

Le SCCP en 1994 avait publié son avis sur l'octocrylène. Le SCCS a rendu son avis final le 29 avril 2022 sur l'octocrylène, substance devant être réévaluée en grande priorité pour donner suite à la demande du Comité Européen en 2019 (116).

Concernant les risques à court terme, l'octocrylène n'est pas considéré comme irritant sur la base du précédent opinion du SCCP étant donné l'absence de nouvelles données sur cet aspect. De nouvelles données ont néanmoins été fournies au SCCS sur la (photo)sensibilisation cutanée de l'octocrylène. Au vu des résultats *in vivo* chez l'animal et

chez l'homme, l'octocrylène est considéré comme sensibilisant et photosensibilisant cutané modéré. En effet, les réactions photoallergiques sont majoritairement observées chez l'adulte ayant auparavant appliqué du Kétoprofène topique. Ces réactions sembleraient être causées par la photosensibilisation antérieure au kétoprofène bien connue. De plus, on note un faible recensement de réactions allergiques à l'octocrylène au vu de son utilisation très répandue (134).

Concernant les risques à long terme, aucune donnée sur la carcinogénicité n'est disponible à ce jour pour l'octocrylène. Le SCCS conclut que l'octocrylène n'est pas génotoxique au regard des précédentes et nouvelles données disponibles. Cette conclusion s'appuie sur les conclusions apportées par l'ECHA dans le dossier d'inscription de l'Octocrylène (dernière modification en avril 2020) après revue des tests *in vitro* AMES, des tests cytogéniques *in vitro*, des tests sur la mutagénicité et sur les aberrations chromosomiques, ainsi que les tests cytogéniques *in vivo* chez la souris. Cependant, une étude EOGRTS (Extended One Generation Reproductive Toxicity Study) menée par Triskelion B.V. en 2019 selon les recommandations OCDE 443 a montré des effets chez le rat sur le poids parental et sur la descendance ainsi qu'un nombre abaissé de naissance après exposition à l'octocrylène. La NOAEL de 2100ppm soit 153 mg/kg/j de cette étude sera donc considérée comme nouveau point de départ pour le calcul des MoS (la précédente étant de 175mg/kg/j) (134).

Concernant le potentiel perturbateur endocrinien de l'octocrylène, les données actuelles tendent à montrer un potentiel perturbateur endocrinien mais le niveau de preuve est insuffisant pour pouvoir établir un nouveau point de départ toxicologique. Au vu des résultats des différentes études, les effets de l'octocrylène sur la thyroïde chez les rats ne peuvent être directement extrapolés chez l'homme en raison du métabolisme thyroïdien différent entre les deux espèces. L'homme possède une protéine liant la lévothyroxine (T4) qui est absente chez les rongeurs, les rendant bien plus sensibles à une déplétion d'hormones thyroïdiennes dans le sang et à une stimulation thyroïdienne. Le niveau de preuve global des différentes études ne permet pas de déduire un nouveau point de départ toxicologique. La NOAEL dérivée de l'étude de Triskelion B.V. en 2019 sera donc utilisée dans l'évaluation de la sécurité d'emploi (134).

Ainsi, le SCCS conclut que l'octocrylène est sûr d'utilisation pour un usage combiné de produits de protection solaire (PPS) (crème/lait/flacon pompe), de crème pour le visage et

pour les mains et de stick à lèvres à une concentration maximale de 10% dans chaque produit. Néanmoins, la concentration maximale d'octocrylène de 10% pour un usage combiné avec les aérosols n'est pas considérée sûre. Le SCCS conclut que l'usage de l'octocrylène dans les aérosols est sûr pour la santé à une concentration maximale abaissée à 9% lors d'un usage combiné avec les autres formes galéniques pour lesquelles la concentration maximale d'octocrylène est de 10% (134). Le Règlement (UE) 2022/1176 a par conséquent modifié l'annexe VI du Règlement Cosmétique n° 1223/2009 en adoptant les suggestions du SCCS (128).

Il faut tout de même noter que l'octocrylène génère de la benzophénone (CAS no. : 119-61-9) via une rétroaldolisation. Ce métabolite est considéré comme une impureté et/ou produit de dégradation et doit par conséquent être contrôlé et gardé à l'état de trace (134).

Bien que le SCCS ait conclu lors de son évaluation de la toxicité à des doses répétées d'octocrylène que la NOAEL déductible était supérieure à celle considérée comme nouveau point de départ (175 contre 153 mg/kg/j), les travaux de Matta *et al.* en 2019 ont démontré des demi vies plasmatiques relativement longues chez l'homme pour l'octocrylène et un de ses métabolites : le 2-cyano-3,3-diphénylacrylic acid (CDAA). De plus, l'élimination lente du CDAA dans les urines laisse penser qu'une bioaccumulation de ces deux substances après exposition cutanée répétée n'est pas écartée et devra faire l'objet de recherches approfondies afin d'évaluer leur potentiel toxique, bien que leur taux plasmatique soit faible (ordre du ng/mL) (135).

2.2.4.2.4 Homosalate

Actuellement, l'homosalate (CAS No. : 118-56-9) est autorisée par l'annexe VI, entrée 3 du Règlement 1223/2009 pour un usage cosmétique à une concentration maximale de 7.34% (auparavant 10%) en tant que filtre UV. Il s'agit d'un ester de l'acide salicylique, le 3,3,5-Triméthylcyclohexyl 2-hydroxybenzoate. Il se présente sous la forme d'un liquide clair, pâle à transparent, avec une odeur légèrement mentholée, liposoluble et soluble dans les composés organiques. Il est utilisé en cosmétologie comme filtre UVB avec un pic d'absorption à 305nm (136,137).

Le SCCP en 2001 et 2007 avait publié leurs avis sur l'homosalate. L'homosalate a été identifié par la Commission Européenne comme une des 14 substances potentiellement perturbateurs endocrinien encore non restreintes ou interdites d'utilisation par le Règlement 1223/2009 à réévaluer urgemment. Le SCCS a par conséquent rendu son avis final le 25 juin 2021 (116).

L'homosalate est aujourd'hui suspecté d'avoir un passage systémique après application cutanée et d'entraîner des effets perturbateurs endocriniens. Le SCCS affirme d'ailleurs dans son avis que la présence d'homosalate a été détectée chez l'homme après application de produits solaires en contenant dans des échantillons de sang et de lait maternel, justifiant par conséquent une réévaluation des paramètres toxicocinétiques et de la sécurité d'emploi de l'homosalate. Le pourcentage d'absorption cutanée a d'ailleurs été réévalué à 5.3% (moy + 1SD: 3.86±1.43) et une LOAEL à 60 mg/kg/j a été considérée lors de l'évaluation de la sécurité d'emploi et du calcul des SED à défaut de pouvoir conclure à une NOAEL (136).

Il faut noter qu'il existe peu de données disponibles sur l'homosalate. En effet, à la suite d'un contrôle de conformité de l'ECHA, il a été jugé que trop peu d'informations sur cette substance ont été fournies par l'industriel. L'ECHA a donc demandé à l'industriel d'apporter plusieurs données scientifiques avant le 25 février 2024 afin de maintenir l'inscription de l'homosalate à la réglementation REACH. Les informations demandées sont consultables via :
DECISION OF THE BOARD OF APPEAL OF THE EUROPEAN CHEMICALS AGENCY CASE NUMBER A-009-2018. (138).

Cela implique que de nouvelles données seront disponibles dans les prochaines années afin de réévaluer la sécurité d'emploi de l'homosalate.

Concernant les risques à court terme, l'homosalate n'est pas considéré comme une substance irritante au regard des résultats des conditions expérimentales rapportées. Bien que plusieurs Human Repeat Insult Patch Tests (HRIPT) ont été menés aux USA, le SCCS se base sur les travaux Risk Management Option Analysis (RMOA) de l'ANSES en 2018 pour écarter le risque de sensibilisation pour l'homosalate car il juge les HRIPT menés anéthiques. Aucune donnée supplémentaire sur le caractère phototoxique/photoallergique de l'homosalate n'a été soumise au SCCS depuis l'avis du SCCP en 2007. L'homosalate n'est par conséquent ni considéré comme phototoxique, ni comme photoallergique sur la base des conclusions du SCCP en 2007 (136).

Concernant les risques au long terme, aucune donnée sur le caractère carcinogène de l'homosalate n'est disponible à ce jour. Les données apportées au SCCS sur la reprotoxicité ne permettent aucune conclusion au vu des nombreux biais méthodologiques soulevés par le SCCS (présence ininterrompue de lumière lors de l'étude chez le rat, utilisation de la version 1996 des lignes directrices OCDE au lieu de la version 2015, *etc.*). Aucun effet génotoxique (mutation génique chez la bactérie ou le hamster, aberration chromosomique) n'a été observé. L'homosalate est par conséquent considéré comme non génotoxique (136).

Concernant les effets perturbateurs endocriniens de l'homosalate, les différentes études soumises au SCCS ont été jugées comme non pertinentes et de pauvre qualité conjointement aux travaux RMOA de l'ANSES en 2018. En effet, les études *in silico*, *in vitro* et certaines *in vivo* jugées inadéquates semblent montrer un potentiel perturbateur endocrinien de l'homosalate là où d'autres études *in vivo* de pertinence limitée n'en indique pas. Malgré le faible niveau de qualité des études, des fluctuations hormonales, des effets sur la thyroïde et sur le sperme ont été identifiés. Le niveau de preuve des différentes études n'est pas suffisant pour attester du potentiel perturbateur endocrinien et déterminer un nouveau point de départ toxicologique. Par ailleurs, bien que l'homosalate soit un dérivé de l'acide salicylique (perturbateur endocrinien probable) et qu'il soit évident que l'homosalate soit métabolisé en celui-ci *in vivo*, la NOAEL de l'acide salicylique (75 mg/kg/j) est supérieure à la LOAEL de l'homosalate (60 mg/kg/j) et ne constitue donc pas un problème (136).

Sur la base des études menées par Manova en 2012 (133) et de la Danish Environmental Protection Agency en 2015 qui ont montré que l'homosalate était également utilisé dans d'autres produits cosmétiques que les produits de protection solaire (9 produits sur 291) (139), le SCCS a évalué la sécurité d'emploi de l'homosalate pour un usage combiné des PPS et de crèmes pour les mains et le visage.

Ainsi, au vu des données disponibles à ce jour sur l'homosalate, des nouveaux caractères toxicocinétiques et des nouvelles SED calculées, le SCCS conclut que l'homosalate n'est pas sûr pour un usage cosmétique en tant que filtre UV à une concentration maximale de 10%. Afin d'atteindre une MoS de 100, la concentration maximale devrait être abaissée à 0.5% (136).

Le 30 juillet 2021, des acteurs du secteur cosmétique ont recalculé une nouvelle MoS de l'utilisation unique de l'homosalate en tant que filtre UV pour un usage dans les produits cosmétiques pour le visage. Le SCCS a ensuite rendu un second avis le 2 décembre 2021 en attestant que l'homosalate est sûr d'utilisation pour cet usage à une concentration maximale de 7.34% sur la base de son précédent avis et des travaux apportés par ces acteurs (87,137).

Il faut noter que ces conclusions s'appuient sur les données soumises sur le potentiel perturbateur endocrinien de l'homosalate malgré le niveau de preuve équivoque, qu'une exposition combinée à l'acide salicylique n'a pas été considérée, et que l'efficacité de l'homosalate en tant que filtre UV n'est pas du ressort du SCCS.

2.2.4.3 Les filtres inorganiques

En cosmétique, deux substances sont utilisées : Le dioxyde de titane (TiO_2) et l'oxyde de zinc (ZnO).

Comme dit précédemment, les filtres inorganiques ne pénètrent pas la peau et restent en surface dû à leur granulométrie importante (200-500 nm) ce qui leur donne pour avantage de ne pas être sensibilisant/photosensibilisant, ni irritant/phototoxique tout en assurant une bonne protection solaire, ce qui en font des filtres idéaux pour les jeunes enfants.

Ce constat a été bouleversé par l'apparition de la technologie de micronisation des particules vers les années 1990. Ce procédé a permis de réduire la granulométrie des particules (10-50 nm) leur permettant de s'affranchir de leur inconvénient majeur tout en offrant une protection solaire efficace. Cependant, des difficultés persistent. La capacité à réfléchir et disperser les rayons UV peuvent être cause de photosensibilisation. Les particules micronisées ont tendance à s'agglomérer après exposition à la lumière UV, perturbant l'homogénéité de la dispersion des particules et par conséquent la protection solaire. L'exposition des sites photocatalytiques des particules aux rayons UV aboutit à la création de radicaux libres, dérivés réactifs de l'oxygène pouvant endommager l'ADN. Cette difficulté est surtout rencontrée pour le dioxyde de titane (rutile) pouvant aboutir à la création de radicaux hydroperoxyde (HO_2) et de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (140). Pour pallier ces

problèmes, on retrouve souvent un enrobage de silice ou diméthicone sur ces filtres UV micronisés.

Par ailleurs, les propriétés organoleptiques des particules se retrouvent modifiées. Le spectre d'absorption se restreint également en s'orientant vers les faibles longueurs d'onde (UVB) et en s'éloignant des plus fortes (UVA). On observe un passage dans la couche cornée de la peau (*stratum corneum*).

Ces filtres UV sont tout de même préférables chez les jeunes enfants et les personnes ayant des antécédents allergiques aux filtres organiques (111,112,114).

Le développement de la technologie de micronisation des particules a grandement élargi le champ des innovations en cosmétologie. Les inquiétudes sur l'effet des nanoparticules sur la santé se sont peu à peu soulevées au vu de la popularité du procédé et certaines sont toujours d'actualité. Les risques suspectés de l'utilisation du TiO₂ et du ZnO sont l'absorption transcutanée, orale (stick labial) et par inhalation (aerosols). L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) avait d'abord rendu une revue bibliographique en 2011 sur la pénétration cutanée, la génotoxicité et la cancérogenèse du TiO₂ et du ZnO sous forme nanoparticulaire avant leur réévaluation par le SCCS dans les années qui suivirent (114,141).

2.2.4.3.1 Le dioxyde de titane (nano)

Actuellement, le dioxyde de titane (CAS no. : 13463-67-7) est autorisé par l'annexe VI entrée 27bis comme filtre UV à une concentration maximale de 25% sous forme nanoparticulaire ou non. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche sans odeur. Le TiO₂ possède deux formes cristallines : anatase, rutile. Elles peuvent être utilisées séparément ou ensemble dans un mélange. De plus, les nanoparticules peuvent avoir un enrobage organique comme le silicone ou inorganique comme la silice. Le TiO₂ est insoluble dans l'eau et les composés organiques (2,142–144).

Plusieurs avis ont été rendus concernant le dioxyde de titane et sa forme nanoparticulaire. D'abord par le SCCNFP en 2000 mis à jour par le SCCS en 2013. Le SCCS avait également publié un nouvel avis en 2016 concernant certains enrobages des nanoparticules de TiO₂ et

en 2020 pour donner suite à la classification du TiO₂ comme cancérigène catégorie 2 (inhalation seulement) par l'ECHA en 2017, adoptée par la Commission Européenne en 2019.

Les différents avis rendus par le SCCS s'articulent autour d'échantillons représentatifs de nanoparticules de TiO₂. En effet, la possibilité de formuler le TiO₂ sous la forme de microparticules/nanoparticules ou non, la présence de deux formes cristallines, la possibilité de les mélanger et de les enrober amènent à de nombreuses nanoparticules différentes. Les mélanges analysés sont les plus utilisés dans le secteur cosmétique et les échantillons couvrent un panel aussi large que possible dans la limite d'évaluation par le SCCS. Au total, environ une vingtaine de mélanges ont pu être analysés. Le SCCS précise que de nombreuses études de la littérature ont été considérées afin d'optimiser au mieux l'évaluation des nanoparticules de TiO₂. Par exemple, seulement 3 mélanges de nanoparticules de TiO₂ majoritairement de forme anatase (dont un 100% anatase) ont été soumis au SCCS par l'industriel en 2013. La consultation de la littérature a permis au SCCS d'apporter des précisions sur les effets plus inquiétants de la forme anatase par rapport à la forme rutile.

Ainsi, les conclusions apportées sur les caractéristiques chimiques des mélanges soumis par les industriels ne s'appliquent qu'à ces mélanges. Néanmoins, elles peuvent être extrapolées aux nanoparticules de TiO₂ similaires non soumises par l'industriel.

Concernant les caractéristiques chimiques, le SCCS conclut que (142–144) :

- Les nanoparticules de TiO₂ s'agglomèrent entre elles après exposition à la lumière UV. Cependant, il est également possible qu'elles se désagglomèrent. Par conséquent, le SCCS considère dans son évaluation les nanoparticules à leur état primaire,
- Les mélanges possédant une pureté inférieure à 99% ne peuvent être évalués en raison des variations de propriétés et de bio cinétiques observés,
- La forme rutile doit représenter un minimum de 95% du mélange et la forme anatase 5% maximum,
- La valeur médiane de la taille des particules soit être supérieure ou égale à 30 nm sur la base de la distribution numérique par taille,
- Le facteur de forme est acceptable de 1 à 4,5 et la surface spécifique exprimée en volume doit être inférieure ou égale à 460 m²/cm³,

- L'activité photocatalytique doit être inférieure à 10 % par rapport à la référence correspondante non enrobée ou non dopée (1000ppm de fer pour le TiO₂),
- Les nanoparticules dans la formulation finale doivent être photostables. En effet, une instabilité de l'enrobage ou de la matière non enrobée majorerait l'activité photocatalytique des nanoparticules amenant à la formation de dérivés réactifs de l'oxygène aboutissant à des lésions de l'ADN. Ces effets ont été montrés surtout dans les mélanges anatasiques (S75-F, S75-G, S75-O). Le SCCS ne recommande pas leur utilisation,
- Trois mélanges rutiliques (S75-C, S75-D, S75-E) ont également montré un léger mais significatif potentiel photocatalytique, leur utilisation nécessiterait des études post exposition avec des durées prolongées afin d'évaluer leur risque au long terme.
- De plus, il est important de pouvoir évaluer la concentration de l'enrobage dissous (sous forme ionique). Une forte concentration pourrait amener à une évaluation de la sécurité d'emploi supplémentaire pour cette substance.

Concernant les effets à court terme, les études soumises au SCCS sont peu concluantes. Sur la base du peu de données disponibles, les nanoparticules de TiO₂ ne semblent pas ou très peu irritantes, peu irritantes pour les yeux, pas ou peu sensibilisantes (142–144).

Concernant les effets à long terme, les études soumises et dans la littérature sur la toxicité aiguë et chronique des nanoparticules de TiO₂ montrent chez l'animal des réponses inflammatoires clairement identifiées histologiquement (hypertrophie, hyperplasie) au niveau pulmonaire à de fortes doses. Le SCCS ne recommande donc pas leur utilisation dans les formes cosmétiques pouvant provoquer une inhalation (poudres/aérosols). De nombreuses études *in vivo* chez l'animal s'intéressant au potentiel carcinogène des nanoparticules de TiO₂ ont également été soumises au SCCS. Le CIRC a réalisé une évaluation des nanoparticules de TiO₂ en 2010. Dans les études évaluées, on ne retrouve pas de potentiel carcinogène chez l'animal pour une exposition orale, cutanée ou intrapéritonéale. Cependant, un potentiel carcinogène a pu être mis en évidence chez l'animal après exposition par inhalation ou injection intratrachéale provoquant des lésions tumorales dans les poumons. Le CIRC conclut dans son évaluation que le niveau de preuve n'est pas suffisant pour évaluer le potentiel carcinogène chez l'homme mais que celui-ci est suffisant chez

l'animal. Le CIRC recommande une classification CMR carcinogène catégorie 2 en conséquence (possiblement carcinogène chez l'homme) (145). De plus, une étude menée par Xu *et al.* en 2011 (146) a pu démontrer le potentiel carcinogène des nanoparticules de TiO₂ non enrobées chez le rat par exposition pulmonaire sous forme d'aérosols. Etant donné que certaines nanoparticules de TiO₂ ont provoqué des lésions tumorales pulmonaire chez l'animal après exposition par inhalation, le SCCS ne recommande pas leur utilisation dans les formes cosmétiques pouvant amener à une inhalation des nanoparticules (poudres, aérosols) et s'accorde avec l'IARC, l'ECHA et la Commission Européenne pour classer le TiO₂ et sa forme nanoparticulaire comme cancérigène possible chez l'homme (142–144,146).

Sur le plan mutagène, la plupart des études *in vitro* soumises aux SCCS n'apportent aucune donnée pertinente pour cette évaluation. Les nombreuses études *in vitro* et *in vivo* de la littérature disponibles ne suivent pas les lignes directrices de référence et n'évaluent pas les relations dose ou temps dépendantes. Cependant, au vu du nombre d'études (mutation des gènes chez la bactérie et les cellules de mammifères (foie, poumons); aberrations chromosomiques; études *in vivo* chez la souris (sang périphérique, moelle osseuse) et le rat (poumons)) montrant que les nanoparticules de TiO₂ provoquent des dommages sur l'ADN, le SCCS considère celles-ci comme génotoxiques. A noter qu'on peut attendre d'un enrobage efficace une réduction du potentiel photocatalytique des nanoparticules de TiO₂ et par conséquent la génotoxicité (142–144).

Les données sur la reprotoxicité fournies par les industriels (revue bibliographique) et celles disponibles dans la littérature montrent un potentiel passage transplacentaire et/ou des effets chez le fœtus/descendance pour plusieurs nanoparticules (incluant celles de TiO₂). Bien que des effets ont été démontrés après exposition cutanée, par inhalation ou par voie intraveineuse, les doses utilisées sont jugées trop hautes pour être extrapolable à un usage cosmétique (142–144).

En définitive, le SCCS juge l'utilisation des nanoparticules de TiO₂ sûre d'utilisation dans le respect des dispositions de l'annexe VI, entrée 27 du règlement cosmétique. Une concentration maximale de 25% est autorisée à condition que les nanoparticules respectent les conclusions sur les caractéristiques chimiques émises par le SCCS (vues en amont). Une telle décision s'appuie sur un niveau de preuve suffisant des études *in vitro* et *in vivo* sur la

pénétration cutanée soumises par les industriels et disponibles dans la littérature. En effet, de nombreuses études montrent que les nanoparticules de TiO₂ ne pénètrent pas plus loin que les couches inférieures de la couche cornée de la peau (stratum corneum) que ce soit sur peau saine ou peau lésée par le soleil. Il n'a pas été clairement démontré que les nanoparticules de TiO₂ puissent atteindre les cellules vivantes de l'épiderme et derme.

Au vu du niveau de preuve suffisant de ces études, un passage systémique par voie orale ou transcutanée est peu probable et amène le SCCS à considérer les nanoparticules de TiO₂ comme sûres d'emploi sans calcul de MoS.

De plus, étant donné que le SCCS ne recommande pas les nanoparticules de TiO₂ dans les formes cosmétiques pouvant donner lieu à une inhalation, aucune MoS ne sera calculée pour cette voie d'exposition.

Il existe malgré tout des limites à ces évaluations. La pénétration cutanée n'a pas été évaluée sur peau blessée ni pour un usage cosmétique répété au long terme, les paramètres toxicocinétiques ou la stabilité des enrobages ne sont pas totalement explorés, *etc.* De nombreuses lignes directrices ont été publiées lors de la dernière décennie (SCCS, ANSES, ECHA, FDA, *etc.*), on peut donc s'attendre à des publications plus nombreuses et qualitatives dans les prochaines années. Le SCCS précise d'ailleurs que ces évaluations ne seront pas forcément prises en considération lors de potentielles réévaluations (142–144).

2.2.4.3.2 L'oxyde de zinc (nano)

Actuellement, l'oxyde de zinc (CAS no. : 1314-13-2) est autorisé par l'annexe VI entrée 30 comme filtre UV à une concentration maximale de 25% sous forme nanoparticulaire ou non. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche sans odeur. Le ZnO semble légèrement soluble dans l'eau. Le ZnO se présente sous une forme hexagonale appelée wurtzite. Les nanoparticules de ZnO peuvent être revêtues (silicone, siloxane) ou non. Le ZnO absorbe les UVB et UVA mais tend plus vers les UVA que les UVB (contraire aux nano-TiO₂) (147).

Plusieurs avis ont été rendus concernant l'oxyde de zinc et sa forme nanoparticulaire. D'abord par le SCCNFP en 2003 mis à jour par le SCCS en 2009. Le SCCS a publié un nouvel avis en 2012 au vu des données supplémentaires disponibles depuis le dernier avis en 2009.

L'oxyde de zinc sous forme nanoparticulaire s'évalue, tout comme son homologue le dioxyde de titane sous forme nanoparticulaire, selon les lignes directrices d'évaluation de la sécurité d'emploi des nanomatériaux. Par conséquent, son évaluation se rapproche fortement de celle pour le dioxyde de titane sous forme nanoparticulaire étant donné qu'il s'agit également d'un métal nano particularisé.

En effet, les études *in vitro* (sur peau humaine, porcine et chez la souris) et *in vivo* (chez l'homme) soumises par les industriels sur la pénétration cutanée du ZnO montrent tout comme chez les nano-TiO₂ que les nanoparticules ne peuvent pénétrer plus loin que les couches supérieures de la couche cornée (stratum corneum). Cependant, leur forme ionique/solubles Zn²⁺ semble pouvoir pénétrer plus loin dans les couches de la peau. Des études toxicologiques ont montré histologiquement et par analyse sanguine une toxicité hépatique chez le rat après ingestion et/ou injection intraveineuse de ZnO sous forme nanoparticulaire. Cependant, il n'a pas été clairement établi si ces effets étaient dus aux ZnO sous forme nanoparticulaire ou au zinc lui-même. Ainsi, la solubilité des nanoparticules de ZnO constitue un critère essentiel à l'évaluation de sécurité d'emploi.

Plusieurs études *in vitro* (épiderme humain) ont observé un potentiel génotoxique des nanoparticules de ZnO dû à la présence de dérivés réactifs de l'oxygène endommageant l'ADN. D'autres études *in vitro*, dont certaines menées selon les lignes directrices OCDE (mutagénicité chez la bactérie), ne montrent aucun potentiel génotoxique, tout comme les études *in vivo* soumises bien que le risque génotoxique ne soit pas à écarter au vu de la qualité de celles-ci (147).

Malgré les effets mutagènes observés, bien qu'inconstants, ainsi que les effets systémiques observés *in vivo*, le SCCS considère sur la base du niveau de preuve apporté par les études *in vitro* et *in vivo* sur la pénétration cutanée des nanoparticules de ZnO et des autres études sur les nanomatériaux (Dioxyde de titane, NANODERM project), que la pénétration cutanée des nanoparticules de ZnO est beaucoup trop faible pour induire ces effets après application cutanée. (147)

Néanmoins, une étude pilote menée par Gulson *et al.* en 2010 a rapporté un passage systémique de la forme solubilisée Zn²⁺ (8.6-30.8 µg) après application cutanée de produits de protection solaire. Le SCCS s'accorde avec les auteurs pour conclure que cette dose, ne

représentant qu'une infime partie par rapport au zinc total sanguin (12 mg) et aux apports journaliers recommandés (8mg chez la femme, 11mg chez l'homme), n'est pas susceptible d'entraîner des effets systémiques. De plus, aucun effet systémique n'a été rapporté dans cette étude. (148)

L'exposition orale aux nanoparticules de ZnO, étant limitée à une ingestion accidentelle et minime de produits de protection solaire (stick labial), peut difficilement reproduire les effets observés *in vivo*. Cependant, les effets démontrés sur le poumon après inhalation de nanoparticules de ZnO amènent le SCCS à ne pas les recommander dans les formes galéniques pouvant aboutir à leur inhalation (poudre, aérosols) (147).

Ainsi, sur la base des données disponibles, le SCCS conclut à une utilisation sûre de l'oxyde de zinc sous forme nanoparticulaire ou non en tant que filtre UV dans les produits de protection solaire (hors poudre et aérosols) à une concentration maximale de 25%. Néanmoins, cette évaluation ne s'applique qu'aux nanoparticules de ZnO évaluée ou celle qui présenteraient les caractéristiques chimiques ci-dessous :

- Pureté supérieure ou égale à 99%,
- Une structure cristalline wurtzite et se présentant sous l'aspect physique de groupements en forme de bâtonnets ou d'étoiles et/ou sous des formes isométriques,
- Diamètre médian de la répartition numérique par taille des particules D50 (50 % du nombre en dessous de ce diamètre) > 30 nm et D1 (1 % en dessous de cette taille) > 20 nm,
- Solubilité dans l'eau < 50 mg/l,
- Non enrobés ou enrobés de triéthoxycaprylsilane, de diméthicone, de polymère de dimethoxydiphenylsilanetriéthoxycaprylsilane ou de triéthoxyoctylsilane.

Il existe malgré tous des limites à ces évaluations. Les paramètres toxicocinétiques ou la stabilité des enrobages ne sont pas totalement explorés, *etc.* De nombreuses lignes directrices ont été publiées lors de la dernière décennie (SCCS, ANSES, ECHA, FDA, *etc.*), on peut donc s'attendre à des publications plus nombreuses et qualitatives dans les prochaines années. Le SCCS précise d'ailleurs que ces évaluations ne seront pas forcément prises en considération lors de potentielles réévaluations (147).

Le SCCS a d'ailleurs publié en 2021 une liste de priorité concernant les nanomatériaux autorisés par le Règlement 1223/2009 en fonction de leur potentiel de risque sur la santé. Le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc sous leur forme nanoparticulaire font partis de cette liste (149).

2.2.4.4 Conclusion sur les filtres UV

Le marché des produits solaires est en pleine expansion. On estime qu'en 2029 le marché mondial s'élèvera à 24.4 milliards de dollars. Le PABA et ses dérivés ont été les premiers filtres UV responsables de réactions de photosensibilisation. Désormais le PABA a été retiré du marché et ses dérivés ne sont quasiment plus utilisés. On a également pu observer ce type de réaction avec l'avobenzone, premier filtre UVA découvert et massivement utilisé dans les années 1990. Désormais, les benzophénones, ayant remplacé au fil du temps ces filtres, sont également décriées pour leur potentiel photosensibilisant. De nouveaux filtres UV comme l'octocrylène sont de plus en plus utilisés afin de réduire l'incidence de telles réactions, bien que l'on note également une incidence en augmentation au cours des dernières années. Les triazines (silatriazole, Tinosorb M et S) semblent être une bonne alternative en termes de sécurité d'emploi, d'efficacité et d'impact environnemental. Cependant, la couverture du spectre ultraviolet n'est pas assez large et de trop grandes quantités sont nécessaires pour obtenir un SPF tout au mieux convenable s'ils sont utilisés seuls (110–113).

Nous avons parlé dans cette partie de la sécurité d'emploi des différents filtres UV mais d'autres critères non développés ici, comme le risque environnemental, ne sont pas à négliger afin de pouvoir juger de la polémique dans son ensemble. Concernant ce dernier, l'oxybenzone, l'octocrylène, le 4-MBC et l'EHMC semblent être les plus problématiques (115). L'ANSES a d'ailleurs demandé au gouvernement français le 7 juillet 2023 de restreindre l'utilisation de l'octocrylène à cet effet (150).

Le secteur cosmétique s'articule grandement autour de l'innovation. On peut observer par exemple l'ajout d'antioxydant topique (synthétiques et/ou naturels) et/ou de réparateurs de l'ADN dans les formulations pour limiter les conséquences de l'activité photocatalytique des filtres UV ou bien des technologies innovatrices comme la microencapsulation permettant d'augmenter le SPF total sans ajout de filtres UV supplémentaires et de limiter les effets

locaux des filtres UV. Cependant, il faut garder à l'esprit que masquer les effets du rayonnement UV peut représenter un danger pour le consommateur. Les substances apaisantes ou astringentes resserrant les vaisseaux pour limiter les rougeurs, peuvent amener à de mauvaises habitudes chez le consommateur. Le consommateur pourrait être amené à croire qu'en l'absence de répercussions sur sa peau il pourrait s'exposer plus longtemps sans conséquence (151).

Les filtres UV sont un bon exemple pour apprécier l'importance de la complémentarité des tests *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et chez l'homme. Les études *in vitro* ont permis d'identifier les potentiels effets systémiques, endocriniens et CMR de différentes substances. Bien souvent, les études *in vivo* tendent à montrer que ces effets sont difficilement transposables chez l'animal et/ou chez l'homme. A ce jour, de nombreux critères comme la qualité des études, la contradiction entre celles-ci, les différentes méthodologies, rendent difficile l'extrapolation chez l'homme.

Le cas des nanoparticules montre l'importance de se conformer aux lignes directrices de référence pour l'évaluation des risques des substances chimiques.

Il faut également noter que les conditions des différents tests standardisés « SPF » ne sont pas systématiquement respectées par le consommateur car difficilement applicables. L'AFSSAPS (précurseur de l'ANSM) rapporte les limites suivantes (60) :

- Quantité de produit appliquée par le consommateur différente de celle utilisée pour le calcul du SPF,
- Propriétés galéniques non prises en compte lors de l'application du produit solaire
- Répartition irrégulière par le consommateur
- Fréquence d'application insuffisante
- Absence de cohérence entre le phototype et le SPF utilisé

2.3 Impact sur le secteur cosmétique

Les entreprises de la beauté ont subi d'énormes pressions dues à l'évolution des tendances en cosmétique. Les marques se lancent et se développent sur le web afin de s'adapter au mieux aux pratiques de leurs consommateurs. La société de consommation dans laquelle

nous vivons s'orienter de plus en plus vers le digital. L'image et la réputation sur le web sont primordiales pour les marques cosmétiques. Elles n'ont pas d'autre choix que d'opérer de nombreux changements sur leurs produits et politiques si elles veulent rester pérennes (152).

A cela se rajoute l'émergence des applications de décryptage cosmétique, nouveaux outils d'analyse et vulgarisation cosmétique à destination des consommateurs. Ces applications ont donné la possibilité aux consommateurs experts comme non experts de matérialiser leurs attentes de manière précise. Au vu de la popularité et du fonctionnement de ces applications, un impact sur les ventes des différents distributeurs de produits cosmétiques était inévitable. Plusieurs pharmacies d'officine révèlent que certains produits mal notés sur les applications de décryptage cosmétique n'étaient plus aussi bien vendus qu'avant l'apparition de celles-ci comme par exemple les crèmes anti-âge qui contiennent de nombreux ingrédients (153). A contrario, dû aux recommandations et alternatives proposées par certaines applications, les produits bien notés ont été mieux vendus qu'auparavant. C'est notamment ce qu'a démontré une étude menée par Leclerc V. (2017) sur l'impact des recommandations sur l'intention d'achat des produits cosmétiques. Il a été démontré que la recommandation positive d'un produit cosmétique améliore l'estime de soi et la confiance dans l'utilisation du produit cosmétique. Ces deux variables influencent grandement l'intention d'achat. Les recommandations positives permettraient donc d'augmenter les ventes d'un produit cosmétique (154).

La FEBEA avait d'ailleurs réagi en 2018 par rapport aux applications de décryptage cosmétique. Anne Dux, ancienne directrice des affaires scientifiques et réglementaires de la FEBEA avait commenté « ces applications correspondent à un besoin du consommateur qui veut mieux comprendre ce qu'il y a dans ses produits et être rassuré sur leur sécurité. L'industrie prend conscience que la réglementation actuelle, qui impose de mettre sur le produit la liste des ingrédients, ne répond pas à ce besoin » (155).

Ainsi, la FEBEA et la société française de cosmétologie (SFC) ont lancé leur propre application de décryptage cosmétique : CLAIRE. L'application a pour objectif de fournir aux consommateurs des informations claires, précises et vérifiées sur les ingrédients cosmétiques. Elle se veut à destination des professionnels et consommateurs du secteur. La base de données de l'application contient des informations sur plus de 25 000 ingrédients cosmétiques et se dé-

veloppe en fonction des données et découvertes scientifiques. Son mode de fonctionnement est similaire à l'application Clean Beauty. Il convient de réaliser une photo de la liste INCI afin d'obtenir des informations claires et étayées sur les ingrédients qui compose le produit cosmétique. Dans un but uniquement informateur, aucune notation ou algorithme n'est prévu dans l'application.

La plupart des entreprises cosmétiques se sont rapidement basées sur les analyses fournies par les applications afin de (ré)équilibrer, voire augmenter leurs ventes. De nombreux produits cosmétiques ont vu leur composition modifiée afin qu'elles soient en accord avec les valeurs des applications de décryptage cosmétique et bien notées sur celles-ci. L'enquête de Lerclerc V. (2017) démontre également qu'il est intéressant pour une marque de faire apparaître les recommandations positives dans leur stratégie commerciale (154). Aujourd'hui, de nombreuses marques cosmétiques revendiquent leurs résultats d'analyse par ces application sur leurs packagings ou leurs sites afin de (re)trouver la confiance du consommateur en leurs produits. On peut citer notamment la revendication « 100/100 sur Yuka » de nombreuses marques cosmétiques. Pour illustrer ces propos, nous pouvons citer :

- « Nous sommes passés de 65% de références vertes sur Yuka à 80% en 1 an. Notre objectif est que tout soit vert sur Yuka en 2021. » Mathilde THOMAS, Fondatrice de Caudalie (155).
- « Nos produits sont bien notés et nous travaillons constamment pour qu'ils soient encore meilleurs. » Savéria COSTE, Fondatrice de Garancia (155).
- « Nous avons formulé de nouveaux produits pour répondre aux besoins et attentes des consommateurs qui sont très alignés aux critères d'évaluation de Yuka. » Sophie CREUSOT JAYET, Directrice de la communication d'Unilever France (155).

La loi de la concurrence pousse invariablement les entreprises de la beauté à suivre le mouvement visant à adapter leur formulation aux exigences de leurs consommateurs. Là où certaines marques axent leur politique marketing autour des résultats d'analyse de leurs produits, d'autres préfèrent ne pas centrer leur communication et leurs formulations dessus. En effet, c'est le cas de nombreux laboratoires dermo-cosmétiques comme les laboratoires La Roche Posay ou Avène, proposant entre autres des produits mal notés sur les applications, qui ont actualisé leurs sites internet afin d'y communiquer leurs engagements et des conseils de bon usage sur leurs produits dans une optique d'accompagnement des utilisateurs dans

leurs soucis de peau et de totale transparence sur leurs produits (156,157). Des QR codes au dos des packagings sont prévus afin que le consommateur puisse être redirigé sur leur site internet.

3 Le rôle du pharmacien d'officine face aux craintes des consommateurs vis-à-vis des ingrédients cosmétiques

3.1 La place du pharmacien d'officine dans le secteur cosmétique.

En ville, les pharmacies et parapharmacies occupent une place importante dans le circuit de distribution des produits cosmétiques, d'autant plus à la suite de la crise sanitaire. En effet, selon un rapport établi sur l'année 2020 par Cosmed, l'association des PME de la filière cosmétique, et SVP, un des meilleur fournisseur d'informations décisionnelles à destination des entreprises, les pharmacies et parapharmacies occupaient le deuxième rang sur les parts de marché de la beauté avec 15.1% des parts du marché hygiène/beauté (hausse de 1.4%) derrière les grandes et moyennes surfaces avec 47.8% (hausse de 4.6%) (158). Plus encore, selon Cosmébio qui se revendique comme la première association mondiale spécialisée dans la cosmétique naturelle et biologique, les ventes de cosmétiques naturelles et bio en pharmacie et parapharmacies ont grandement augmenté sur l'année 2021 (159). Cette évolution peut s'expliquer par la disponibilité et la proximité qu'offrent les officinaux aux patients/clients. En effet, les pharmacies d'officine ont été qualifiées de commerce de première nécessité lors de la crise sanitaire de 2020 en raison de leur statut d'établissements pharmaceutiques et de leur rôle primordial dans le circuit du médicament. Etant autorisées à commercialiser des produits cosmétiques, les officinaux ont pu profiter de la crise sanitaire pour développer ce versant de leur profession et apporter leurs conseils d'experts en santé aux consommateurs cosmétiques. Le rapport Cosmed-SVP du 4^e trimestre 2020 nous rapporte que la crise sanitaire a accéléré la tendance de fond de la « clean beauty ». Les achats de cosmétiques bio, naturels et végans augmentent avec la tendance et les pharmacies (55%), les parapharmacies (36%) sont les points de ventes privilégiés pour ces types de cosmétiques (contre 27% pour les boutiques spécialisées). Les Français interrogés estiment que la santé est leur principale motivation pour se tourner vers la « clean beauty » et ne se sentent pas freinés par la disponibilité du produit ou son prix (158).

3.1.1 Un interlocuteur de choix

Le pharmacien est le spécialiste des médicaments. Il jouit du statut de professionnel de santé et apporte son expertise tout au long du circuit du médicament et autres produits de santé. Sa présence constitue un gage de qualité. En cosmétique, de nombreux industriels ont fait le choix de calquer leur chaîne de production à celle des industries pharmaceutiques. Il n'est d'ailleurs pas rare de voir un pharmacien occuper certains postes clés dans l'industrie cosmétique, par exemple responsable de chaîne de production.

L'impact sanitaire des produits cosmétiques constitue la première crainte des consommateurs actuels. Les produits cosmétiques vendus en officine sont souvent perçus comme de meilleure qualité et il n'est désormais plus rare de voir nombre d'entre eux demander conseil en pharmacie. Sa proximité, sa disponibilité, son rôle d'éducateur en santé (défini par la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires) ainsi que son rôle dans la prévention des risques d'exposition aux substances chimiques expliquent que le pharmacien est perçu dans le secteur cosmétique comme un interlocuteur de choix sur l'aspect sanitaire en raison de son expertise et de son bagage de connaissances.

Les consommateurs sont plus enclins à s'informer sur la cosmétique via les médias et internet. Il s'agit de sources d'informations abondantes et facilement accessibles mais également désordonnées. Il n'est pas aisé de prendre du recul et de ne pas confondre. Afin de lever le doute chez ses patients, il convient au pharmacien de rester expert et donc de se former continuellement sur le sujet. Celui-ci n'est d'ailleurs pas étranger à cette pratique puisque la formation continue fait partie de ses devoirs. La loi HPST n°2009-879 du 21 juillet 2009 a inclus les pharmaciens dans l'obligation de développement professionnel continu (DPC), les objectifs étant « l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé » (160). L'article 4235-11 du Code de la Santé Publique énonce également que « les pharmaciens ont le devoir d'actualiser leurs connaissances » (161). Cela implique de suivre l'actualité cosmétique tout en exploitant sa formation pharmaceutique initiale en cosmétique. En effet, l'étudiant en pharmacie est amené à rencontrer lors de ses études les notions fondamentales en cosmétique comme la réglementation cosmétique, les différents types

d'ingrédients cosmétiques et leurs fonctions, la galénique et formulation cosmétique, et la toxicologie.

Le pharmacien d'officine est alors bien placé pour répondre aux questions d'aspect sanitaires de son patient en cosmétique. Il doit rester lucide face aux méfiances sur certains ingrédients, restructurer leurs connaissances et apporter son savoir afin que le patient obtienne des informations claires et précises.

Les questions que nous pouvons rencontrer à l'officine peuvent être nombreuses et variées. Toutefois, elles sont très souvent en lien avec la sécurité d'emploi et les risques pour la santé.

3.1.2 Un marché en phase avec la profession

Il est attendu du pharmacien d'officine lors de la dispensation qu'il considère son patient dans sa globalité. Le conseil associé à l'ordonnance est une étape clé lors du processus de dispensation pharmaceutique et les produits cosmétiques/dermo-cosmétiques constituent un option de choix pour le pharmacien d'officine. Ils constituent un accompagnement dermatologique nécessaire dans certaines pathologies afin d'optimiser la prise en charge. Il peut s'agir de pathologies foncièrement dermatologiques, comme la dermatite atopique ou la dermatite séborrhéique, ou de pathologies avec des répercussions dermatologiques, comme avec le cancer qui fragilisent les phanères (cheveux/ongles). A cet effet, certains laboratoires cosmétiques comme Avène, La Roche Posay, Uriage ou Même pour n'en citer que quelques-uns, privilégient la mise en vente de leur cosmétique en pharmacie d'officine puisqu'il compte sur le pharmacien pour conseiller au mieux leurs cosmétiques à la frontière des produits de santé.

Au-delà de cet aspect, l'essor du marché cosmétique/dermo-cosmétique rend le secteur très attractif pour les pharmacies d'officine. Les marges sont souvent alléchantes.

Le groupe L'Oréal a enregistré une hausse de 2% sur l'année 2020 par rapport à l'année précédente sur le marché dermo-cosmétique en opposition avec la baisse de 8% sur le marché global de la beauté, comme nous pouvons le voir ci-dessous sur la figure 7 (162).

Années	Marché de la « dermocosmétique »	Marché global de la beauté
2016	+ 6%	+ 4.0 %
2017	+ 5%	+ 4.9 %
2018	+ 6%	+ 5.5%
2019	+ 6%	+ 5.5%
2020	+ 2%	- 8%

Tableau 1 : Evolution du marché de la « dermocosmétique » par rapport au marché global de la beauté (162).

Les officinaux ont su valoriser leur statut de professionnels de santé et la proximité de leurs établissements afin de s'établir comme un des principaux points de ventes en cosmétique (et dermo-cosmétiques) sur ces dernières années (158).

3.2 Le conseil cosmétique à l'officine

La notion de conseil est abordée dans de nombreux documents de référence de la profession pharmaceutique : Code de la santé publique (Article L1411-11 CSP (163)), bonnes pratiques pharmaceutiques, référentiels qualité à l'officine, code de déontologie pharmaceutique, etc. Le pharmacien se doit d'apporter ses conseils sur chaque dispensation pharmaceutique. Cela implique de s'assurer que le produit de santé est adapté au profil et à la situation du patient et de s'assurer que celui-ci a eu à disposition toutes les informations nécessaires au bon usage du produit de santé en plus des règles hygiéno-diététiques associées. En cosmétologie à l'officine, il est attendu du pharmacien qu'il étende sa démarche pharmaceutique aux produits cosmétiques. Le pharmacien d'officine possède les connaissances et compétences nécessaires conseiller ses patients en conséquence. Nous traiterons les grandes lignes du conseil cosmétique à l'officine dans cette sous partie.

3.2.1 Accueillir

Un accueil proprement réalisé est la première étape d'un bon conseil en pharmacie. L'accueil pourrait se définir comme la manière de recevoir quelqu'un. Cela commence avant même de prononcer les premiers mots. La communication non-verbale est essentielle pour accueillir quelqu'un. Afin que le patient puisse directement identifier le pharmacien comme professionnel, ce dernier devra porter une tenue propre et correcte en accord avec le règlement intérieur de l'officine. Le pharmacien devra adopter une stature ouverte montrant qu'il est disponible. Cela implique de se tenir face à son patient, de le regarder en souriant et de le recevoir d'égal à égal. A l'approche du patient, la communication verbale devient essentielle à ce stade de l'accueil, mais avant de prendre la parole le pharmacien devra s'assurer qu'il est prêt à le recevoir. Cela implique d'être exempt de toute tâche, distraction ou émotion négative pouvant négliger l'implication du pharmacien dans la prise en charge de son patient. Lors de la prise de parole, le pharmacien devra être courtois afin de mettre à l'aise son patient. Cela implique de le saluer convenablement et de valoriser sa personne en le remerciant pour avoir patienté. L'accueil pourra se terminer en demandant au patient d'exprimer l'objet de sa venue et ses besoins s'il ne prend pas la parole spontanément (164).

3.2.2 Collecter

Cette étape consiste à laisser son patient s'exprimer et à écouter attentivement ses propos. Cela implique de ne pas couper la parole au patient et de ne pas finir ses phrases et d'être impliqué du début à la fin de ses propos. Le pharmacien pourra éventuellement poser des questions ouvertes afin d'obtenir de son patient des réponses plus étayées sur certains points (qui ? comment ? combien ? où ? pourquoi ? quand ? *etc.*). Les réponses détaillées transcrivent mieux les besoins et motivations des patients. Une communication claire et motivée amène inexorablement à un conseil personnalisé de qualité de la part du pharmacien.

Durant cette étape, le pharmacien devra également être observateur. Il devra porter son attention sur certains critères pouvant d'ores et déjà orienter son conseil cosmétique comme l'origine ethnique du patient, le type, la couleur ou l'état de sa peau (164).

A titre d'exemple :

- « Comment vous y prenez-vous au quotidien avec vos produits cosmétiques ? »
- « Qu'utilisez-vous comme crème de jour ? »
- « Pourquoi procédez-vous comme cela ? »
- « Que recherchez-vous comme résultats ? »

3.2.3 Rechercher

Cette étape suit naturellement la précédente. En effet, il s'agit de questionner de manière précise le patient afin d'affiner le conseil cosmétique pour donner suite aux informations données lors de l'étape précédente. Le pharmacien posera alors des questions fermées afin d'obtenir des réponses claires et précises : oui ou non ; option 1 ou option 2 (164).

A titre d'exemple :

- « Cherchez-vous une crème fluide ou quelque chose de plus onctueux ? »
- « Utilisez-vous une crème de jour ? »
- « Est-ce que votre peau vous tiraille après vous être douché ? »
- « Préférez-vous en tube ou en pot ? »
- *Etc.*

3.2.4 Reformuler

Dans cette étape, il convient au pharmacien de réorganiser les informations collectées et recherchées afin de s'assurer qu'il a bien compris les attentes de son patient. En reformulant, le pharmacien procède naturellement à un affinage de son conseil cosmétique et montre à son patient qu'il a été écouté et compris. Le patient est également libre d'ajouter des critères ou des précisions, permettant ainsi d'effectuer un double contrôle des exigences du patient (164).

3.2.5 Proposer

La proposition du pharmacien fait suite à la confirmation de la reformulation par le patient. Elle doit être exprimée de manière ferme avec conviction, montrant ainsi la confiance du pharmacien dans son produit pour répondre aux besoins de son patient. Les caractéristiques du produit devant répondre aux besoins du patient devront être décrites, tout comme les caractéristiques du produit ayant poussé le pharmacien à choisir ce produit. Le produit devra également être remis en main propre au patient afin qu'il puisse identifier clairement le produit (164).

3.2.6 Adapter

La proposition du pharmacien ne sera pas toujours acceptée sans objection par le patient. Une objection est un argument pour réfuter un fait, une affirmation, une proposition. Les objections sont souvent la résultante d'un questionnement insuffisant dans les étapes de collecte et de recherche de la part du pharmacien. Elles sont pour autant très importantes car elles permettent *in fine* au patient d'avoir un produit qui répond vraiment à ses attentes et au pharmacien d'améliorer son conseil dans une démarche d'amélioration continue de la qualité de sa profession. Les objections peuvent être « fondées, infondées ou simulées ». Quelque soit l'objection formulée, le pharmacien devra rester courtois en allant dans le sens du patient sans jamais lui dire qu'il a tort et tout en essayant de trouver un point d'accord (164).

3.2.6.1 Les objections « sincères et fondées »

Les objections « sincères et fondées » peuvent être définies comme des objections légitimes à un conseil cosmétique démontrant plus ou moins la non-pertinence du conseil cosmétique. Elles peuvent aller d'une simple préférence du patient à une tout autre demande. Les objections « fondées » doivent être prises en compte afin d'adapter le conseil aux besoins du patient (164).

A titre d'exemples :

- « Je trouve que cette crème est trop parfumée » ; « D'accord, nous allons vous trouver une crème moins parfumée »
- « Je n'aime pas la texture, avez-vous autre chose ? » ; « Bien sûr, quelle texture cherchez-vous exactement ? »

3.2.6.2 Les objections « sincères et infondées »

Les objections « sincères et infondées » peuvent être définies comme des objections illégitimes à un conseil cosmétique ne remettant pas en cause les fondements de celui-ci. Le patient est mal informé et/ou mal éduqué et doute du conseil du pharmacien qui semble adapté à sa situation. Le pharmacien devra prendre en considération les doutes du patient et y apporter des explications claires et rassurantes afin de justifier son conseil cosmétique (164).

A titre d'exemple :

- « Je préfère me nettoyer le visage avec du savon et laisser respirer ma peau » ;
« En effet, il est important de se laver le visage. Cependant, le savon est vraiment détergeant et déshydrate votre peau. Une crème de nuit légère permettrait de réhydrater votre peau tout en la laissant respirer. »
- « J'ai encore une crème solaire datant de l'été dernier pour ma cicatrice » ; « je comprends que vous souhaitez la finir mais si elle a été ouverte l'été dernier, la péremption après ouverture est certainement dépassée, elle a donc perdu ses propriétés protectrices contre le soleil. De plus, je peux vous proposer une crème réparatrice avec indice solaire spécialement formulée pour les cicatrices. »

3.2.6.3 Les objections « non sincères et non fondées »

Les objections « non sincères et non fondées » peuvent être qualifiées de fausses excuses afin d'éviter l'achat du produit cosmétique conseillé ou d'aller acheter ailleurs. Le patient n'est pas tenu d'acheter le produit que le pharmacien lui conseille. Ainsi, le pharmacien

devra respecter le choix de son patient et rester courtois tout en défendant ses propres intérêts (164).

A titre d'exemple :

- « Je vous remercie mais je vais rester sur ma crème actuelle » ; « Aucun souci, avez-vous besoin de renouveler votre crème ? Quelle crème utilisez-vous ? »
- Pourriez-vous me noter les informations du produit sur un papier s'il vous plaît, je reviendrai vous l'acheter demain » ; « Ne vous inquiétez pas, je vous le note sur votre fiche patient pour demain, avez-vous besoin qu'on vous les mette de côté ? »

3.2.7 Echantillons

Les échantillons cosmétiques sont de petites quantités d'un produit cosmétique destinées à être remises gratuitement aux clients. Elles permettent de faire connaître et de tester un produit cosmétique.

A l'officine, les échantillons peuvent compléter une ordonnance ou un conseil dermo-cosmétique n'ayant pas abouti à une vente. Après avoir identifié de façon personnalisée les besoins du patient, le pharmacien pourra proposer des échantillons à son patient en lui présentant le produit, ses effets attendus et son bon usage avant de l'inviter à faire part de son expérience lors de son prochain passage. Le patient se sentira alors totalement pris en charge et valorisé. Une bonne remise d'échantillons peut s'avérer être un bon retour sur investissement. Il convient alors également de ne pas en distribuer à toute la patientèle. Il est important de savoir cibler le bon produit à la bonne personne au bon moment. Il est également important de ne pas répondre systématiquement à la demande d'échantillons. Le pharmacien doit rester seul décideur dans la démarche de distribution des échantillons cosmétiques (164).

A titre d'exemples :

- « Auriez-vous des échantillons de crèmes ? » ; « Cherchez-vous une crème en particulier ? » ; « Oui quelque chose de léger pour hydrater la peau le soir, ma crème est trop grasse » ; « je peux vous proposer cette crème de nuit légère à base d'acide hyaluronique »

- Cas du refus du patient : « je préférerais la tester avant » ; « j'ai un testeur à cet effet / je n'ai pas de testeur à cet effet, je vous mets quelques échantillons, n'hésitez pas à nous faire votre retour la prochaine fois »
- Cas d'accord du patient : « je vous la prends » ; « très bien, je vous remercie, je vous mets quelques échantillons de produit cosmétiques similaires pour vous aider dans votre recherche. »
- « Auriez-vous des échantillons de crèmes ? » ; « Cherchez-vous une crème en particulier ? » ; « oui c'est pour un voyage, le conditionnement de ma crème est trop grand » ; « je peux vous proposer des petits conditionnements en conséquence dans ce cas »

3.2.8 Prendre congé

Cela représente la conclusion d'un conseil cosmétique à l'officine. Il est tout autant important de prendre congé correctement que d'accueillir correctement. Lors du règlement, le montant devra être annoncé de manière claire et neutre. Le pharmacien devra laisser le choix à la patiente sur le mode de paiement, sur l'impression de la note et des tickets et sur la nécessité d'un sachet, d'un sac, d'un paquet-cadeau, *etc.* Si le patient désire un sachet, un sac, un paquet-cadeau, les produits cosmétiques devront être rangés correctement. Le pharmacien devra respecter le temps de rangement des différents documents et biens du patient, le saluer avec courtoisie (sourire, remerciements, formule d'adieu) et l'inviter à faire un retour lors de son prochain passage (164).

3.3 Impact des applications sur le monde officinal

Durant ces dernières années, l'utilisation des applications de décryptage en cosmétique s'est grandement vulgarisée. De nombreuses équipes officinales ont vu leur quotidien bouleversé par les nombreux scans réalisés dans leurs établissements. Les officinaux ont dû s'adapter à cette nouvelle tendance.

Il est à noter que toutes les officines ne sont pas égales face à cette problématique. D'un point de vue démographique, les pharmacies en milieu urbain sont plus sujettes à rencontrer

des utilisateurs d'application de décryptage cosmétique que celles en milieu rural. En effet, une récente enquête menée en 2022 par M. Tournier montre que les pharmacies rurales ne rencontrent quasiment jamais ce genre de clients contre au moins une fois par mois voire tous les jours pour les pharmacies urbaines (153). On peut expliquer cela notamment par le type de clientèle fréquentant les pharmacies d'officine. On observe dans les pharmacies urbaines une plus grande proportion de clientèle dite de passage que celles en milieu rural où la clientèle est généralement fidèle, connaît l'équipe officinale et n'hésite pas à demander conseils. De plus, certaines officines comme celles situées dans des centres commerciaux possèdent des rayons cosmétiques plus garnis que d'autres, ce qui accroît la probabilité de rencontrer un utilisateur d'application de décryptage cosmétique.

L'enquête soulève également une difficulté importante des officinaux face à ce type de clientèle. L'équipe officinale peut être amenée à rencontrer deux cas de figures. D'une part, un client ne recherchant pas à être conseillé sur son choix cosmétique. Il peut alors s'agir d'un client connaissant le produit cosmétique, ayant déjà été conseillé et/ou ne recherchant pas de conseils supplémentaires de la part de l'équipe officinale par rapport à ceux fournis par les applications de décryptage cosmétique. Et d'autre part, un client souhaitant être conseillé par l'équipe officinale sur la base des informations et conseils donnés par ces mêmes applications. Les informations rendues disponibles par ces dernières traitent de l'actualité cosmétique autour des ingrédients qui composent un produit cosmétique donné. La fiabilité et la qualité mises de côté, ces informations sont souvent précises et nécessitent une expertise plus poussée afin de répondre au mieux aux nouveaux consommateurs cosmétiques en pharmacie d'officine (153).

Au vu du nombre d'heure accordé à la cosmétique dans le parcours universitaire du pharmacien, il leur est difficile d'analyser avec pertinence les informations fournies par les applications de décryptage cosmétique sans formation supplémentaire. Une enquête menée en 2020 par N. Delbruel montre la perception des risques liés aux cosmétiques par les officinaux. L'enquête visait à évaluer les connaissances sur les produits cosmétiques, leurs risques et les conseils apportés aux clients en cosmétique. L'enquête révèle que les officinaux répondants ne connaissent que partiellement les ingrédients cosmétiques et leurs risques associés. Ceci peut s'expliquer notamment par la complexité des noms chimiques, leur faible médiatisation et par le manque de sources objectives. En effet, la majorité des formations complémen-

taires à celle universitaire en cosmétologie est assuré par les laboratoires cosmétiques et constitue selon les officinaux interrogés une source d'informations non objective. Par ailleurs, environ 80% des officinaux interrogés désirerait suivre des formations complémentaires spécifiques afin d'étayer leur conseil officinal (32).

Dans leurs conseils, les officinaux interrogés abordent majoritairement le bon usage du produit cosmétique (fréquence, population cible, mode d'emploi) et l'efficacité attendue du produit à la suite d'une demande de la part du client. Les conseils spontanés sur les risques associés aux cosmétiques sont rarement apportés au client. Les officinaux interrogés affirment tout de même conseiller un produit cosmétique en fonction de l'efficacité, de leur connaissance personnelle du produit, des retours clients ainsi que l'absence de substances chimiques néfastes. Certains professionnels tiennent compte des applications de décryptages cosmétiques dans leurs conseils et d'autres évitent de le mentionner. D'un point de vue global, les officinaux peinent à justifier leurs produits cosmétiques et se retrouvent souvent démunis face aux informations fournies par les applications (32,153).

Bien qu'il soit difficile d'extrapoler ces deux enquêtes à l'ensemble des officinaux, ces échantillons nous montrent bien que c'est notamment dans ce genre de situations qu'il apparaît important pour les professionnels de se former continuellement. En l'occurrence, en matière d'actualités, de formulation et d'ingrédients cosmétiques afin de savoir répondre, analyser et conseiller des consommateurs en cosmétique plus curieux et documentés qu'auparavant dû aux nouvelles tendances cosmétiques et aux nouveaux outils de vulgarisation cosmétique à leur disposition.

Les applications de décryptage cosmétique ayant impacté les laboratoires cosmétiques, nous avons également pu voir muer leurs relations commerciales avec les pharmaciens titulaires/groupements d'officinaux. Les catalogues de commandes se sont amoindris en raison des différents produits à reformuler, les bonnes notations sont devenues arguments de ventes lors des négociations. Des accords commerciaux se sont formés autour de cette nouvelle tendance. La gestion du marché cosmétique à l'officine a donc été également indirectement impactée par les applications de décryptage cosmétique.

3.4 Limites des applications de décryptage cosmétique

Les applications de décryptage cosmétique visent à aider les consommateurs dans leur choix et permettent une certaine transparence sur la composition des produits sur le marché. Elles sont devenues une référence en analyse cosmétique pour le consommateur face à la complexité des informations, des composants et des règles en cosmétologie. Malgré tout, ces applications sont loin d'être aussi fiables qu'elles le prétendent.

3.4.1 Erreurs liées à la technologie

Ces applications utilisent deux types de technologies. Tout d'abord, la construction d'une base de données à l'aide des utilisateurs et fabricants grâce aux scans des codes-barres des produits cosmétiques. Cette technologie possède de nombreux défauts et amène fréquemment à des erreurs d'analyses. En effet, fonctionner de cette manière induit de référencer les produits cosmétiques et leur composition (et non les ingrédients) dans une base de données et de la tenir à jour. Cependant, au vu des tendances actuelles, de nombreux laboratoires choisissent de revoir régulièrement la composition de leurs produits afin de satisfaire les attentes de leurs consommateurs de plus en plus exigeants, sans compter les changements de packaging avec de nouveaux codes-barres. D'après la FEBEA, plus de 800 000 produits cosmétiques sont en vente sur le marché européen. Un tiers d'entre eux voient leur composition changer tous les ans et 10% sont de nouveaux produits. Mettre à jour sa base de données s'avère donc être une charge de travail titanesque et malheureusement les applications usant de cette technologie ne semblent pas être à la hauteur malgré leurs équipes dédiées.

Ensuite, la technologie OCR soit la reconnaissance par photo de la liste INCI. Bien que cette technologie soit plus fiable que la précédente grâce à l'absence de référencement produit et leurs mises à jour, elle n'est pas sans défaut pour autant. En effet, certaines conditions peuvent fausser la détection comme un packaging arrondi ou des reflets de lumières amenant à une analyse incomplète ou obsolète de la composition du produit cosmétique examiné (165).

3.4.2 Des analyses divergentes et/ou trop restreintes

Il convient de rappeler qu'il existe des critères de notations différents voire contradictoires entre les différentes applications de décryptage cosmétique. Cela s'explique par différentes méthodes de notations et la prise en compte ou non de certains critères dans celle-ci. Par exemple, certaines applications prennent en compte l'impact environnemental des ingrédients cosmétiques alors que d'autres non. C'est le cas des EDTA (acide éthylène-diamine-tétraacétique) qui sont utilisés dans les produits cosmétiques comme agents de chélation grâce à leur capacité à complexer les métaux lourds comme le calcium ou le magnésium. Ils font actuellement l'objet d'une controverse à cause de leur facteur polluant, ce qui pourrait expliquer les différences de notation/code couleur entre les différentes applications.

D'autres critères inconstants comme la provenance des ingrédients, l'éthique du produit, la qualité des ingrédients, l'impact environnemental des emballages sont pris en compte dans la notation des produits cosmétiques. A titre d'exemple, on peut citer les polyéthylènes glycols utilisés dans les produits cosmétiques notamment pour leurs effets épaississants, gélifiant, humectant. Ils sont sans risques pour le consommateur mais pas pour ceux qui le fabriquent, ce qui pourrait expliquer les différences de notation/code couleur entre les différentes applications (165).

Bien que les critères et méthodes de notation soient précisés dans les applications, ces différences de notation/code couleur peuvent, d'une part, induire à tort un consommateur s'il n'est pas attentif aux critères de notations retenus, d'autre part, perdre le consommateur ne discernant pas le vrai du faux.

Malheureusement, le concept d'attribuer une note à un produit cosmétique nécessite des prises de positions lors de la création des algorithmes par les développeurs. Il est par conséquent inévitable pour les développeurs de créer un algorithme ciblé sur les attentes d'une majorité de consommateurs. Une analyse personnalisée pour chaque consommateur n'est pas envisageable dans ce domaine.

De plus, ces analyses ne prennent pas en compte le consommateur dans sa globalité. L'application QuelCosmetic/QuelProduit se démarque des autres avec sa classification des risques en fonction des populations mais ne se substituera jamais aux conseils personnalisés

d'un professionnel. De nombreux critères sont indispensables dans le choix d'un produit cosmétique par rapport à un autre comme le type de peau, l'état de la peau, le terrain physiopathologique, les antécédents ou les motivations et résultats attendus par le consommateur pour n'en citer que quelques-uns.

3.4.3 Des analyses inadaptées voire dangereuses

La formulation cosmétique est complexe et nécessite une approche experte et globale. Certaines applications, par manque d'expertise, de sources fiables ou convictions propres, simplifie le sujet en effectuant des raccourcis et conclusions hâtives, apportant alors à leurs utilisateurs une information partielle voire erronée concernant un produit ou ingrédient cosmétique.

Les applications de décryptage cosmétique ont vulgarisé l'analyse cosmétique des ingrédients composant un produit cosmétique au cas par cas. Il faut garder à l'esprit que la formulation est un principe fondamental en cosmétique. On peut définir ce principe par l'action de mélanger différents ingrédients entre eux afin d'obtenir un produit stable et homogène possédant *in fine* des propriétés répondant à un cahier des charges bien spécifique. Il apparaît biaisé d'analyser la composition d'un produit cosmétique sans considérer le produit fini dans son ensemble.

On peut constater ce biais dans l'analyse des composition contenant des tensioactifs et notamment des tensioactifs anioniques comme les alkyl sulfates (lauryl sulfate de sodium) ou les alkyl éther sulfates (laureth sulfate de sodium). L'utilisation de ces tensioactifs est large en cosmétique (shampooings, gel douche, *etc.*) et fait débat au sein du secteur en raison de leur pouvoir irritant marqué. Il est évident que ces ingrédients ne conviendront pas à tout type de consommateur, plus spécifiquement ceux avec une peau sensible/réactive. On peut définir une peau sensible/réactive par une peau présentant une réaction exagérée de contact se manifestant par des rougeurs et/ou picotements. La barrière cutanée hydrolipidique est perturbée et le seuil de tolérance est abaissé. Les causes sont multifactorielles (alimentation, stress, climat, pollution, tabagisme, substances chimiques, *etc.*). Il ne serait par conséquent pas judicieux de les retrouver dans la composition de pains dermatologiques ou « syndet », produits cosmétiques réputés pour leur caractère doux et apaisant, adaptés aux peaux

sensibles/réactives. Néanmoins, ces ingrédients ne sont pas à bannir. Ils peuvent être intéressants pour des produits cosmétiques « petit budget » pour des profils de peaux tolérantes. Prenons par exemple la base lavante des produits lavants (gel/crème douche). Une base lavante contenant plus de corps gras que ne peuvent prendre en charge les tensioactifs est caractérisée comme « surgraissante » c'est-à-dire qu'elle laissera un film lipidique sur la peau après rinçage, permettant ainsi de limiter l'effet détergeant et asséchant des tensioactifs. A contrario, une base lavante ne possédant aucun caractère surgraissant et de nombreux tensioactifs puissants ne sera pas toujours bien tolérée par les peaux sensibles/réactives.

D'une manière générale, il est préférable de privilégier des tensioactifs non ioniques ou amphotères dans les compositions car ils sont moins irritants que les tensioactifs anioniques. Certaines formules contenant des tensioactifs anioniques sont tout à fait envisageables pour certains profils. De plus, toutes les formules mises sur le marché ont été soumises aux tests de tolérance. De plus, au vu de l'utilisation répandue de ces derniers, il peut être difficile de trouver une formule qui n'en contienne pas (151).

Ce principe en cosmétologie, pourtant essentiel, n'est pas appliqué dans les analyses des applications cosmétiques. L'étape de formulation permet de moduler le profil d'exposition des ingrédients qui composent un produit cosmétique. Les caractéristiques physicochimiques propres à un ingrédient ne seront pas systématiquement les mêmes lorsque celui-ci sera formulé avec d'autres substances. Il résulte ainsi de l'étape de formulation un produit final ayant des caractéristiques organoleptiques et toxicologiques différentes de la simple addition de celles des ingrédients qui le compose.

Par ailleurs, une analyse de la composition d'un produit cosmétique se doit d'être cohérente. Les risques sanitaires des ingrédients cosmétiques doivent être abordés de manière rationnelle et réfléchie.

Prenons à titre d'exemple les parfums et huiles essentielles. Comme nous l'avons vu, 26 substances parfumantes sont soumises à des obligations d'étiquetage en raison de leur pouvoir allergisant. Ces substances peuvent être retrouvées dans différentes huiles essentielles à différentes concentrations. Nous pouvons citer les huiles essentielles des agrumes (Citrus sp), de lavande, de laurier, d'arbre à thé, de géranium ou de menthe contenant des concentrations élevées de Limonène et/ou Linalol. Certaines applications cosmétiques, mais pas

toutes, ne se laissent pas duper et notent ces huiles essentielles en conséquence de leur risque allergisant. Il est effectivement judicieux de ne pas recommander les produits cosmétiques contenant ces substances aux profils ayant une peau sensible/réactive ou des antécédents allergiques, ou lorsque l'on cherche un produit cosmétique à haute tolérance. Néanmoins, il faut garder à l'esprit qu'une information préventive permet de limiter l'apparition de réaction allergique. Par conséquent, il sera judicieux de conseiller aux consommateurs à risques (peaux sensibles/réactives, antécédents d'allergie cutanée) de tester leur tolérance/sensibilité cutanée sur 24 heures avant d'avoir recours à l'utilisation initialement prévue. Le risque allergisant de ces substances est avéré, mais il doit être abordé de manière cohérente et réfléchi afin d'éviter toute désinformation et de ne pas créer de crainte chez le consommateur.

Par ailleurs, les applications cosmétiques ne font aucune mention des autres risques sanitaires des huiles essentielles, rendant leur analyse encore plus inadaptée dans certains cas. En effet, il existe des contre-indications aux huiles essentielles en raison de leur concentration élevée en substances actives. Certaines sont contre indiquées chez l'enfant jeune comme l'HE de pin (*Pinus sylvestris*), de menthe poivrée (*Mentha piperata*), de thym (*Thymus vulagris*) ou de Niaouli (*Melaleuca quinquenervia*). Certaines sont contre indiquées pendant l'allaitement comme l'HE de genévrier (*Juniperus communis*), de cannellier de Ceylan (*Cinnamomum zeylanicum*) ou d'actée à grappe (*Cimicifuga racemosa*) et nombreuses sont contre indiquées pendant la grossesse.

Certaines sont également contre indiquées avec certains traitements médicamenteux comme l'HE d'immortelle (*Helichrysum sp*) avec les anticoagulants/fluidifiant sanguin, ou avec certaines pathologies comme l'HE de Sauge sclarée (*Salvia sclarea*) ou cyprès (*Cupressus sempervirens*) dans les cancers hormonaux dépendants (151).

La crainte vis-à-vis des ingrédients cosmétiques peut être un danger pour le consommateur. Il est important de pouvoir prendre du recul sur les informations collectées et de garder œil critique sur le contenu.

La conservation est un point clé dans la qualité et la sécurité des produits cosmétiques. Les conservateurs et antioxydants s'avèrent indispensables dans les formules. Il s'agit certainement des catégories d'ingrédients cosmétiques les plus critiquées. Les nombreuses polémiques ont développé une crainte généralisée chez les consommateurs entretenu par

les notations/codes couleurs péjoratifs des applications cosmétiques. Les publications de Philippa Darbre ont abouti à la substitution des parabènes pour des substances moins connues et moins intéressantes comme la MIC ou les libérateurs de formol. Ceci explique également pourquoi on a vu se multiplier les produits cosmétiques renfermant de l'alcool (Ethanol bio) ou des huiles essentielles reformulés en toute hâte, aboutissant à des formules cosmétiques non optimisées majorant ces mêmes risques sanitaires décriés (irritations, allergies). Il semble évident que les conservateurs comme la MIC, la MCIT ou les libérateurs de formol sont à éviter dans les produits cosmétiques au vu de leur potentiel allergisant mais il apparaît également bien plus intéressant et sûr de formuler des produits cosmétiques en associant des conservateurs connus et bien tolérés, synthétiques ou non (comme les parabens ou le phénoxyéthanol). Il n'est pas envisageable à ce jour de remplacer complètement les conservateurs issus de la pétrochimie par des conservateurs naturels. Il existe cependant des conservateurs synthétiques d'origine naturelle autorisés par la plupart des chartres de label dans les produits bio et naturels. Leur faible rendement d'extraction freine l'intérêt des fabricants pour ces substances dans les compositions et rend indispensable la synthèse de ces dernières (Acide benzoïque, salicylique, sorbique, déhydroacétique et leurs sels ; Alcool benzylique) (151).

Il existe également des alternatives techniques efficaces permettant de diminuer voire supprimer l'utilisation de conservateurs comme la technologie Hurdle, pionnière des « self-preserving cosmetics », les flacons « air-less », la technologie « D.E.F.I » (Dispositif Exclusif Formule Intacte) développée et brevetée par les Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique ou encore la stérilisation UHT (Ultra Haute Température, mais très onéreuse) (166–168).

Les filtres UV sont craints par de nombreux consommateurs en raison de leur potentiel perturbateur endocrinien supposé. Ce dernier est mis en avant par les applications cosmétiques avec leurs notations/codes couleurs péjoratifs, entretenant cette crainte vis-à-vis des filtres UV et majorant le risque de mésusage et de dérive. Au-delà du fait que le potentiel perturbateur endocrinien des filtres UV autorisés par le Règlement Cosmétique n°1223/2009 a été évalué et jugé sans danger pour la santé, il faut bien comprendre que les produits de protection solaires ne sont pas des produits cosmétiques comme les autres. Ils

répondent à un réel enjeu de santé publique. Les effets néfastes de l'exposition solaire comme le photovieillissement, la photocarcinogénèse ou la photoimmunosuppression font grandement pencher la balance bénéfique/risque en faveur des produits de protection solaire. Ces produits sont d'ailleurs considérés comme médicaments et non comme cosmétiques aux USA tant ils sont indispensables dans la prise en charge de nombreuses pathologies. Dans l'ensemble, les produits solaires ont une bonne tolérance locale au vu de leur utilisation massive dans le monde. La grande majorité des effets secondaires des produits de protection solaire est due à une mauvaise utilisation et une mauvaise information. Un produit de protection solaire doit être renouvelé toutes les deux heures sur la peau au risque de perdre sa photostabilité et d'induire des réactions de photosensibilisation. Il est important que le consommateur comprenne qu'un indice de protection plus fort n'augmente pas la durée de protection aux rayonnements ultraviolets. Une bonne utilisation éclairée des produits de protection solaire permet de limiter les effets secondaires ainsi que les complications sanitaires liées aux rayonnement ultraviolet. Néanmoins, le risque allergisant est réel avec ces substances. Il serait judicieux de tenir leur utilisation à la protection solaire et de ne pas les incorporer dans toutes sortes de produits cosmétiques (shampoings, gel douche, maquillage, crèmes hydratantes, *etc.*). Les filtres UV devraient être utilisés avec parcimonie dans des formules cohérentes (151). De plus, certaines substances comme celles masquant les effets du rayonnement UV (anti-inflammatoires, astringents, *etc.*), les exhausteurs de pénétration (alcool) ou les substances kératolytiques (l'épaississement cutané constitue une protection supplémentaire contre les rayons UV) ne sont pas pertinentes dans les compositions des produits de protection solaires. La protection solaire est un sujet complexe nécessitant une information claire et précise afin d'éviter tout mésusage ou dérive pouvant porter un réel préjudice à la santé des consommateurs.

Depuis les années 2000, les consommateurs entretiennent une peur vis-à-vis des ingrédients cosmétiques. Dans ce contexte, de nombreux consommateurs se sont tournés vers le bio/naturel et/ou la cosmétique « maison ». Bien qu'elle soit désapprouvée par bon nombre d'acteurs et consommateurs du secteur cosmétique, la croyance empirique que le bio et le naturel sont plus sûrs pour la santé subsiste. On peut retrouver de nombreuses recettes « do it yourself » sur internet ne satisfaisant absolument pas les exigences actuelles de qualité sur

les produits cosmétiques et pouvant représenter un danger pour le consommateur. Bien que l'ANSM s'assure que les marques cosmétiques qui commercialisent des produits destinés à être mélangés par les consommateurs ont testé l'innocuité desdits mélanges, elle ne peut s'assurer de l'innocuité de l'ensemble des recettes diffusées par les médias et les réseaux sociaux. Le pharmacien possède les connaissances et compétences pour faire la part des choses sur toutes les informations circulant sur internet et/ou sur les réseaux sociaux (151).

3.5 Le pharmacien d'officine et les effets indésirables des produits cosmétiques

Le risque zéro n'existe pas. Un produit cosmétique peut entraîner un voire des effets indésirables sur le consommateur. Les effets indésirables des produits cosmétiques sont bien connus au vu des données scientifiques, médicales et toxicologiques disponibles et maîtrisés au vu de la qualité du système de veille (cosmétovigilance) et réactivité des autorités sanitaires. Le pharmacien d'officine joue un rôle important en santé publique, notamment dans les vigilances sanitaires. Le pharmacien d'officine est concerné par 7 systèmes de vigilance sanitaire à savoir : la pharmacovigilance humaine et vétérinaire, la cosmétovigilance, la matériovigilance, la réactovigilance, la toxicovigilance et la nutrivigilance (169).

Le pharmacien d'officine peut déclarer tout effet indésirable suspecté d'avoir été causé par un produit cosmétique à la cosmétovigilance. Il est également possible pour tout usager de déclarer soit même tout effet indésirable suspecté d'avoir été causé par un produit cosmétique à la cosmétovigilance. En ce sens, il est attendu du pharmacien d'officine de se placer en tant qu'éducateur de santé et de sensibiliser son patient aux effets indésirables des produits cosmétiques (graves ou non, attendus ou non). Il devra également sensibiliser son patient à la prévention de ceux-ci et lui donner les conduites à tenir en cas d'effet indésirable.

Il sera attendu du pharmacien d'informer son patient de l'importance du système de cosmétovigilance, de réaliser une déclaration s'il estime, après échange avec son patient, qu'un produit cosmétique pourrait être la cause d'un effet indésirable ou que son mésusage pourrait conduire à un effet néfaste sur la santé de son patient via le site : signalement.social-sante.gouv.fr.

Il pourra également former son patient à déclarer soi-même un effet indésirable à la cosmétovigilance via le site : signalement.social-sante.gouv.fr (169–171).

3.5.1 La dermatite de contact

L'effet indésirable le plus souvent rencontré lors de l'application d'un produit cosmétique est l'eczéma de contact. Il s'agit d'une inflammation de la peau induite par un agent externe irritant (dermatite de contact irritante) ou allergisant (dermatite de contact allergique). (31)

3.5.1.1 La dermatite de contact irritante

70 à 80% des eczémas de contact sont de nature irritante. Le système immunitaire inné est impliqué et provoque une réaction inflammatoire à la suite de la mise en contact d'un agent externe avec la peau ou une muqueuse. La réaction est complexe et dépendante de la sensibilité interindividuelle. Quand bien même, la réaction inflammatoire dépendra de facteurs extrinsèques comme le potentiel irritant de l'agent externe, de l'exposition ou des facteurs environnementaux (température, humidité, soleil, *etc.*) et de facteurs intrinsèques comme le site d'application, l'âge, le sexe, antécédents dermatologiques, *etc* (31).

La symptomatologie de la dermatite de contact irritante se traduit en général plus par de la douleur que des démangeaisons. Les lésions peuvent aller d'un érythème œdémateux desquamant à des érosions, à des croûtes et à des bulles. Les lésions apparaissent rapidement après exposition à l'agent externe et guérissent spontanément en 3 semaines après 2 ou 3 jours (172).

Bien souvent les produits incriminés sont les produits d'hygiène type savons et shampoings car ils possèdent souvent des tensioactifs puissants tels que le Lauryl Sulfate de Sodium ou Laureth Sulfate de Sodium que les peaux sensibles/réactives ne tolèrent pas. Nous pouvons citer également les déodorants ou parfums à cause de la présence d'alcool ainsi que la sensibilité des sites d'application (cou, aisselles). Les conservateurs sont souvent également remis en cause comme les Méthylisothiazolinone et Méthylchloroisithiazolinone. (25,31)

3.5.1.2 La dermatite de contact allergique

Cet eczéma de contact est bien moins fréquent que le précédent. La physiopathologie se présente sous la forme d'une réaction d'hypersensibilité de type IV. L'immunité adaptative est donc impliquée. Une première phase dite de sensibilisation survient lorsque le sujet est mis en contact avec la substance allergène pour la première fois. Celle-ci sera prise en charge par une cellule présentatrice de l'antigène et présenté aux lymphocytes T naïfs qui deviendront lymphocytes T spécifiques de cet allergène et seront synthétisés et prêt à agir en cas de nouvelle exposition. Dans ce cas de figure, une réaction inflammatoire aura lieu avec un délai plus long que celle lors d'un eczéma de contact irritant. Cela s'explique par le temps qu'il faut pour identifier l'allergène et la mise en route de l'immunité adaptative. La réaction inflammatoire dépendra de nombreux facteurs comme la dose en allergène lors de la phase de sensibilisation et de réaction, la fréquence de répétition d'application ou de la sensibilité individuelle. (31)

La symptomatologie de la dermatite de contact allergique se traduit en général plus par des démangeaisons que de la douleur. Les lésions peuvent aller d'un érythème œdémateux desquamant à des vésiculations à un gonflement sévère et à des bulles. Les lésions sont souvent plus tardives que la dermatite de contact irritante. Elles apparaissent généralement au moins un jour après exposition. Contrairement à la dermatite de contact irritante, les lésions s'aggravent après 2 à 3 jours mais guérissent également spontanément en 3 semaines.

Les réactions allergiques étant propres à chacun, tout ingrédient est susceptible de provoquer une réaction allergique chez un sujet. Il s'agit d'une réaction inadaptée du système immunitaire d'une personne à une substance habituellement inoffensive. Le potentiel allergisant d'une substance dépend de plusieurs facteurs comme la fréquence et la surface d'exposition mais ces réactions sont spontanées et propres à chaque individu en fonction de leur sensibilité. Elles sont à différencier des réactions irritatives facilement prévisibles. Dans la dermatite de contact allergique, des tests épicutanés peuvent éventuellement être utilisés afin d'identifier précisément l'agent allergène si la symptomatologie ne s'améliore pas, traduisant une exposition continue à l'agent externe (172).

Nous pouvons donc être amenés à rencontrer ces réactions avec tous les produits cosmétiques, bien qu'il existe une proportion plus élevée dans les produits de soins pour la peau, produits capillaires et produits lavants en raison de leur fort taux d'utilisation (9,25,31,173).

3.5.2 La photosensibilité

La photosensibilité est définie comme une réaction excessive à la lumière solaire (rayonnement UV). Elle peut être de nature toxique ou allergique, idiopathique, déclenchée (médicaments, cosmétiques, *etc.*) ou provoquée par certaines pathologies (lupus, porphyrie, *etc.*). Nous nous attarderons uniquement sur les réactions déclenchées par les produits cosmétiques (174).

La phototoxicité et photoallergie sont des réactions similaires respectivement aux eczémas de contact irritants et allergiques à la seule différence que la présence de rayons UV est nécessaire.

3.5.2.1 La phototoxicité

La phototoxicité se caractérise par une réaction inflammatoire aiguë type « coup de soleil » (érythème solaire) et peut survenir chez tout individu. L'absorption des rayons UV par la peau est rendue excessive et provoque des réactions d'oxydation et la formation de radicaux libres à l'origine de la lésion. Ainsi, une zone non exposée au soleil ne peut subir une réaction de phototoxicité (31).

3.5.2.2 La photoallergie

La photoallergie est une réaction d'hypersensibilité de type IV comparable à celle provoquée lors d'un eczéma de contact allergique. Les rayons UV sont absorbés par la substance photosensibilisante et conduisent à la création d'une substance photoallergisante. Cette dernière sera prise en charge par une cellule présentatrice de l'antigène et présentée aux lymphocytes T naïfs qui deviendront lymphocytes T spécifiques de cet allergène et seront synthétisés et

prêt à agir en cas de nouvelle rencontre. La photoallergie est moins souvent rencontrée que la phototoxicité et peut s'étendre aux zones non exposées au soleil (31).

Bien souvent les produits cosmétiques incriminés sont ceux contenant des filtres solaires, des parfums ou des huiles essentielles et/ou essences (31).

3.5.3 Prise en charge et conseils associés

La prise en charge est symptomatologique. Des soins topiques peuvent être nécessaires comme des compresses fraîches, des émoullients, des pansements, des corps gras (vaseline, tulle gras) ou des corticoïdes locaux. Des soins per os peuvent être nécessaires comme des antihistaminiques ou des corticoïdes par voie orale (172).

Le pharmacien d'officine aura son rôle à jouer dans la prise en charge en informant son patient sur le bon usage des traitements et sur les règles d'éviction des produits cosmétiques et des allergènes suspectés/avérés en cause. Le pharmacien devra informer son patient de reconsulter son médecin traitant si les lésions ne s'améliorent pas ou si elles reviennent plus tard, ou le réorienter chez son médecin traitant s'il se présente avec de telles lésions (en lui proposant éventuellement des compresses fraîches).

Néanmoins, dans une grande majorité des cas, la fréquence et l'impact de ces effets indésirables peuvent être amoindris et contrôlés par une information préventive lors d'un conseil éclairé d'un produit cosmétique.

Le pharmacien devra rappeler à son patient les principales règles de bon usage des produits cosmétiques pour éviter au maximum toute réaction indésirable de (175) :

- Vérifier la présence de symboles de danger et de consignes de sécurité sur le conditionnement/notice
- Lire toujours le mode d'emploi et respectez-le avec soin
- Garder les produits cosmétiques hors de la portée des enfants
- Se laver les mains avant utilisation pour les conditionnements multidoses
- Ne pas diluer ou mélanger pas les cosmétiques avec de l'eau ou de la salive ou entre eux
- Conserver les cosmétiques dans un endroit sec, loin des sources de chaleur ou de la lumière du soleil

- Ne pas utiliser un produit cosmétique dont l'odeur, la couleur ou l'apparence est altérée
- Réaliser un test cutané si les instructions le recommandent, en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance du produit cosmétique :
 - Nettoyer une petite surface derrière l'oreille ou à l'intérieur de l'avant-bras.
 - Appliquer une petite quantité du produit et laissez sécher.
 - Après 24 heures, laver soigneusement la surface avec de l'eau et du savon.
 - Cesser l'utilisation du cosmétique si vous constatez la présence d'une rougeur, d'une démangeaison, d'une brûlure ou d'une cloque.
 - En cas de réaction indésirable soupçonnée à un cosmétique, cesser l'utilisation du produit et demander l'avis d'un professionnel de santé.

Si le pharmacien repère un ingrédient photosensibilisant dans la composition d'un produit cosmétique, il devra rappeler à son patient l'importance de la protection solaire et ses modalités afin d'éviter au maximum les réactions de photosensibilité (176) :

- La protection vestimentaire est la plus efficace pour tout âge et surtout pour les enfants.
- Les enfants en bas âge, nourrissons et nouveau nés ne doivent pas être exposés directement au soleil, l'érythème solaire est dangereux chez ces populations.
- Eviter l'exposition solaire entre 12h et 16h et faites en sorte qu'elle soit progressive.
- La neige, le sable, l'eau réfléchissent plus de 50% des rayons UV, l'indice de protection devra être augmenté en conséquence. Il en va de même en altitude ou en zones tropicales.
- La protection solaire doit être renouvelée toutes les deux heures et après chaque baignade et ce peu importe son indice de protection.
- Les produits de protection solaire n'ont pas pour vocation d'augmenter la durée d'exposition au rayons UV.
- L'indice de protection doit être choisi en fonction du type de peau de l'utilisateur.

3.6 Limite du pharmacien d'officine

Toutefois, il ne faut pas oublier que les pharmacies d'officine possèdent un référencement de produits cosmétiques assez limité.

Celles-ci s'orientent plutôt vers la vente de produits dermo-cosmétiques que de produits cosmétiques classiques. Leur statut à mi-chemin entre le cosmétique et le produit de santé constitue un attrait supérieur pour le pharmacien en raison de la population ciblée par ces derniers. Les cosmétiques classiques ont pour vocation « de nettoyer, de parfumer, de modifier l'aspect, de protéger, de maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ». Les dermo-cosmétiques sont adaptés à une clientèle cible puisqu'ils tendent à accompagner la prise en charge d'une pathologie dermatologique donnée en plus de leurs fonctions cosmétiques (sans la traiter car ils entreraient alors dans le champ de la définition réglementaire du médicament). Les dermo-pathologies sont quotidiennement rencontrées en officine, il est ainsi plus pertinent de conseiller un produit dermo-cosmétique dans ce contexte qu'un cosmétique classique. De plus, les laboratoires dermo-cosmétiques ne proposent leurs produits qu'en officine (hors site marchand) en raison de la population ciblée, limitant ainsi la concurrence aux autres pharmacies contrairement aux cosmétiques simples où celle-ci est plus rude. Cet aspect est en réalité un double avantage pour le pharmacien d'officine. En plus de l'intérêt financier, le métier de pharmacien est revalorisé par ce « monopole de point de vente physique ». Les consommateurs considèrent de plus en plus le pharmacien comme un professionnel de santé et non comme un simple commerçant. Cela peut s'expliquer en partie par leur détention exclusive de produits cosmétiques adaptés à l'accompagnement de certaines pathologies dermatologiques (153,162).

Cependant, il n'est pas rare de retrouver dans le catalogue de certaines pharmacies d'officine des marques cosmétiques en plus de celles dermo-cosmétiques. En revanche, il est à noter que dans une majorité de cas, le catalogue cosmétique d'une pharmacie ne s'établit pas, ou du moins pas uniquement, sur la composition des produits cosmétiques qu'il le compose. La plupart des pharmacies font partie d'un groupement officinal, permettant de bénéficier d'une aide structurelle commune entre pharmacies adhérentes, ainsi que dans certaines missions indispensables à la pérennité d'une officine comme les négociations avec les grossistes répartiteurs, laboratoires pharmaceutiques et cosmétiques, etc. Les pharmacies peuvent aussi être contraintes par les accords entre le groupement officinal et les laboratoires d'intégrer dans leur catalogue cosmétique certaines références en échange d'une remise sur commande. Dans ce cas de figure souvent rencontré à l'officine, la composition des produits cosmétiques ne constitue pas un critère de choix.

De plus, la pharmacie d'officine reste malgré son versant sanitaire un commerce. Il est important pour le gérant officinal de considérer l'intérêt que pourrait susciter une référence à sa clientèle/clientèle en dépit de sa composition. L'intégration de références « best sellers » ou de références bénéficiant de publicités (panneau, télé, etc.) paraît donc indispensable pour l'officine en raison de la forte demande qu'elles génèrent auprès des consommateurs (153).

Ainsi, il faut garder à l'esprit que l'analyse de la composition d'un cosmétique n'est pas systématiquement réalisée lors de son référencement en officine. Néanmoins, il est du devoir du pharmacien de s'assurer que le produit dermo-cosmétique et/ou cosmétique qu'il propose soit adéquat au profil et attentes du patient.

Conclusions

Le pharmacien d'officine s'avère être un acteur important dans la gestion des craintes injustifiées envers les produits cosmétiques. Nombre de consommateurs, patients ou non, se tournent vers le pharmacien d'officine afin qu'il leur fournisse réponses, conseils et expertise sur les produits cosmétiques. Il possède les compétences et connaissances nécessaires pour répondre aux questions d'ordre sanitaire et prendre en charge les craintes associées des consommateurs qui le consultent. Néanmoins, les consommateurs devenant de plus en plus exigeants et informés, les équipes officinales ont dû et doivent continuer d'adapter leurs niveaux de connaissances ainsi que leurs conseils afin de rester expertes en la matière.

Les conservateurs et les « parfums » sont les substances les plus décriées de nos jours. Elles sont responsables de la plupart des dermatites de contact allergique liées aux cosmétiques. Les données épidémiologiques montrent bien, a posteriori, que l'évaluation de la sécurité de ces substances allergisantes est inadaptée. Plusieurs facteurs viennent expliquer cette inadéquation (interdiction de l'expérimentation animale par le règlement REACH, méthodes alternatives pas assez développées, pression des médias sur les industriels, etc.). Nous avons vu de nouveaux conservateurs introduits sur le marché devenir plus allergisants que leurs prédécesseurs, source de nouvelles polémiques. Il est désormais évident que les méthodes d'évaluation des risques d'allergie de contact sont insuffisantes et qu'il convient à la

Commission Européenne d'adopter des mesures correctives. Les filtres ultraviolets font également l'objet de nombreuses polémiques sanitaires et environnementales. D'un point de vue sanitaire, ces substances sont décriées pour leur capacité à traverser la peau, les effets systémiques qui en découleraient et leur capacité supposée à perturber les systèmes endocriniens. Les rayons ultraviolets sont extrêmement néfastes pour la santé : cancers photo induits, photo-vieillessement de la peau, immunodépression photoinduite, etc. Les produits de protection solaire contenant des filtres ultraviolets ont prouvé leur efficacité et leur nécessité dans la prévention de ces phénomènes. Les produits de protection solaire répondent à un réel souci de santé publique. Ils doivent être considérés, à l'image de la Food and Drug Administration, comme plus qu'un simple produit cosmétique au vu des bénéfices sanitaires qu'ils apportent.

Les effets sanitaires sur le long terme sont ceux qui inquiètent le plus les consommateurs. Ils sont méconnus, difficiles à déterminer, à évaluer. Il est par conséquent difficile d'incriminer les substances. Le moindre doute sur la sécurité d'une substance suscite l'intérêt des médias qui n'hésitent pas à s'emparer du sujet. Lors des évaluations de l'activité cancérigène, mutagène, reprotoxique et/ou du potentiel perturbateur endocrine des substances cosmétiques, certains effets peuvent être observés in vitro, in silico ou in vivo chez l'animal. Cependant, l'immense majorité des modèles ne sont pas suffisamment prédictifs pour transposer à l'homme, et ces mêmes effets ne sont généralement pas observés in vivo chez l'homme, ou sont parfois contradictoires. Il existe de nombreuses lacunes dans les connaissances des effets sanitaires sur le long terme des produits cosmétiques afin d'apprécier pertinemment l'évaluation de ces risques. De nombreux facteurs entrent en compte dans l'apparition de ces effets (génétique, alimentation, mode de vie, facteurs environnementaux, etc.) et freinent la détermination des mécanismes d'action spécifiques par rapport aux autres causes possibles. Par ailleurs, les profils toxicologiques de ces substances ne sont pas suffisamment connus. Néanmoins, des mesures existent pour pallier ces failles. La stratégie communautaire de la Commission Européenne s'articule autour de cette problématique. Une connaissance suffisante des mécanismes d'action et des populations étudiées permettent d'identifier l'activité cancérigène, mutagène, reprotoxique et/ou le potentiel perturbateur endocrine de ces substances. Au regard des différents règlements « Omnibus » visant à harmoniser les classifications des différents règlements

européens, l'identification est suffisante pour interdire l'utilisation de ces substances dans les produits cosmétiques. Ces règlements permettent une gestion de ces risques efficace et immédiate, bien qu'imparfaite.

Il est important pour le consommateur de comprendre que les évaluations de la sécurité d'emploi des différentes substances utilisées dans les cosmétiques s'articulent autour des données scientifiques disponibles, elles-mêmes évaluées afin de juger la qualité de celles-ci. Les protocoles sont longs, mais nécessaires. La médiatisation, et les polémiques qui en découlent, veulent aller vite et tirent des conclusions hâtives. Bien que ces substances soient caractérisées « d'indésirables » par les médias et les associations de consommateurs, elles ont été évaluées et autorisées dans les produits cosmétiques sous condition et répondent à un besoin. La crainte généralisée des consommateurs pour ces substances a donné lieu à des dérives/tendances potentiellement dangereuses pour le consommateur, comme la cosmétique maison, à des réticences, comme pour les parabènes pourtant sûrs d'utilisation dans les produits cosmétiques comparés à d'autres conservateurs (libérateurs de formaldéhyde, Méthylisothiazolinone), et/ou à de la désinformation, comme pour le « bio » et le « naturel » jugés à tort meilleurs pour la santé. Une utilisation éclairée et consciente des produits cosmétiques permet de maîtriser les risques qui les entourent. Les applications mobiles ne sont que des outils, et certains pharmaciens ont d'ailleurs choisi de les intégrer dans leurs conseils. Il est important d'avoir une information complète, claire, fiable et précise afin de pouvoir/savoir faire la part des choses. Le pharmacien d'officine est un éducateur de santé. Par conséquent, cette tâche lui incombe afin d'accompagner les consommateurs qui requièrent ses services dans leur recherche de vérité ou de produits cosmétiques adaptés. Plusieurs fiches d'aide au conseil officinal ont été réalisées dans le cadre de cette thèse d'exercice et mises en annexe afin d'apporter aux pharmaciens d'officine un maximum d'informations sur les substances controversées et les inciter à s'informer/se former sur le sujet pour rester experts et améliorer leurs conseils à l'officine.

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR M. RAYNAUD VALENTIN

Les préoccupations liées aux substances controversées dans les produits cosmétiques se sont peu à peu renforcées depuis les années 2000. Certaines substances sont pointées du doigt par les médias et les applications mobiles de décryptage des compositions cosmétiques en raison des doutes qui planent autour de leur sécurité d'emploi. Ces substances peuvent entraîner diverses réactions cutanées connus des autorités de santé (irritations, allergies, photosensibilisations, etc.) et suscitent également des inquiétudes concernant les effets à plus long terme sur la santé des consommateurs. Ces différentes plateformes apportent bien souvent des informations désorganisées, imprécises et incertaines. Les consommateurs, soucieux de leur santé, cherchent donc à éviter ces substances et développent des craintes injustifiées envers les produits cosmétiques. Cette préoccupation est prise en compte par les autorités qui réévaluent régulièrement la réglementation autour de ces substances afin de proposer des produits plus sûrs et plus transparents répondant aux attentes des consommateurs.

Le pharmacien d'officine s'avère être un acteur important dans la gestion de cette crise. Nombre de consommateurs, patients ou non, se tournent vers le pharmacien d'officine afin qu'il leur fournisse réponses, conseils et expertise sur les produits cosmétiques. Il possède les compétences et connaissances nécessaires pour répondre aux questions d'ordre sanitaire et prendre en charge les craintes associées des consommateurs qui le consultent. Néanmoins, les consommateurs devenant de plus en plus exigeants et informés, les équipes officinales ont dû et doivent continuer d'adapter leurs niveaux de connaissances ainsi que leurs conseils afin de rester expertes en la matière.

Les conservateurs et les « parfums » sont les substances les plus décriées de nos jours. Elles sont responsables de la plupart des dermatites de contact allergique liées aux cosmétiques. Les données épidémiologiques montrent bien, a posteriori, que l'évaluation de la sécurité de ces substances allergisantes est inadaptée. Plusieurs facteurs viennent expliquer cette inadéquation (interdiction de l'expérimentation animale par le règlement REACH, méthodes alternatives pas assez développées, pression des médias sur les industriels, etc.). Nous avons vu de nouveaux conservateurs introduits sur le marché devenir plus allergisants que leurs prédécesseurs, source de nouvelles polémiques. Il est désormais évident que les méthodes d'évaluation des risques d'allergie de contact sont insuffisantes et qu'il convient à la Commission Européenne d'adopter des mesures correctives. Les filtres ultraviolets font également l'objet de nombreuses polémiques sanitaires et environnementales. D'un point de vue sanitaire, ces substances sont décriées pour leur capacité à traverser la peau, les effets systémiques qui en découleraient et leur capacité supposée à perturber les systèmes endocriniens. Les rayons ultraviolets sont extrêmement néfastes pour la santé : cancers photo induits, photo-vieillessement de la peau, immunodépression photoinduite, etc. Les produits de protection solaire contenant des filtres ultraviolets ont prouvé leur efficacité et leur nécessité dans la prévention de ces phénomènes. Les produits de protection solaire répondent à un réel souci de santé publique. Ils doivent être considérés, à l'image de la Food and Drug Administration, comme plus qu'un simple produit

cosmétique au vu des bénéfices sanitaires qu'ils apportent. Les effets sanitaires sur le long terme sont ceux qui inquiètent le plus les consommateurs. Ils sont méconnus, difficiles à déterminer, à évaluer. Il est par conséquent difficile d'incriminer les substances. Le moindre doute sur la sécurité d'une substance suscite l'intérêt des médias qui n'hésitent pas à s'emparer du sujet. Lors des évaluations de l'activité cancérigène, mutagène, reprotoxique et/ou du potentiel perturbateur endocrine des substances cosmétiques, certains effets peuvent être observés *in vitro*, *in silico* ou *in vivo* chez l'animal. Cependant, l'immense majorité des modèles ne sont pas suffisamment prédictifs pour transposer à l'homme, et ces mêmes effets ne sont généralement pas observés *in vivo* chez l'homme, ou sont parfois contradictoires. Il existe de nombreuses lacunes dans les connaissances des effets sanitaires sur le long terme des produits cosmétiques afin d'apprécier pertinemment l'évaluation de ces risques. De nombreux facteurs entrent en compte dans l'apparition de ces effets (génétique, alimentation, mode de vie, facteurs environnementaux, etc.) et freinent la détermination des mécanismes d'action spécifiques par rapport aux autres causes possibles. Par ailleurs, les profils toxicologiques de ces substances ne sont pas suffisamment connus. Néanmoins, des mesures existent pour pallier ces failles. La stratégie communautaire de la Commission Européenne s'articule autour de cette problématique. Une connaissance suffisante des mécanismes d'action et des populations étudiées permettent d'identifier l'activité cancérigène, mutagène, reprotoxique et/ou le potentiel perturbateur endocrine de ces substances. Au regard des différents règlements « Omnibus » visant à harmoniser les classifications des différents règlements européens, l'identification est suffisante pour interdire l'utilisation de ces substances dans les produits cosmétiques. Ces règlements permettent une gestion de ces risques efficace et immédiate, bien qu'imparfaite.

Il est important pour le consommateur de comprendre que les évaluations de la sécurité d'emploi des différentes substances utilisées dans les cosmétiques s'articulent autour des données scientifiques disponibles, elles-mêmes évaluées afin de juger la qualité de celles-ci. Les protocoles sont longs, mais nécessaires. La médiatisation, et les polémiques qui en découlent, veulent aller vite et tirent des conclusions hâtives. Bien que ces substances soient caractérisées « d'indésirables » par les médias et les associations de consommateurs, elles ont été évaluées et autorisées dans les produits cosmétiques sous condition et répondent à un besoin. La crainte généralisée des consommateurs pour ces substances a donné lieu à des dérives/tendances potentiellement dangereuses pour le consommateur, comme la cosmétique maison, à des réticences, comme pour les parabènes pourtant sûrs d'utilisation dans les produits cosmétiques comparés à d'autres conservateurs (libérateurs de formaldéhyde, Méthylisothiazolinone), et/ou à de la désinformation, comme pour le « bio » et le « naturel » jugés à tort meilleurs pour la santé. Une utilisation éclairée et consciente des produits cosmétiques permet de maîtriser les risques qui les entourent. Les applications mobiles ne sont que des outils, et certains pharmaciens ont d'ailleurs choisi de les intégrer dans leurs conseils. Il est important d'avoir une information claire, fiable et précise afin de pouvoir/savoir faire la part des choses. Le pharmacien d'officine est un éducateur de santé. Par conséquent, cette tâche lui incombe afin d'accompagner les

consommateurs qui requièrent ses services dans leur recherche de vérité ou de produits cosmétiques adaptés.

Le Président de la thèse,

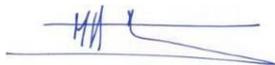
Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 09/11/2023

Marie Alexandrine Bolzinger

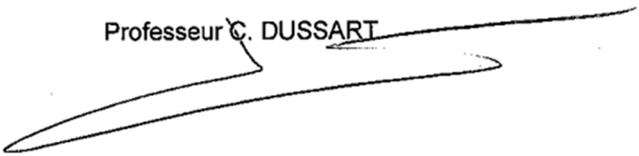
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de
Pharmacie

Signature :

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeur C. DUSSART



ANNEXES

Annexe : Fiches d'aide au conseil officinal face aux polémiques cosmétiques

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMIQUES COSMETIQUES: LES PARABENS



Un **conservateur** est une substance qui est exclusivement ou principalement destinée à empêcher le développement de micro-organismes dans le produit cosmétique (PC). Les **parabens** ont été privilégiés depuis les années 1920 en raison de leurs nombreuses **propriétés les rapprochant du conservateur idéal** : large spectre d'activité, **efficace** à faible concentration, forte **tolérance**, **stabilité** (pH entre 4,5 et 7,5 ; hautes températures), **biodégradables**, faible coût.

Pourquoi sont-ils au cœur d'une polémique ?

Une étude du professeur Darbre *et al.* * se penche en 2004 sur la **corrélation** entre l'utilisation des **parabens** et le risque de **cancer du sein**. Cette étude a été beaucoup critiquée par la communauté scientifique en raison d'un **manque de rigueur scientifique** (absence de tissu témoin, un nombre restreint d'échantillons (une vingtaine), trop peu d'informations ou de contexte sur les patients et leurs tumeurs ainsi que sur les parabens analysés. Les données *in vitro* des nombreuses études qui ont suivi ont montré que les parabens présentaient une **activité oestrogénique, bien qu'extrêmement faible** (de 20000 à 700000 fois moins que l'hormone de référence (œstradiol)) mais les données *in vivo* sont contradictoires. L'activité endocrinienne des parabens ne peut être affirmée et **aucun mécanisme d'action n'a été déterminé**, ainsi la conjecture que le **risque de cancers hormonodépendants** soit lié à une exposition à des substances ayant une activité oestrogénique extrêmement faible est **toujours hypothétique** à ce jour.

* 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.

Comment conseiller les produits cosmétiques qui en contiennent ?

- Les **conservateurs** sont indispensables pour satisfaire les exigences de qualité et de sécurité d'emploi du secteur. Privilégier les **alternatives techniques** comme les flacons « air-less » en cas de réticences.
- L'une des dérives les plus **dangereuses** est la **cosmétique maison** si elle n'est **pas correctement encadrée**.
- Le « **bio** » et le « **naturel** » ne sont **pas plus sûrs pour la santé** : les huiles essentielles participant à la conservation peuvent aussi être **dermocaustiques** et **allergisantes**.
- Rappeler les **règles de bon usage** des PC.
- Les **parabens les plus à risques** pour la santé (ceux à chaînes alkyl longues) ont **déjà été interdits** pour un usage cosmétique.
- Le seul risque sur la santé reconnu des parabens est le **risque d'allergie cutanée** (très rare) : **Réaliser un test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, *etc.*).
- Les applications de décryptage des compositions cosmétiques ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application CLAIRE et CleanBeauty sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, *etc.*

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMQUES COSMETIQUES: LES ISOTHIAZOLINONES



Un **conservateur** est une substance qui est exclusivement ou principalement destinée à empêcher le développement de micro-organismes dans le produit cosmétique (PC). La méthylisothiazolinone (MIT) et la méthylchloroisothiazolinone (MCIT) ont été largement utilisées comme remplaçants des parabènes. Ce sont des conservateurs de choix : origine synthétique, bonne stabilité, solubilité dans l'eau, efficace à faible concentration. Il existe aussi un mélange MCIT/MIT au ratio 3:1.

Pourquoi sont-elles au cœur d'une polémique ?

Depuis les années 1980, de nombreuses **réactions allergiques** ont été recensées à la suite de l'application de produits cosmétiques contenant de la MIT et/ou MCIT. La MCIT fût d'abord incriminée, aboutissant dans les années 2000 à l'autorisation de l'utilisation de la MIT seule. Il a été rapporté à partir de 2004 des réactions allergiques à la MIT aux concentrations maximales prévues pour l'usage professionnel (peintures).

A partir de 2010, des réactions similaires ont été recensées pour l'usage cosmétique. Sur la période 2009-2012, plusieurs états membres européens (Allemagne, Royaume-Uni, Danemark, Suède, Norvège) ont rapporté une **augmentation de dermatites de contact allergiques** à la MIT allant de 0.5% à 6%. Il est irréfutable que les isothiazolinones ont un **fort pouvoir irritant et sensibilisant**. Leur grande utilisation professionnelle et cosmétique ont permis de nombreuses publications aboutissant à des **réévaluations de leur usage permettant de déterminer de manière précise les utilisations à risques et les doses associées**.

Comment conseiller les produits cosmétiques qui en contiennent ?

- Les **conservateurs** sont indispensables pour satisfaire les exigences de qualité et de sécurité d'emploi du secteur. Privilégier les **alternatives techniques** comme les flacons « air-less » en cas de réticences.
- L'une des dérives les plus **dangereuses** en cosmétique est la **cosmétique maison si elle n'est pas correctement encadrée**.
- Le « **bio** » et le « **naturel** » ne sont **pas plus sûrs pour la santé** : les huiles essentielles participant à la conservation peuvent être également **dermocaustiques et allergisantes**.
- Rappeler les **règles de bon usage** des PC.
- Les concentrations maximales des isothiazolinones ont été grandement abaissées (100ppm à 15ppm).
- Pour lutter contre le **risque d'allergie cutanée** : **Réaliser un test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, *etc.*).
- Les applications de décryptage des compositions cosmétiques ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application CLAIRE et CleanBeauty sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, *etc.*

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMIQUES COSMETIQUES: LE PHENOXYETHANOL



Un **conservateur** est une substance qui est exclusivement ou principalement destinée à empêcher le développement de micro-organismes dans le produit cosmétique (PC). Le **phénoxyéthanol** est un conservateur de choix : **large spectre d'activité, efficace aux concentrations autorisées seul ou en association** avec d'autres conservateurs pour diminuer les concentrations efficaces.

Pourquoi sont-elles au cœur d'une polémique ?

En 2012, l'ANSM avait émis un avis sur l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques non rincés à destination des enfants de moins de 3 ans. L'ANSM a veillé et enquêté de nombreuses années sur ce conservateur et a recommandé en 2012 **par précaution** que le **phénoxyéthanol ne soit pas utilisé** dans les produits pour **siège des bébés** et que sa **concentration maximale n'excède pas 0,4%** pour les produits cosmétiques à destination des **enfants de moins de 3 ans**. Le **SCCS considère** que les analyses fournies par l'ANSM contiennent **trop de biais de sélection** et maintient que le phénoxyéthanol à une **concentration maximale de 1%** pour un usage cosmétique a été **jugé sûr quel que soit l'âge du consommateur**. L'ANSM a par la suite pris la décision de police sanitaire d'imposer aux fabricants de mentionner sur l'étiquetage des PC « non rincés » (sauf déodorants, produits capillaires et de maquillage) contenant du phénoxyéthanol qu'ils ne peuvent pas être utilisés sur le siège des enfants de 3 ans ou moins.

Comment conseiller les PC qui en contiennent ?

- Les **conservateurs** sont **indispensables** pour satisfaire les exigences de qualité et de sécurité d'emploi du secteur. Privilégier les **alternatives techniques** comme les flacons « air-less » en cas de réticences.
- L'une des dérives les plus **dangereuses** en cosmétique est la **cosmétique maison si elle n'est pas correctement encadrée**.
- Le « **bio** » et le « **naturel** » ne sont **pas plus sûrs pour la santé** : les huiles essentielles participant à la conservation peuvent être également **dermocaustiques** et **allergisantes**.
- Rappeler les **règles de bon usage** des PC.
- Le **SCCS** reste le comité d'évaluation des risques de **référence en Europe**.
- Pour lutter contre le **risque d'allergie cutanée** (très rare) : **Réaliser un test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, *etc.*).
- Les applications de décryptage des compositions cosmétiques ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application CLAIRES et CleanBeauty sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, *etc.*

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMQUES COSMETIQUES: LES LIBERATEURS DE FORMALDEHYDE



Un conservateur est une substance qui est exclusivement ou principalement destinée à empêcher le développement de micro-organismes dans le produit cosmétique (PC). Le formaldéhyde a été utilisé en tant que biocide dans de nombreux secteurs d'activités. Les effets sur la santé du formaldéhyde ont rapidement été recensés, laissant place aux **libérateurs de formaldéhyde**. Il s'agit de l'**Imidazolidinylurée**, de la **Diazolidinylurée**, de la **Dimethyloldimethyl (DMDM) hydantoïne**, du **Bronopol** et du **Quaternium-15**.

Pourquoi sont-ils au cœur d'une polémique ?

Le formaldéhyde est un irritant cutané, oculaire et respiratoire avéré. Il est aussi classé **cancérigène 1B (CMR supposé)**. Par conséquent, son utilisation est interdite en cosmétique depuis 2019. Cependant, l'utilisation des **libérateurs de formaldéhyde** reste autorisée. Ils exposent en général le consommateur à des concentrations plus faibles de formaldéhyde que la substance pure mais les effets sur la santé n'en restent pas moins observés. En effet, de nos jours, les libérateurs de formaldéhyde figurent parmi les **conservateurs utilisés les plus sensibilisants avec les isothiazolinones**. Le potentiel sensibilisant de ces substances peut s'expliquer par la libération de formaldéhyde et/ou par la libération de formaldéhyde associée au potentiel sensibilisant intrinsèque de la substance libératrice de formaldéhyde. On estime que 40% à 60% des réactions locales aux libérateurs de formaldéhyde sont dues au formaldéhyde libéré. Seul le **Quaternium-15** fût interdit pour un usage cosmétique en 2019 mais **dans l'ensemble, ils sont peu utilisés**.

Comment conseiller les produits cosmétiques qui en contiennent ?

- Les conservateurs sont indispensables pour satisfaire les exigences de qualité et de sécurité d'emploi du secteur. Privilégier les **alternatives techniques** comme les flacons « air-less » en cas de réticences.
- L'une des dérives les plus dangereuses en cosmétique est la **cosmétique maison** si elle n'est pas correctement encadrée.
- Le « bio » et le « naturel » ne sont pas plus sûrs pour la santé : les huiles essentielles participant à la conservation peuvent être également dermocaustiques et allergisantes.
- Rappeler les **règles de bon usage** des PC.
- Il existe des **règles d'étiquetage pour protéger le consommateur** : « Libère du formaldéhyde » si sa concentration excède 10ppm.
- Pour lutter contre le **risque d'allergie cutanée** : Réaliser un **test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, etc.).
- Les applications de décryptage des compositions cosmétiques ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application CLAIRE et CleanBeauty sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, etc.

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMIQUES COSMETIQUES: TRICLOSAN / TRICLOCARBAN



Un **conservateur** est une substance qui est exclusivement ou principalement destinée à empêcher le développement de micro-organismes dans le produit cosmétique (PC). Le **Triclosan** et **Triclocarban** sont des **biocides** utilisés depuis les années 1970 dans de nombreux secteurs. **En cosmétique**, ils sont tous deux utilisés en tant que **conservateurs à des concentrations plus faibles**. Ces deux composés sont de moins en moins utilisés de nos jours en raison d'une antibiorésistance démontrée pour ces derniers.

Pourquoi sont-ils au cœur d'une polémique ?

Début 2019, la Commission Européenne a demandé que **28 substances considérées comme potentiels perturbateurs endocriniens**, dont le **Triclocarban**, soient (ré)évaluées par le SCCS. Le **triclosan ne faisait pas partie de ces 28 substances mais, tout comme le Triclocarban, certaines études *in vitro* montrent une activité oestrogénique, androgénique et thyroïdienne.** Certaines études *in vivo* chez le rat ont abouti à un **abaissement des concentrations maximales de Triclosan pour un usage cosmétique (NOAEL de 12 à 8 mg/kg/j).** Néanmoins, toutes les **études *in vivo* chez l'homme à ce jour n'apportent pas de preuves concrètes et suffisantes pour attester d'un effet perturbateur endocrinien chez l'homme du Triclocarban et du Triclosan.** Concernant la tolérance cutanée, ces deux substances ne sont pas considérées comme irritantes. Cependant, de rares cas de sensibilisation et photosensibilisation ont été rapportés.

Comment conseiller les produits cosmétiques qui en contiennent ?

- Les **conservateurs** sont **indispensables** pour satisfaire les exigences de qualité et de sécurité d'emploi du secteur. Privilégier les **alternatives techniques** comme les flacons « air-less » en cas de réticences.
- L'une des dérives les plus **dangereuses** en cosmétique est la **cosmétique maison si elle n'est pas correctement encadrée.**
- Le « **bio** » et le « **naturel** » ne sont **pas plus sûrs pour la santé** : les huiles essentielles participant à la conservation peuvent être également **dermocaustiques et allergisantes.**
- Rappeler les **règles de bon usage** des PC.
- Les **études *in vivo* montrent souvent que les effets observés *in vitro* sont difficilement transposables chez l'animal et/ou chez l'homme.**
- Pour lutter contre le **risque d'allergie cutanée (rare)** : **Réaliser un test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, *etc.*).
- Les applications de décryptage des compositions cosmétiques ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application CLAIRE et CleanBeauty sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, *etc.*

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMIQUES COSMETIQUES: LES PARFUMS



Un **parfum** peut être défini comme une substance ou mélange de substances naturelles et/ou synthétiques **ayant pour but de donner une odeur à un produit ou de modifier l'odeur de celui-ci**. Parmi toutes les substances parfumantes autorisées en cosmétique, **26 ont été retenues en raison de leur potentiel allergisant**. La présence de ces substances parfumantes doit être **clairement indiquée sur l'étiquetage** d'un produit cosmétique (PC) si les concentrations excèdent **100 ppm pour les produits rincés et 10 ppm pour les produits non rincés**. Si le seuil n'est pas atteint, alors des **termes génériques** comme « **parfum** », « **fragrance** », « **arôme** » peuvent être utilisés.

Pourquoi sont-ils au cœur d'une polémique ?

Les parfums se positionnent en tant que la **principale cause d'allergies de contact** associées aux produits cosmétiques, étant responsables de **30 à 45% des cas d'allergies de contact** liées à ces produits. Le SCCS estimait en 2012 que ces réactions allergiques seraient **causées en grande majorité par une centaine de substances parfumantes** (26 allergènes avérés et 101 allergènes potentiels). **80 nouvelles substances parfumantes** seront soumises à une obligation d'étiquetage **d'ici 2026**.

Il est impératif de prendre en compte le **taux de sensibilisation** de la population quand on cherche à apprécier le pouvoir allergisant d'une substance. Certaines substances largement utilisées dans les PC n'engendrent qu'un faible nombre de patch tests positifs, alors que certaines très peu utilisées dans les produits cosmétiques engendrent un grand nombre de patchs tests positifs. Au vu des données épidémiologiques, les **substances les plus allergisantes ont été interdites en cosmétologie**.

Comment conseiller les produits cosmétiques qui en contiennent ?

- Les **déodorants** sont **fréquemment associés aux allergies et irritations** de contact liées aux parfums. La **zone d'application** est favorable aux **réactions allergiques/irritatives** en raison d'une **pénétration cutanée accentuée** (zones humides et occlusives, follicules pileux, rasage/épilation, faible évaporation)
- L'une des dérives les plus **dangereuses** en cosmétique est la **cosmétique maison** si elle n'est pas **correctement encadrée**.
- Le « **bio** » et le « **naturel** » ne sont **pas plus sûrs pour la santé** : les huiles essentielles sont parfumantes et peuvent être **dermocaustiques et allergisantes**.
- Rappeler les **règles de bon usage** des PC.
- Pour lutter contre le **risque d'allergie cutanée** : **Réaliser un test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, *etc.*).
- Les applications de **décryptage des compositions cosmétiques** ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application **CLAIRE** et **CleanBeauty** sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : **ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, etc.**

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMQUES COSMETIQUES: LA BENZOPHENONE-3



Les **filtres UV (FUV)** sont des substances qui sont destinées à **protéger la peau du rayonnements ultraviolets (RUV)**. Les **effets délétères à court terme** (érythème solaire, phototoxicité, photoallergie) et à **long terme** (photovieillissement, photosensibilisation, photocarcinogénèse, photoimmunosuppression) **du RUV** ne sont pas négligeables et constituent un **réel souci de santé publique**.

La **benzophénone-3 (BP3)** est un **filtre chimique (FC)**. Elle absorbe certaines longueurs d'onde (UVA/B) du spectre ultraviolet (SUV). Les FC sont souvent associés entre eux afin de couvrir le SUV au plus large.

Pourquoi est-elle au cœur d'une polémique ?

Les **FC** doivent être **absorbés par la peau** pour être efficaces. Ils peuvent être à l'origine de **réactions allergiques et/ou photoallergiques** voire d'**effets systémiques/endocrines** en fonction de leur stabilité après absorption du RUV. La **BP-3** est reconnue **photoallergisante** et constitue le deuxième filtre UV provoquant le plus de photoallergie. Les données actuellement disponibles démontrent bien un **passage systémique** de la BP-3 **mais ne permettent pas** de mettre en évidence un **effet perturbateur endocrinien**. Les résultats équivoques des différentes études *in silico*, *in vitro* et *in vivo* ne permettent pas d'émettre de conclusions sur les effets observés et la sécurité d'emploi de la BP-3 chez l'homme. Cependant, la benzophénone-3 ayant été classée **CMR 1B**, son **utilisation** dans les produits cosmétiques n'est **plus autorisée** depuis décembre 2023.

Comment conseiller les produits cosmétiques qui en contiennent ?

- La protection solaire est **indispensable** pour **lutter contre les effets délétères du RUV solaire**.
- La protection solaire est **indispensable** pour **limiter les effets délétères des agents photosensibilisants** (médicaments, etc.)
- **Attention aux substances apaisantes ou astringentes** pouvant masquer les effets du RUV solaire et **conduire à une exposition prolongée**
- Rappeler les modalités de la **protection solaire** et les règles de **bon usage des produits de protection solaire**
- Un PC contenant de la **BP3 ne devrait pas être commercialisé**. Le cas échéant, il conviendra au pharmacien d'effectuer une **déclaration de cosmétovigilance**.
- Pour lutter contre le **risque d'allergie cutanée** : **Réaliser un test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, etc.).
- Les applications de décryptage des compositions cosmétiques ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application CLAIRE et CleanBeauty sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, etc.

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMIQUES COSMETIQUES: LE 4-METHYLBENZYLIDENE CAMPHOR



Les **filtres UV (FUV)** sont des substances qui sont destinées à **protéger la peau du rayonnements ultraviolets (RUV)**. Les **effets délétères à court terme** (érythème solaire, phototoxicité, photoallergie) et à **long terme** (photovieillissement, photosensibilisation, photocarcinogénèse, photoimmunosuppression) du RUV ne sont pas négligeables et constituent un **réel souci de santé publique**.

Le **4-Methylbenzylidene Camphor (4-MBC)** est un **filtre chimique (FC)**. Il absorbe certaines longueurs d'onde (UVB/A) du spectre ultraviolet (SUV). Les FC sont souvent associés entre eux afin de couvrir le SUV au plus large.

Pourquoi est-il au cœur d'une polémique ?

Les FC doivent être **absorbés par la peau** pour être efficaces. Ils peuvent être à l'origine de **réactions allergiques et/ou photoallergiques** voire d'**effets systémiques/endocrines** en fonction de leur stabilité après absorption du RUV. Le SCCS convient avec l'ECHA que le 4-MBC engendrerait des **effets thyroïdiens et oestrogéniques chez l'homme**. Le SCCS ne peut conclure à la sécurité d'emploi du 4-MBC en raison des **données insuffisantes** à l'évaluation de la **génotoxicité** du 4-MBC. Quand bien même le SCCS est incapable d'estimer une concentration maximale alternative en l'état actuel des données disponibles, il **ne considère pas le 4-MBC comme sûr** pour le consommateur.

Comment conseiller les produits cosmétiques qui en contiennent ?

- La protection solaire est **indispensable** pour **lutter contre les effets délétères du RUV solaire**.
- La protection solaire est **indispensable** pour **limiter les effets délétères des agents photosensibilisants (médicaments, etc.)**
- **Attention aux substances apaisantes ou astringentes** pouvant masquer les effets du RUV solaire et **conduire à une exposition prolongée**
- Rappeler les modalités de la **protection solaire** et les règles de **bon usage des produits de protection solaire**
- Le **4-MBC est autorisé pour un usage cosmétique mais son utilisation n'est plus répandue** en Europe de nos jours.
- Pour lutter contre le **risque d'allergie cutanée** : **Réaliser un test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, *etc.*).
- Les applications de décryptage des compositions cosmétiques ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application CLAIRE et CleanBeauty sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, *etc.*

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMQUES COSMETIQUES: L'OCTOCRYLENE



Les **filtres UV (FUV)** sont des substances qui sont destinées à **protéger la peau du rayonnements ultraviolets (RUV)**. Les **effets délétères à court terme** (érythème solaire, phototoxicité, photoallergie) et à **long terme** (photovieillissement, photosensibilisation, photocarcinogénèse, photoimmunosuppression) **du RUV** ne sont pas négligeables et constituent un **réel souci de santé publique**.

L'**octocrylène** est un **filtre chimique (FC)**. Il absorbe certaines longueurs d'onde (UVB) du spectre ultraviolet (SUV). L'octocrylène est souvent associé à d'autres FC afin d'**améliorer la stabilité** et le **SPF final**.

Pourquoi est-il au cœur d'une polémique ?

Les **FC** doivent être **absorbés par la peau** pour être efficaces. Ils peuvent être à l'origine de **réactions allergiques et/ou photoallergiques** voire d'**effets systémiques/endocrines** en fonction de leur stabilité après absorption du RUV.

Au vu de son **utilisation très répandue**, l'octocrylène est considéré comme **faiblement allergisant**. Les **effets thyroïdiens** de l'octocrylène observés **chez le rat** ne peuvent **pas être extrapolés à l'homme** en raison du métabolisme thyroïdien différent entre les deux espèces.

Cependant, des **recherches approfondies** afin d'évaluer le **potentiel toxique** des différents **métabolites** de l'octocrylène sont attendues.

En effet, certaines études montrent une **élimination lente dans les urines** des métabolites (dont la benzophénone-3) laissant supposer une **bioaccumulation**. L'ANSES a demandé récemment une restriction d'utilisation de l'octocrylène en raison de sa **nocivité pour la vie marine**.

Comment conseiller les produits cosmétiques qui en contiennent ?

- La protection solaire est **indispensable** pour **lutter contre les effets délétères du RUV solaire**.
- La protection solaire est **indispensable** pour **limiter les effets délétères des agents photosensibilisants** (médicaments, etc).
- **Attention aux substances apaisantes ou astringentes** pouvant masquer les effets du RUV solaire et **conduire à une exposition prolongée**
- Rappeler les modalités de la **protection solaire** et les règles de **bon usage des produits de protection solaire**
- La **polémique** autour de l'octocrylène est surtout **environnementale**.
- Les **études *in vivo*** montrent souvent que les **effets observés *in vitro*** sont **difficilement transposables** chez l'animal et/ou chez l'homme.
- Pour lutter contre le **risque d'allergie cutanée (rare)** : **Réaliser un test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, etc.).
- Les applications de **décryptage des compositions cosmétiques** ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application CLAIRES et CleanBeauty sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, etc.

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMIQUES COSMETIQUES: L'HOMOSALATE



Les **filtres UV (FUV)** sont des substances qui sont destinées à **protéger la peau du rayonnements ultraviolets (RUV)**. Les **effets délétères à court terme** (érythème solaire, phototoxicité, photoallergie) et à **long terme** (photovieillessement, photosensibilisation, photocarcinogénèse, photoimmunosuppression) du RUV ne sont pas négligeables et constituent un **réel souci de santé publique**.

L'**homosalate** est un **filtre chimique (FC)**. Il absorbe certaines longueurs d'onde (UVB) du spectre ultraviolet (SUV). L'homosalate est souvent associé à d'autres FC afin d'**améliorer la stabilité** du produit de protection solaire.

Pourquoi est-il au cœur d'une polémique ?

Les FC doivent être **absorbés par la peau** pour être efficaces. Ils peuvent être à l'origine de **réactions allergiques et/ou photoallergiques** voire d'**effets systémiques/endocrines** en fonction de leur stabilité après absorption du RUV. Il existe à ce jour **peu de données sur l'homosalate**. Bien que le **passage systémique** soit **avéré** (sang, lait maternel), les différentes **études** soumises au SCCS ont été jugées comme **non pertinentes** et de **pauvre qualité**. Malgré le faible niveau de qualité, des fluctuations hormonales, des effets sur la thyroïde et sur le sperme ont été identifiés. L'ECHA a donc demandé à l'industriel d'apporter **plusieurs données scientifiques avant le 25 février 2024** afin de maintenir l'inscription de l'homosalate à la réglementation REACH. A ce jour, l'homosalate n'est **pas** considéré comme **irritant, allergisant** ou ayant un **potentiel CMR**.

Comment conseiller les produits cosmétiques qui en contiennent ?

- La protection solaire est **indispensable** pour **lutter contre les effets délétères du RUV solaire**.
- La protection solaire est **indispensable** pour **limiter les effets délétères des agents photosensibilisants (médicaments, etc)**.
- **Attention aux substances apaisantes ou astringentes** pouvant masquer les effets du RUV solaire et **conduire à une exposition prolongée**
- Rappeler les modalités de la **protection solaire** et les règles de **bon usage des produits de protection solaire**
- Les **études montrant** que l'homosalate ne possède **pas d'effet perturbateur endocrinien** sont de **meilleure pertinence** que celle le montrant.
- Les **études in vivo** montrent souvent que les **effets observés in vitro** sont **difficilement transposables** chez l'animal et/ou chez l'homme.
- Pour lutter contre le **risque d'allergie cutanée** : **Réaliser un test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, etc.).
- Les applications de **décryptage des compositions cosmétiques** ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application CLAIRES et CleanBeauty sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, etc.

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMIQUES COSMETIQUES: DIOXYDE DE TITANE (NANO)



Les **filtres UV (FUV)** sont des substances qui sont destinées à **protéger la peau du rayonnements ultraviolets (RUV)**. Les **effets délétères à court terme** (érythème solaire, phototoxicité, photoallergie) et à **long terme** (photovieillessement, photosensibilisation, photocarcinogénèse, photoimmunosuppression) du RUV ne sont pas négligeables et constituent un **réel souci de santé publique**.

Le **Dioxyde de titane (TiO₂)** est un **filtre physique (FP)**. Il réfléchit et disperse certaines longueurs d'onde (UVB/A) du spectre ultraviolet (SUV). Les FP sont **peu fluides et blanchissants**, c'est pourquoi on les retrouve souvent sous **forme nanoparticulaires afin de s'affranchir de cet inconvénient majeur**.

Pourquoi sont-elles au cœur d'une polémique ?

Les FP sont des substances d'origine minérale assez larges pour rester à la **surface de la peau**. Leurs **formes nanoparticulaires**, plus fines et plus utilisées, **inquiètent** quant à la pénétration cutanée et les effets sur la santé qui pourraient en découler.

Un potentiel **carcinogène pulmonaire** a pu être mis en évidence chez l'animal **après inhalation**. Les TiO₂ nano sont considérées **génétoxiques** car elles provoquent des dommages sur l'ADN par **photocatalyse**. Cependant, un **enrobage efficace** permet d'**endiguer** ce potentiel photocatalytique. Bien que les **doses utilisées** soient jugées **trop hautes** pour être extrapolable à un usage cosmétique, des **effets reprotoxiques** ont été rapportés.

Malgré cela, l'utilisation des TiO₂ nano est **autorisée** en raison du niveau de preuve suffisant des études sur la pénétration cutanée. Les TiO₂ nano **ne pénètrent pas plus loin que les couches inférieures de la couche cornée des peaux saines ou lésées**.

Comment conseiller les produits cosmétiques qui en contiennent ?

- La protection solaire est **indispensable** pour **lutter contre les effets délétères du RUV solaire**.
- La protection solaire est **indispensable** pour **limiter les effets délétères des agents photosensibilisants (médicaments, etc.)**.
- **Attention aux substances apaisantes ou astringentes** pouvant masquer les effets du RUV solaire et **conduire à une exposition prolongée**
- Rappeler les modalités de la **protection solaire** et les règles de **bon usage des produits de protection solaire**
- Les FP nano sont **préférables** chez les **jeunes enfants** et les personnes ayant des **antécédents allergiques aux filtres organiques**
- Pour lutter contre le **risque d'allergie cutanée (très rare)** : **Réaliser un test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, *etc.*).
- Les applications de décryptage des compositions cosmétiques ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application CLAIRE et CleanBeauty sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, *etc.*

FICHE D'AIDE AU CONSEIL OFFICINAL FACE AUX POLEMIQUES COSMETIQUES: OXYDE DE ZINC (NANO)



Les **filtres UV (FUV)** sont des substances qui sont destinées à **protéger la peau du rayonnements ultraviolets (RUV)**. Les **effets délétères à court terme** (érythème solaire, phototoxicité, photoallergie) et à **long terme** (photovieillessement, photosensibilisation, photocarcinogénèse, photoimmunosuppression) du RUV ne sont pas négligeables et constituent un **réel souci de santé publique**.

L'**oxyde de zinc (ZnO)** est un **filtre physique (FP)**. Il réfléchit et disperse certaines longueurs d'onde (UVB/A) du spectre ultraviolet (SUV). Les FP sont **peu fluides et blanchissants**, c'est pourquoi on les retrouve souvent sous **forme nanoparticulaires afin de s'affranchir de cet inconvénient majeur**.

Pourquoi sont-elles au cœur d'une polémique ?

Les **FP** sont des substances d'origine minérale assez larges pour rester à la **surface de la peau**. Leurs **formes nanoparticulaires**, plus fines et plus utilisées, **inquiètent** quant à la pénétration cutanée et les effets sur la santé qui pourraient en découler.

Malgré les **effets mutagènes et systémiques** observés *in vivo*, bien qu'inconstants, le SCCS considère sur la base du niveau de preuve apporté par les études sur la pénétration cutanée des ZnO nano et d'autres études (Dioxyde de titane, NANODERM project) que la **pénétration cutanée des ZnO nano est beaucoup trop faible pour induire ces effets après application cutanée**.

Il existe un **passage systémique de la forme solubilisée Zn²⁺** après application cutanée. Le SCCS conclut que la dose de l'ordre du **µg**, ne représentant qu'une infime partie par rapport au zinc total sanguin (12 mg) et aux apports journaliers recommandés (8mg -11mg), n'est **pas susceptible d'entraîner des effets systémiques**.

Comment conseiller les produits cosmétiques qui en contiennent ?

- La protection solaire est **indispensable pour lutter contre les effets délétères du RUV solaire**.
- La protection solaire est **indispensable pour limiter les effets délétères des agents photosensibilisants (médicaments, etc)**.
- **Attention aux substances apaisantes ou astringentes** pouvant masquer les effets du RUV solaire et **conduire à une exposition prolongée**
- Rappeler les modalités de la **protection solaire** et les règles de **bon usage des produits de protection solaire**
- Les **FP nano** sont **préférables** chez les **jeunes enfants** et les personnes ayant des **antécédents allergiques aux filtres organiques**
- Pour lutter contre le **risque d'allergie cutanée (très rare)** : **Réaliser un test cutané** en cas de peau sensible/réactive ou en cas de doute concernant la tolérance.

Pour aller plus loin...

- Suivre l'actualité du secteur cosmétique.
- Se former continuellement pour rester expert (diplômes universitaires, formations laboratoires, ouvrages, *etc.*).
- Les applications de décryptage des compositions cosmétiques ne sont pas nécessairement mauvaises. L'intégrer dans le conseil officinal peut s'avérer être un argument de taille face aux consommateurs. L'application CLAIRE et CleanBeauty sont souvent pertinentes et riches en sources fiables et précises.
- Savoir où chercher et que rechercher : ECHA, SCCS, ANSM, COSMED, *etc.*

Bibliographie

1. ANSM. Règlementation des produits cosmétiques. [En ligne]. 2014. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: http://biotec.ac-dijon.fr/IMG/pdf/faq_ansm.pdf
2. EUR-Lex - 02009R1223-20221006 - EUR-Lex [Internet]. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN-FR/TXT/?uri=CELEX%3A02009R1223-20221006>
3. Arrêté du 30 juin 2000 fixant la liste des catégories des produits cosmétiques - Légifrance [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000005629650>
4. de Boysson CR. Les dermo-cosmetiques: définition et cycle de vie de ces produits entre santé et beauté. :104.
5. Règlementation des produits cosmétiques - ANSM [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-des-produits-cosmetiques>
6. RÈGLEMENT (UE) 2019/ 831 DE LA COMMISSION - du 22 mai 2019 - modifiant les annexes II, III et V du règlement (CE) no 1223/ 2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. (1272).
7. EUR-Lex - 02006R1907-20221217 - EUR-Lex [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN-FR/TXT/?uri=CELEX%3A02006R1907-20221217>
8. EUR-Lex - 32022D0677 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32022D0677>
9. VOS QUESTIONS SUR LES COSMÉTIQUES | FEBEA [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.febea.fr/fr/vos-questions-cosmetiques>
10. Recommandations pour les produits cosmétiques - ANSM [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/recommandations-pour-les-produits-cosmetiques>
11. Allégations « sans » dans les produits cosmétiques : précisions des autorités de contrôle [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/allegations-sans-dans-les-produits-cosmetiques-precisions-des-autorites-de-controle>
12. Institute for Health and Consumer Protection (Joint Research Centre), Munn S, Goumenou M. Thresholds for endocrine disrupters and related uncertainties: report of the Endocrine Disrupters Expert Advisory Group [Internet]. LU: Publications Office of the European Union; 2013 [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2788/82126>
13. Institute for Health and Consumer Protection (Joint Research Centre), Goumenou M, Munn S. Key scientific issues relevant to the identification and characterisation of endocrine disrupting substances: report of the Endocrine Disrupters Expert Advisory Group [Internet]. LU: Publications Office of the European Union; 2013 [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2788/8659>
14. Review of non-monotonic dose-responses of substances for human risk assessment | EFSA [Internet]. 2016 [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1027>

15. Solecki R, Kortenkamp A, Bergman Å, Chahoud I, Degen GH, Dietrich D, et al. Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement. *Arch Toxicol*. 1 févr 2017;91(2):1001-6.
16. Substances identified as endocrine disruptors at EU level | Endocrine Disruptor List [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists/list-i-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-the-eu>
17. OECD. Guidance Document on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption [Internet]. OECD; 2014 [cité 17 août 2023]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption_9789264221413-en
18. Directorate-General for Environment (European Commission), Risk & Policy Analysts Limited (RPA), wca Environment. Setting priorities for further development and validation of test methods and testing approaches for evaluating endocrine disruptors: final report [Internet]. LU: Publications Office of the European Union; 2018 [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2779/21828>
19. Endocrine disruptors new in vitro test method validated by the JRC [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news-and-updates/endocrine-disruptors-new-vitro-test-method-validated-jrc-2020-07-09_en
20. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 31 oct 2022]. Travaux et implication de l'Anses sur les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/travaux-et-implication-de-lanses-sur-les-perturbateurs-endocriniens>
21. Cosmétiques bio et naturel [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/cosmetiques-bio-et-naturel>
22. Quelle différence entre cosmétique bio et naturel ? [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/difference-cosmetiques-bio-naturels/https%3A//www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/difference-cosmetiques-bio-naturels/>
23. Yuka [Internet]. [cité 8 juill 2022]. Yuka. Disponible sur: <https://help.yuka.io/l/fr>
24. Yuka [Internet]. 2019 [cité 7 sept 2022]. Contrat de Licence de l'Utilisateur Final. Disponible sur: <https://help.yuka.io/l/fr/article/2a12869y56-contrat-licence>
25. Substances indésirables dans les cosmétiques – Plus de 1000 produits é... [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-substances-indesirables-dans-les-cosmetiques-plus-de-1000-produits-epingles-n43736/>
26. Appli QuelProduit – Une application gratuite pour choisir ses produits... [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/application-mobile-quelproduit-n84731/>
27. Produits cosmétiques – Les fiches des molécules toxiques à éviter... [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/decryptage-produits-cosmetiques-les-fiches-des-molecules-toxiques-a-eviter-n2019/>
28. La documentation complète de l'application Inci Beauty [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://incibeauty.com/theme/2-l-application-inci-beauty>
29. Comment ça marche ? [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://incibeauty.com/theme/17-comment-ca-marche>
30. Laboratoire Officinea. CleanBeauty : A propos [application mobile]. Laboratoire officinea; 2017. ; [révisé le 14 avril 2021; consulté le 8 sept 2022].
31. Moutier L. Les substances à risque dans les produits cosmétiques. :143.

32. Delbruel N. Perception des risques liés aux cosmétiques. :135.
33. Cohen Y, Gleitz C. Les conservateurs dans les produits cosmétiques: cas des parabens et du phénoxyéthanol. Et que penser des produits cosmétiques « “biologiques” »?
34. LES CONSERVATEURS | FEBEA [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.febea.fr/fr/conservateurs>
35. Parabènes et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/parabenes/>
36. RÈGLEMENT (UE) No 358/2014 DE LA COMMISSION - du 9 avril 2014 - modifiant les annexes II et V du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques -.
37. 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.
38. HMP Global Learning Network [Internet]. 2022 [cité 18 mars 2023]. “Allergen of the Year” by the American Contact Dermatitis Society. Disponible sur: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/thederm/conference-coverage/allergen-year-american-contact-dermatitis-society>
39. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Extended Opinion on the Safety Evaluation of Parabens. [Internet]. LU: Publications Office; 2005 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-07/sccs2016_q_061.pdf
40. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on Parabens. [Internet]. LU: Publications Office; 2006 [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_074.pdf
41. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on Parabens. [Internet]. LU: Publications Office; 2008 [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_138.pdf
42. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on parabens. [Internet]. LU: Publications Office; 2010 [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/30176>
43. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on parabens: Updated request for a scientific opinion on propyl and butylparaben COLIPA n° P82. [Internet]. LU: Publications Office; 2013 [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/66369>
44. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Opinion on Propylparaben (PP). [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/607198>
45. SCCS - Request for a scientific Opinion on Butylparaben [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-request-scientific-opinion-butylparaben-2021-10-11_en
46. Doctissimo. Doctissimo. 2020 [cité 6 mars 2023]. Les parabens, diabolisés à tort ? Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/beaute/ingredients-cosmetiques/parabens>
47. Bouschon P. Eczéma allergique de contact à la Methylisothiazolinone: évaluation des rechutes après conseils d’éviction auprès de 139 patients. *Médecine Interne*.
48. THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS. opinion of the SCCNFP on methylisothiazolinone [Internet]. 2002 [cité 18 mars 2023].

- Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out_201.pdf
49. THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS. Opinion of the SCCNFP on P96, methylisothiazolinone [Internet]. 2004 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out270_en.pdf
 50. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on Methylisothiazolinone (P94) Submission II (Sensitisation only). [Internet]. LU: Publications Office; 2013 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/7297>
 51. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Opinion on Methylisothiazolinone (MI) (P94) Submission III (Sensitisation only). [Internet]. LU: Publications Office; 2015 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/713830>
 52. Règlement (UE) 2016/1198 de la Commission du 22 juillet 2016 modifiant l'annexe V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juill 22, 2016. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/1198/oj/fra>
 53. Règlement (UE) 2017/1224 de la Commission du 6 juillet 2017 modifiant l'annexe V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L juill 6, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/1224/oj/fra>
 54. Lundov MD, Johansen JD, Zachariae C, Moesby L. Low-level efficacy of cosmetic preservatives. *Int J Cosmet Sci.* avr 2011;33(2):190-6.
 55. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on Phenoxyethanol. [Internet]. LU: Publications Office; 2016 [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-08/sccs_o_195_0.pdf
 56. Actualité - Les produits cosmétiques non rincés contenant du phénoxyéthanol ne doivent pas être utilisés sur les fesses des enfants de 3 ans ou moins - ANSM [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/les-produits-cosmetiques-non-rinces-contenant-du-phenoxyethanol-ne-doivent-pas-etre-utilises-sur-les-fesses-des-enfants-de-3-ans-ou-moins>
 57. Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatologic Therapy*, Vol. 17, 2004, 251–263.
 58. 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 Dermo-Sifiliográficas.* 1 oct 2017;108(8):758-70.
 59. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 4 avr 2023]. Formaldéhyde, vers la recherche d'alternatives. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/formald%C3%A9hyde-vers-la-recherche-d%E2%80%99alternatives>
 60. AFSSAPS. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé relatif aux risques sanitaires d'exposition au formaldéhyde contenu dans certains produits cosmétiques de lissage capillaire [Internet]. LU: Publications Office; 2010 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur:

https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5b46c0d005276d0f8c2eb66a99312e79.pdf

61. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on the safety of the use of formaldehyde in nail hardeners. [Internet]. LU: Publications Office; 2014 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/51186>
62. de Groot AC, Flyvholm MA, Lensen G, Menné T, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers. Contact Dermatitis. août 2009;61(2):63-85.
63. de Groot A, White IR, Flyvholm MA, Lensen G, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers in cosmetics: relationship to formaldehyde contact allergy. Part 2. Patch test relationship to formaldehyde contact allergy, experimental provocation tests, amount of formaldehyde released, and assessment of risk to consumers allergic to formaldehyde. Contact Dermatitis. janv 2010;62(1):18-31.
64. Allergic Contact Dermatitis Caused by Cosmetic Products | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1578219014002455?token=479964E9AD4AB21D68CCAC0709F38B7F6F97DCE0CC4BD39D39FC8C452B73C8CBCC0014994508AAC8D11E89D7F933E3A2&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230404132352>
65. RÈGLEMENT (UE) 2022/1181 DE LA COMMISSION du 8 juillet 2022 modifiant le préambule de l'annexe V du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R1181>
66. Règlement (UE) 2019/831 de la Commission du 22 mai 2019 modifiant les annexes II, III et V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L mai 22, 2019. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/831/oj/fra>
67. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Scientific advice on the threshold for the warning 'contains formaldehyde' in Annex V, preamble point 2 for formaldehyde-releasing substances. [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/269855>
68. COSMED. Calendrier 2022 des obligations réglementaires [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cosmed.fr/download/?url=2022/04/calendrier-des-obligations-reglementaires-2022-fr-version-avril.pdf>
69. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Scientific advice on the safety of Triclocarban and Triclosan as substances with potential endocrine disrupting properties in cosmetic products. [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-08/sccs_o_265.pdf
70. Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Triclocarban [Internet]. LU: Publications Office; 2005 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_016.pdf
71. Wu Y, Beland FA, Fang JL. Effect of triclosan, triclocarban, 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether, and bisphenol A on the iodide uptake, thyroid peroxidase activity, and expression of genes involved in thyroid hormone synthesis. Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA. avr 2016;32:310-9.

72. Yueh MF, Li T, Evans RM, Hammock B, Tukey RH. Triclocarban mediates induction of xenobiotic metabolism through activation of the constitutive androstane receptor and the estrogen receptor alpha. *PLoS One*. 2012;7(6):e37705.
73. Costa NO, Borges LI, Cavalcanti LF, Montagnini BG, Anselmo Franci JA, Kiss ACI, et al. In utero and lactational exposure to triclocarban: reproductive effects on female rat offspring. *J Appl Toxicol JAT*. avr 2020;40(4):504-14.
74. Costa NO, Forcato S, Cavichioli AM, Pereira MRF, Gerardin DCC. In utero and lactational exposure to triclocarban: Age-associated changes in reproductive parameters of male rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 août 2020;401:115077.
75. Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Triclosan [Internet]. LU: Publications Office; 2009 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_166.pdf
76. Montagnini BG, Pernoncini KV, Borges LI, Costa NO, Moreira EG, Anselmo-Franci JA, et al. Investigation of the potential effects of triclosan as an endocrine disruptor in female rats: Uterotrophic assay and two-generation study. *Toxicology*. 1 déc 2018;410:152-65.
77. Montagnini BG, Forcato S, Pernoncini KV, Monteiro MC, Pereira MRF, Costa NO, et al. Developmental and Reproductive Outcomes in Male Rats Exposed to Triclosan: Two-Generation Study. *Front Endocrinol*. 2021;12:738980.
78. Pernoncini KV, Montagnini BG, de Góes MLM, Garcia PC, Gerardin DCC. Evaluation of reproductive toxicity in rats treated with triclosan. *Reprod Toxicol Elmsford N*. janv 2018;75:65-72.
79. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on triclosan: COLIPA n° P27. Addendum to the SCCP Opinion on Triclosan(SCCP/1192/08) from January 2009. [Internet]. LU: Publications Office; 2011 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/96027>
80. 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*. sept 2015;73(3):133-41.
81. Dorthe Nørgaard Andersen, Tina Slothuus. Survey and health and environmental assessment of preservatives in cosmetic products [Internet]. Denmark: The Danish Environmental Protection Agency; 2015 [cité 27 nov 2023]. Report No.: 138. Disponible sur: <https://www2.mst.dk/udgiv/publications/2015/05/978-87-93352-19-3.pdf>
82. Johnson W, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, et al. Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid and its Salts, and Benzyl Benzoate. *Int J Toxicol*. nov 2017;36(3_suppl):5S-30S.
83. SCCS - Final Opinion on Salicylic acid [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-salicylic-acid-2023-06-09_en
84. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Opinion on Butylated Hydroxytoluene (BHT). [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/53206>
85. Olsen P, Meyer O, Bille N, Würtzen G. Carcinogenicity study on butylated hydroxytoluene (BHT) in Wistar rats exposed in utero. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. janv 1986;24(1):1-12.
86. McFarlane M, Price SC, Cottrell S, Grasso P, Bremmer JN, Bomhard EM, et al. Hepatic and associated response of rats to pregnancy, lactation and simultaneous treatment with

- butylated hydroxytoluene. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* août 1997;35(8):753-67.
87. Règlement (UE) 2022/2195 de la Commission du 10 novembre 2022 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'utilisation des substances «Butylated Hydroxytoluene», «Acid Yellow 3», «Homosalate» et «HAA299» dans les produits cosmétiques et rectifiant ledit règlement en ce qui concerne l'utilisation de «Resorcinol» dans les produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L nov 10, 2022. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2195/oj/fra>
 88. RIFM [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Home | The Research Institute for Fragrance Materials. Disponible sur: <https://rifm.org/>
 89. IFRA [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Home. Disponible sur: <https://ifrafragrance.org/>
 90. THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND, NON-FOOD PRODUCTS INTENDED FOR CONSUMERS. DRAFT PRE-OPINION on Fragrance allergy in consumers [Internet]. LU: Publications Office; 1999 [cité 27 août 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out93_en.pdf
 91. Journal officiel n° L 262 du 27/09/1976 p. 0169 - 0200; édition spéciale grecque: chapitre 13 tome 4 p. 0145 ; édition spéciale espagnole: chapitre 15 tome 1 p. 0206 ; édition spéciale portugaise: chapitre 15 tome 1 p. 0206 ; édition spéciale finnoise: chapitre 13 tome 5 p. 0198 ; édition spéciale suédoise: chapitre 13 tome 5 p. 0198 ; [Internet]. OPOCE; [cité 27 août 2023]. EUR-Lex - 31976L0768 - FR. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A31976L0768>
 92. WITTNER L. Parfums : les exigences réglementaires [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/,articles,congres-48,parfums-les-exigences-reglementaires-4580>
 93. Ahmed Farah, Faisal Mirza. Les effets des fragrances sur la santé du public: Une revue de littérature [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: https://aseq-ehaq.ca/wp-content/uploads/2020/07/EffectsFrag_RevLit.pdf
 94. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on fragrance allergens in cosmetic products. [Internet]. LU: Publications Office; 2012 [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/77628>
 95. Heisterberg MV, 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.* mai 2011;64(5):258-64.
 96. Sarkic A, Stappen I. Essential Oils and Their Single Compounds in Cosmetics—A Critical Review. *Cosmetics.* mars 2018;5(1):11.
 97. Couic-Marinier F, Lobstein A. Composition chimique des huiles essentielles. *Actual Pharm.* 1 avr 2013;52(525):22-5.
 98. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC). [Internet]. LU: Publications Office; 2012 [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/27531>
 99. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 1410 DE LA COMMISSION - du 2 août 2017 - modifiant les annexes II et III du règlement (CE) no 1223/ 2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques.
 100. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on the safety of Butylphenyl methylpropional (p-BMHCA) in cosmetic products - Submission

- II. [Internet]. LU: Publications Office; 2017 [cité 27 août 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-08/sccs_o_213_0.pdf
101. Cosmed [Internet]. [cité 27 août 2023]. Newsletter 160 - Cosmed lial substance cosmétique. Disponible sur: <https://www.cosmed.fr/newsletter/newsletter-160/>
102. Règlement (UE) 2023/1545 de la Commission du 26 juillet 2023 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la mention de substances parfumantes allergisantes sur l'étiquette des produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juill 26, 2023. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2023/1545/oj/fra>
103. WITTNER L. Le Règlement européen « Nouveaux allergènes » est publié ! [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/,articles,actus-59,le-reglement-europeen-nouveaux-allergenes-est-publie-7528>
104. rg-assier-janvier-2020-comment-bien-tester-les-eczemas-de-contact-60b5a6483ecb4995d32714921be60e04.pdf [Internet]. [cité 31 août 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/upload/groupe/bloc/file/rg-assier-janvier-2020-comment-bien-tester-les-eczemas-de-contact-60b5a6483ecb4995d32714921be60e04.pdf>
105. 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*. mars 2018;178(3):776-80.
106. Schnuch A, Uter W, Dickel H, Szliska C, Schliemann S, Eben R, et al. Quantitative patch and repeated open application testing in hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde sensitive-patients. *Contact Dermatitis*. sept 2009;61(3):152-62.
107. Heisterberg MV, 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*. nov 2011;65(5):266-75.
108. AFSSAPS. PROTECTION SOLAIRE - Rapport de synthèse. AFSSAPS ; 2006. 40. Disponible sur: https://www.allergique.org/IMG/pdf/rapport_solaire.pdf
109. Manikrao Donglikar M, Laxman Deore S. Sunscreens: A review. *Pharmacogn J*. 1 juin 2016;8(3):171-9.
110. skotarczak. photoprotection : facts and controversies [Internet]. 2015 [cité 26 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.poison.org/-/media/files/pdf-for-article-downloads-and-refs/skotarczak-et-al-photoprotection-facts-and-controversies.pdf>
111. Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: An overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 1 avr 2011;64(4):748-58.
112. Rai R, Shanmuga SC, Srinivas C. Update on Photoprotection. *Indian J Dermatol*. 2012;57(5):335-42.
113. Jesus A, Sousa E, Cruz MT, Cidade H, Lobo JMS, Almeida IF. UV Filters: Challenges and Prospects. *Pharm Basel Switz*. 22 févr 2022;15(3):263.
114. Beani JC. Produits de protection solaire : efficacité et risques. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 avr 2012;139(4):261-72.
115. multipharma91.fr. Dossier sur la nocivité des filtres Solaires Chimiques [Internet]. 2019 [cité 26 mai 2023]. Disponible sur: <https://multipharma91.fr/wp-content/uploads/2019/03/Dossier-sur-la-nocivite%C3%A9-des-filtres-Solaires-Chimiques.pdf>
116. GROWTH - Call for data on ingredients with potential endocrine-disrupting properties used in cosmetic products [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/newsroom/growth/items/651201/en>

117. GROWTH - Call for data on ingredients with potential endocrine-disrupting properties used in cosmetic products [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/newsroom/growth/items/702447/en>
118. SCCS - Final Opinion on Benzophenone-3 [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-benzophenone-3-2021-04-15_en
119. Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect.* mars 2001;109(3):239-44.
120. Zhang T, Sun H, Qin X, Wu Q, Zhang Y, Ma J, et al. Benzophenone-type UV filters in urine and blood from children, adults, and pregnant women in China: partitioning between blood and urine as well as maternal and fetal cord blood. *Sci Total Environ.* 1 sept 2013;461-462:49-55.
121. Rodríguez-Gómez R, Zafra-Gómez A, Dorival-García N, Ballesteros O, Navalón A. Determination of benzophenone-UV filters in human milk samples using ultrasound-assisted extraction and clean-up with dispersive sorbents followed by UHPLC-MS/MS analysis. *Talanta.* mars 2015;134:657-64.
122. SCCP. OPINION ON Benzophenone-3 COLIPA n° S38 [Internet]. LU: Publications Office; 2008 [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_159.pdf
123. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on benzophenone-3. [Internet]. LU: Publications Office; 2006 [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_078.pdf
124. 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.* 15 janv 2015;282(2):119-28.
125. Kerdivel G, Le Guevel R, Habauzit D, Brion F, Ait-Aissa S, Pakdel F. Estrogenic Potency of Benzophenone UV Filters in Breast Cancer Cells: Proliferative and Transcriptional Activity Substantiated by Docking Analysis. *PLoS ONE.* 4 avr 2013;8(4):e60567.
126. Alamer M, Darbre PD. Effects of exposure to six chemical ultraviolet filters commonly used in personal care products on motility of MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells in vitro. *J Appl Toxicol.* 2018;38(2):148-59.
127. Nakamura N, Inselman AL, White GA, Chang CW, Trbojevich RA, Sephr E, et al. Effects of maternal and lactational exposure to 2-hydroxy-4-methoxybenzone on development and reproductive organs in male and female rat offspring. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* févr 2015;104(1):35-51.
128. Règlement (UE) 2022/1176 de la Commission du 7 juillet 2022 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'utilisation de certains filtres ultraviolets dans les produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juill 7, 2022. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/1176/oj/fra>
129. WITTNER L. Le 6e Règlement CMR européen notifié à l'OMC [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/,articles,commission-europeenne-45,le-6e-reglement-cmr-europeen-notifie-a-lomc-6986>
130. Scientific Committee on Consumer Safety. OPINION on 4-Methylbenzylidene camphor (4-MBC) [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-05/sccs_o_262.pdf

131. Registry of SVHC intentions until outcome - ECHA [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-svhc-intentions/-/dislist/details/0b0236e186167ee3>
132. Kerr AC. A survey of the availability of sunscreen filters in the UK. *Clin Exp Dermatol*. juill 2011;36(5):541-3.
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*. juill 2013;216(4):508-14.
134. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Opinion on octocrylene. [Internet]. LU: Publications Office; 2021 [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/955656>
135. Matta MK, Florian J, Zusterzeel R, Pilli NR, Patel V, Volpe DA, et al. Effect of Sunscreen Application on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 21 janv 2020;323(3):256-67.
136. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Opinion on homosalate. [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/471351>
137. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Scientific advice on the safety of homosalate (CAS No 118-56-9, EC No 204-260-8) as a UV-filter in cosmetic products. [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/999721>
138. ECHA. DECISION OF THE BOARD OF APPEAL OF THE EUROPEAN CHEMICALS AGENCY (Compliance check – Sections 8.6.2., 8.7.2. and 8.7.3. of Annex IX – Substance used exclusively as an ingredient in cosmetic products – Relationship between the REACH Regulation and the Cosmetics Regulation – Studies on vertebrate animals – Route of administration for an EOGRTS) [Internet]. 2020 [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: https://echa.europa.eu/documents/10162/23010712/a-009-2018_decision_en.pdf/237e31c9-2801-c160-7e5b-7ce81a3b7f17
139. Survey and health assessment of UV filters [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/okt/survey-and-health-assessment-of-uv-filters/>
140. Ganyecz Á, Mezei PD, Kállay M. Oxygen reduction reaction on TiO₂ rutile (1 1 0) surface in the presence of bridging hydroxyl groups. *Comput Theor Chem*. 15 nov 2019;1168:112607.
141. AFSSAPS. Recommandations relatives à l'utilisation des nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc en tant que filtres ultraviolets dans les produits cosmétiques. [Internet]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/07fee639ffe2915fd26d91d42a9487d8.pdf>
142. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Opinion on titanium dioxide (TiO₂) used in cosmetic products that lead to exposure by inhalation. [Internet]. LU: Publications Office; 2021 [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/559843>
143. Scientific Committee on Consumer Safety. OPINION ON additional coatings for Titanium Dioxide (nano form) as UV-filter in dermally applied cosmetic products [Internet]. LU: Publications Office; 2016 [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_202.p df

144. European Commission. Directorate-General for Health and Consumers. Opinion on Titanium Dioxide (nano form): COLIPA n° S75 [Internet]. LU: European Commission; 2013 [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/70108>
145. IARC. Carbon Black, Titanium Dioxide, and Talc [Internet]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Carbon-Black-Titanium-Dioxide-And-Talc-2010>
146. Xu J, Sagawa Y, Futakuchi M, Fukamachi K, Alexander DB, Furukawa F, et al. Lack of promoting effect of titanium dioxide particles on ultraviolet B-initiated skin carcinogenesis in rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* juin 2011;49(6):1298-302.
147. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on Zinc oxide (nano form): COLIPA n° S76. [Internet]. LU: Publications Office; 2012 [cité 3 juin 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/88660>
148. 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 Off J Soc Toxicol.* nov 2010;118(1):140-9.
149. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Scientific advice on the safety of nanomaterials in cosmetics. [Internet]. LU: Publications Office; 2021 [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/125512>
150. WITTNER L. L'Anses demande l'interdiction de l'Octocrylene dans les solaires [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/,articles,autorites-47,lanses-demande-linterdiction-de-loctocrylene-dans-les-solaires-7506>
151. Couteau C, Coiffard L. Les produits cosmétiques à l'officine : comprendre leur composition pour bien les conseiller. *Le moniteur des pharmacies.* Newsmed; 2017. (Pro-officina).
152. DNVB26. Le secteur de la cosmétique : tendances et digitalisation [Internet]. Pubosphere. 2021 [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubosphere.fr/le-secteur-de-la-cosmetique-tendances-et-digitalisation/>
153. Tournier M. Applications mobiles et cosmétiques: enquête auprès des consommateurs et des équipes officinales. :115.
154. Leclerc V. Expert, dis-moi si je suis belle?: l'influence de la valence des recommandations en ligne provenant d'un expert auprès des consommatrices lors de l'utilisation d'une application de cosmétiques ayant la réalité augmentée [Internet]. Université du Québec à Montréal; 2017 [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <http://oatd.org/oatd/record?record=oai%5C%3Awww.archipel.uqam.ca%5C%3A11112>
155. Applis cosmétiques : pourquoi ça ne suffit plus [Internet]. Slow Cosmetique. 2020 [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.slow-cosmetique.org/campagnes-militantes/applis-cosmetiques-pourquoi-ca-ne-suffit-plus/>
156. La Roche-Posay [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Nos engagements chez La Roche-Posay. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/article/nos-engagements-chez-la-roche-posay/a35582.aspx>
157. print PF digital finger. Eau Thermale Avène | Soins visage et corps dermatologiques [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.eau-thermale-avene.fr/>
158. COSMED - SVP. rapport-cosmed-svp-4e-trimestre-2020.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cosmed.fr/app/uploads/2021/01/rapport-cosmed-svp-4e-trimestre-2020.pdf>

159. COSMED - SVP. RAPPORT COSMED - SVP L'INTELLIGENCE ECONOMIQUE ET STRATÉGIQUE DES ENTREPRISES DE LA FILIERE COSMETIQUE 3e trimestre 2021 [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cosmed.fr/app/uploads/2021/10/rapport-cosmed-svp-et-indicateurs-cles-3-trimestre-2021.pdf>
160. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). 2009-879 juill 21, 2009.
161. Article R4235-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913662
162. Karine I. LE CONSEIL DU PHARMACIEN D'OFFICINE FACE À L'ÉMERGENCE DE LA COSMÉTIQUE MAISON. :191.
163. Article L1411-11-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886353/
164. Ledreney-Grosjean L. Le conseil dermocosmétique à l'officine. Le moniteur des pharmacies. 1Healthmedia - Health Initiative; 2018. (Pro-officinea).
165. Les applications cosmétiques sont-elles vraiment fiables ? [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/applications-cosmetiques/>
166. Varvaresou A, Papageorgiou S, Tsirivas E, Protopapa E, Kintziou H, Kefala V, et al. Self-preserving cosmetics. Int J Cosmet Sci. juin 2009;31(3):163-75.
167. La stérilisation UHT - cosmetolab [Internet]. 2022 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://cosmetolab.fr/la-sterilisation-uht/>, <https://cosmetolab.fr/la-sterilisation-uht/>
168. R&D dermo-cosmétique [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.pierre-fabre.com/fr-fr/innovation-partenariats/notre-recherche-et-developpement/rd-dermo-cosmetique>
169. Les vigilances à l'officine – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 26 déc 2022]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/les-vigilances-a-lofficine/>
170. Portail de signalement des événements sanitaires indésirables [Internet]. [cité 26 déc 2022]. Disponible sur: https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil
171. Nos missions - Organiser les vigilances - ANSM [Internet]. [cité 26 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances>
172. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 déc 2022]. Dermatite de contact - Troubles dermatologiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/dermatite/dermatite-de-contact>
173. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Présentation des réactions allergiques - Troubles immunitaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/r%C3%A9actions-allergiques-et-autres-troubles-d-hypersensibilit%C3%A9/pr%C3%A9sentation-des-r%C3%A9actions-allergiques>
174. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Photosensibilité - Troubles dermatologiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles->

dermatologiques/r%C3%A9actions-%C3%A0-la-lumi%C3%A8re-solaire/photosensibilit%C3%A9

175. Canada S. Utiliser les cosmétiques en toute sécurité [Internet]. 2011 [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/cosmetiques/produits-cosmetiques-et-securite.html>
176. Produits de protection solaire [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Protection-solaire>

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

RAYNAUD Valentin

Cosmétique à l'officine : le rôle du pharmacien face aux applications mobiles et polémiques du secteur.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, 131 p.

RESUME

Les préoccupations liées aux substances controversées dans les produits cosmétiques se sont peu à peu renforcées depuis les années 2000. D'un côté, certaines substances sont pointées du doigt par les médias et les applications mobiles de décryptage des compositions cosmétiques en raison des doutes qui planent autour de leur sécurité d'emploi. D'un autre côté, les instances européennes multiplient les évaluations des risques et adaptent la réglementation qui entoure les produits cosmétiques au rythme des découvertes scientifiques.

Les consommateurs sont de plus en plus nombreux à souhaiter une totale transparence concernant le secteur cosmétique. La difficulté à obtenir une information claire, fiable et précise se fait ressentir. Ce travail est une réflexion sur le rôle de conseil du pharmacien d'officine dans ce contexte. Grâce à sa disponibilité, sa proximité, ses connaissances et ses compétences, le pharmacien d'officine se place clairement comme un interlocuteur légitime pour le consommateur dans sa recherche de sécurité et de produits cosmétiques adaptés à son profil.

Ce travail a pour objectif de valoriser la fonction d'expert en toxicologie et d'éducateur de santé du pharmacien d'officine. Ce travail apporte également des éléments d'argumentation à apporter au conseil cosmétique à l'officine.

MOTS CLES

Cosmétique
Applications de décryptage
Santé
Conseil

JURY

Mme BOLZINGER Marie-Alexandrine, Professeur
Mme RESENDE DE AZEVEDO Jaqueline, Enseignant-chercheur
M. DA EIRA Jorge , Pharmacien d'officine