

Évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans

Zohra Mouslime

▶ **To cite this version:**

Zohra Mouslime. Évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01118521

HAL Id: dumas-01118521

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01118521

Submitted on 19 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015 N°2

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par MOUSLIME Zohra

Née le 30/09/1985 à Evry

Le 23/10/2014 à Bordeaux

EVALUATION DE LA SECURITE DES INGREDIENTS COSMETIQUES DESTINES AUX ENFANTS DE MOINS DE 3 ANS

Directeur de thèse

Mme PASSAGNE Isabelle, Maitre de conférences en Toxicologie

Jury

Mme L'AZOU Béatrice, Président du jury
Maitre de conférences en Biologie cellulaire

Mme LOUNICI Zineb, Radiologue

Remerciements

J’adresse mes remerciements aux personnes qui, de près ou de loin, m’ont aidée dans la réalisation de ma thèse d’exercice.

En premier lieu, je souhaite remercier Mme Passagne, maître de conférences en Toxicologie. En tant que directeur de thèse, elle m’a apportée son aide et a ainsi contribué à l’élaboration de ce travail. Je la remercie pour ses précieux conseils, sa disponibilité et le temps qu’elle m’a consacré.

Je tiens à remercier Mme L’AZOU de m’avoir fait l’honneur de présider mon jury de thèse.

Je remercie également Mme LOUNICI d’avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et ma reconnaissance à mes parents, pour leurs sacrifices, leur patience et leur soutien inconditionnel. Sans eux, je ne serais pas là où j’en suis aujourd’hui.

Je remercie mon frère, mes sœurs ainsi que mes amies pour leurs encouragements.

Enfin, je remercie mon mari pour sa patience et son soutien moral.

Table des matières

Remerciements 2
Liste des abréviations 5
Liste des figures 8
Liste des tableaux 9
Introduction 10
I. Physiologie de la peau 11
1) Structure de la peau chez l'adulte 11
a) L'épiderme 12
b) Le derme 17
c) La jonction dermo-épidermique 19
d) L'hypoderme 19
e) Annexes cutanées 20
f) Le film hydrolipidique 22
g) Le pH cutané 22
h) La flore cutanée 23
i) La vascularisation cutanée 24
2) Fonctions de la peau chez l'adulte 25
a) Fonction de barrière et perméabilité cutanée 25
b) Thermorégulation 26
c) Maintien de l'hydratation de la peau 27
d) Fonction métabolique 28
e) Fonction neuro-sensorielle 29
3) Particularités de la peau des enfants de moins de 3 ans 29
a) Caractéristiques anatomiques et fonctionnelles de la peau des enfants de moins de 3 ans 30
b) Facteurs de risque potentiels spécifiques des enfants de moins de 3 ans 38
c) Conditions spécifiques d'exposition cutanée des enfants de moins de 3 ans 40
II. Cadre réglementaire des produits cosmétiques 42
1) Réglementation des produits cosmétiques 42
a) Définition d'un produit cosmétique 42
b) Composition des produits cosmétiques 44
c) Etiquetage des produits cosmétiques 47
d) Fabrication des produits cosmétiques 49
e) Notification des produits cosmétiques 51

f) Dossier d'information sur le produit 51
g) Le rapport de sécurité du produit cosmétique 52
h) Mise sur le marché d'un produit cosmétique 53
i) Surveillance du marché 53
2) Structures institutionnelles encadrant la sécurité d'emploi des cosmétiques 55
a) Le Parlement Européen 55
b) Le Conseil de l'UE 55
c) La Commission Européenne 56
d) COMCOS : Comité permanent pour les produits cosmétiques 56
e) SCCS : Scientific Committee on Consumer Safety ou Comité scientifique sur la Sécurité des Consommateurs (CSSC) 57
f) Le Comité d'experts sur les produits cosmétiques (P-SC-COS) 58
g) ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 58
III. L'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient à usage cosmétique 60
1) La démarche d'évaluation du risque 60
2) Données utilisés pour l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient cosmétique 62
a) Les données de caractérisation d'un ingrédient cosmétique 63
b) Le profil toxicologique 66
c) Les calculs d'exposition systémique et de marge de sécurité 85
IV. Spécificités de l'évaluation de la sécurité des ingrédients des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans 92
1) Offre de produits cosmétiques pour bébés 92
2) Composition des produits cosmétiques destinés aux jeunes enfants 92
3) Cas des produits pour le siège 93
4) Cas des produits « à rincer » 94
5) Notion de facteur de sécurité supplémentaire pour enfants 94
6) Calcul de l'exposition systémique d'un ingrédient cosmétique dans un produit fini pour enfants de moins de 3 ans selon les recommandations du SCCS 95
Conclusion 99
Annexe I 100
Annexe II 103
Bibliographie 105

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

BCOP : Bovine Corneal Opacity and Permeability

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes pratiques de Laboratoire

CAS : Chemical Abstracts Service

C2DS : Comité pour le développement durable en santé

CD-P-SC : Comité de protection de la santé des consommateurs

CI : Color Index

CIR : Cosmetic Ingredient Review

CL50 : Concentration létale 50

CMR : cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction

COMCOS : Comité permanent pour les produits cosmétiques

CPNP : Cosmetic Product Notification Portal

CSP : Code de la Santé Publique

DEQM : Direction européenne de la qualité des médicaments et soins de santé

DG : Direction Générale

DG SANCO : Direction Générale de la Santé et des Consommateurs

DGE : Direction générale des entreprises

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

DIE : Direction de l'Inspection et des Etablissements

DL50 : Dose létale 50

DMSENO : Dose maximale sans effet néfaste observable

EFSA : European Food Safety Authority

EINECS: European inventory of existing chemical substances

ELINCS: European list of notified chemical substances

EPA : Environmental Protection Agency

ESB: Encéphalopathie spongiforme bovine

FEBEA : Fédération des Entreprises de la Beauté

FDS : Fiche de données de sécurité

GPMT : Guinea Pig Maximisation Test

GRAS : Generally Recognized As Safe

HERA : Human & Environmental Risk Assessment

HETCAM : Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane

HPRT : hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase

HPV : High Production Volume

IARC : International Agency for Research on Cancer

INCI: International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

IVIS : In Vitro Irritation Score

JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

LOAEL : Low Observed Adverse Effect Level

MLA : Mouse lymphoma assay

MoS: Margin of Safety

NMF : Natural Moisturizing Factor

NOAEL : No-observed Adverse Effect Level

NRU : Neutral Red Uptake

NTP : National Toxicology Program

OCDE : Organisation de Coopération et Développement économique

OGM : Organismes génétiquement modifiés

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAO : période après ouverture

PIE : perte insensible en eau

PIF : Photo-irritation factor

P-SC-COS : Comité d'experts sur les produits cosmétiques

QSAR : Quantitative Structure Activity Relationship

RHE : Reconstructed Human Epidermis

SCCP : Scientific Committee on Consumer Products

SCCS : Scientific Committee on Consumer Safety

SED : Dose d'exposition systémique

SGH : Système Général harmonisé

SI : Indice de stimulation

TEWL : transepidermal water loss

TFT: trifluorothymidine

TK : tyrosine kinase

UE : Union européenne

UV : ultra-violet

Liste des figures

Figure 1 : Coupe schématique de la peau

Figure 2 : Les différents types cellulaires de l'épiderme

Figure 3 : Les différentes couches de l'épiderme

Figure 4 : Schéma d'un mélanocyte

Figure 5 : Kératinisation de l'épiderme

Figure 6 : Les annexes cutanées

Figure 7 : Synthèse de la vitamine D

Figure 8 : Evolution de la sécrétion sébacée avec l'âge

Figure 9 : Perte insensible en eau en fonction de l'âge

Figure 10 : Date de durabilité minimale

Figure 11 : Durée d'utilisation après ouverture

Figure 12 : Test d'Ames

Figure 13 : Test du micronoyau

Figure 14 : Test de BCOP

Figure 15 : Test de HETCAM

Figure 16 : Exemple de courbe de viabilité cellulaire en fonction de la concentration de la substance d'essai avec ou sans irradiation

Figure 17 : Schéma de l'extrapolation de l'animal à l'homme

Liste des tableaux

Tableau 1 : Epaisseur de l'épiderme en fonction de l'âge

Tableau 2 : Densité des germes selon le site

Tableau 3 : Organisation de la vascularisation cutanée en fonction de l'âge

Tableau 4 : Coefficient d'absorption en fonction de la localisation anatomique

Tableau 5 : Variations du rapport surface/poids en fonction de l'âge

Tableau 6 : Classification en fonction des scores d'irritation (BCOP)

Tableau 7 : Classification en fonction des scores d'irritation (HETCAM)

Tableau 8 : Quantités quotidiennes standards adultes selon la catégorie du produit des guidelines du SCCS

Tableau 9 : Variations du facteur de sécurité supplémentaire en fonction de l'âge

Tableau 10 : Comparaison des SED et des MoS entre adulte et enfant de moins de 3 ans

Introduction

Les produits cosmétiques sont encadrés par une règlementation européenne très rigoureuse qui vise à garantir la sécurité du consommateur.

Cette réglementation impose une évaluation de la sécurité des produits finis et des ingrédients utilisés dans les produits cosmétiques comprenant notamment, des tests toxicologiques et une évaluation de l'exposition systémique. Celle-ci prend en compte le calcul d'une marge de sécurité, basée sur des quantités standardisées appliquées de produit fini et les seuils toxicologiques limites de ses ingrédients.

Les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans doivent faire l'objet d'une évaluation spécifique. En effet, cette population-cible est particulièrement sensible du fait d'un rapport surface/poids corporel plus important que celui de l'adulte et de conditions d'exposition spécifiques. Afin de tenir compte de ces différences, un facteur de sécurité supplémentaire est appliqué pour le calcul de la marge de sécurité.

Notre étude se décomposera de la façon suivante :

Dans une première partie, nous décrirons la physiologie de la peau adulte et les particularités de la peau des enfants de moins de 3 ans et des prématurés.

Ensuite, dans une seconde partie, nous présenterons le contexte réglementaire des produits cosmétiques.

Puis, dans une troisième partie, nous étudierons l'évaluation de la sécurité des ingrédients entrant dans la composition des produits cosmétiques pour adultes.

Enfin, dans une quatrième et dernière partie, nous nous intéresserons à l'évaluation spécifique de la sécurité des ingrédients dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans.

I. Physiologie de la peau (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)

C'est l'organe le plus étendu et le plus dense de notre organisme (il peut atteindre jusqu'à 2 m^2 de surface et peser jusqu'à 5 kg chez l'adulte). Son épaisseur est variable, allant de 0.5 mm au niveau des paupières jusqu'à 4 ou 5 mm en haut du dos.

La peau forme une enveloppe qui recouvre tout le corps. Elle joue un rôle essentiel de barrière protectrice contre les agressions extérieures.

Elle constitue une interface entre notre organisme et l'environnement. Cet organe est le siège de la sensibilité cutanée (le toucher) et des échanges thermiques et hydriques avec le milieu extérieur. Il est essentiel au maintien de l'homéostasie et à la protection contre des éléments extérieurs.

1) Structure de la peau chez l'adulte

La peau est constituée de 3 couches distinctes : l'épiderme, le derme et l'hypoderme, et des annexes cutanées (phanères, glandes sudoripares et sébacées) *(figure 1)*.

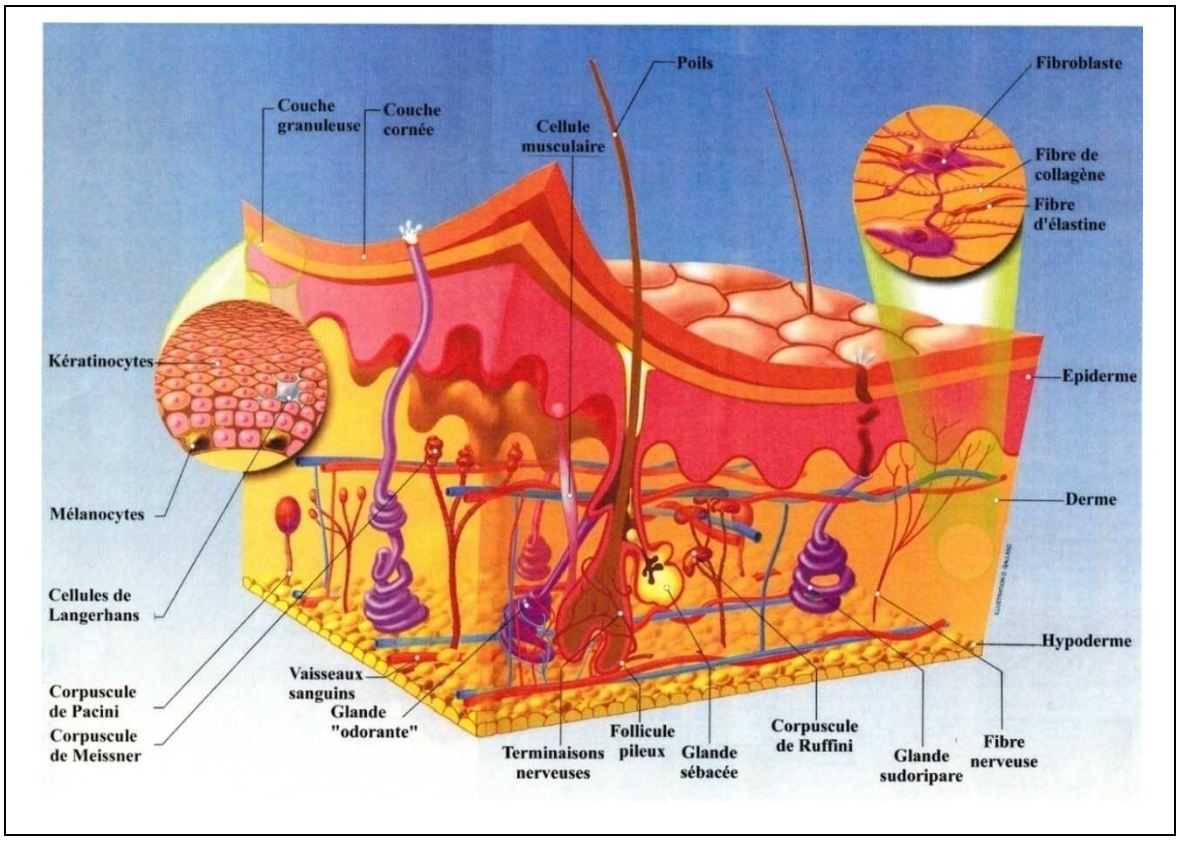


Figure1 : Coupe schématique de la peau

a) L'épiderme (9)

Il s'agit de la couche la plus externe de la peau. C'est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé. La fonction primaire de l'épiderme est de produire la couche cornée afin de permettre une protection cutanée. Il empêche la perte en eau et assure le maintien d'une hydratation normale.

Il est constitué de 4 types de cellules *(figure 2)* :

- les kératinocytes (90% de la population cellulaire épidermique) ;
- les mélanocytes (5 à 10%) ;
- les cellules de Langerhans (2 à 5%) ;
- les cellules de Merkel (1%).

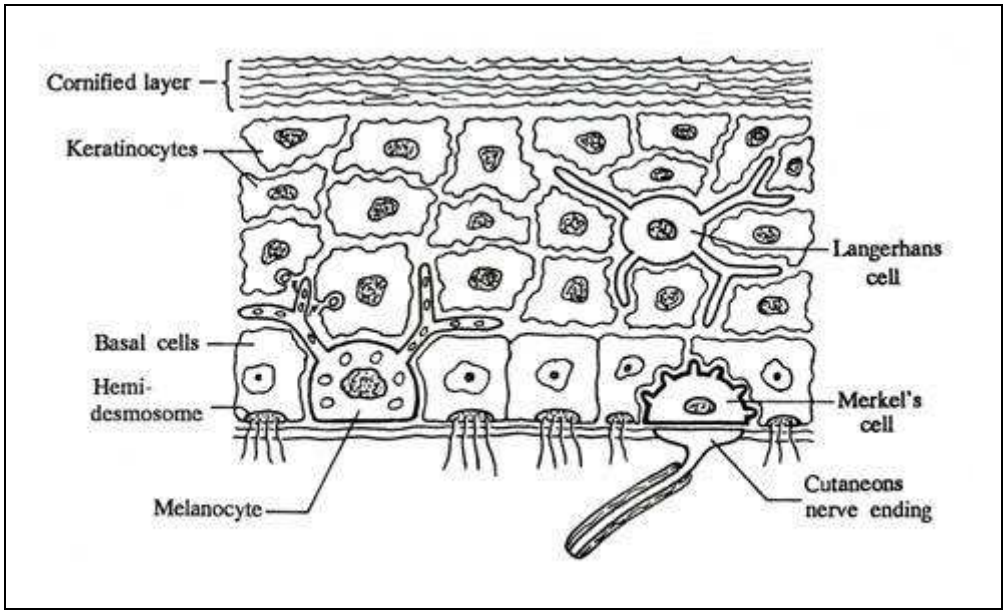


Figure 2 : Les différents types cellulaires de l'épiderme

L'épiderme est un tissu en constant renouvellement et en équilibre dynamique entre prolifération et différenciation des kératinocytes.

L'épiderme n'est pas vascularisé mais il renferme en revanche de nombreuses terminaisons nerveuses.

Il se compose de plusieurs assises cellulaires organisées en 4 couches distinctes, de l'intérieur vers l'extérieur *(figure 3)* :

- la couche basale ;
- la couche muqueuse de Malpighi ;
- la couche granuleuse ;
- la couche cornée.

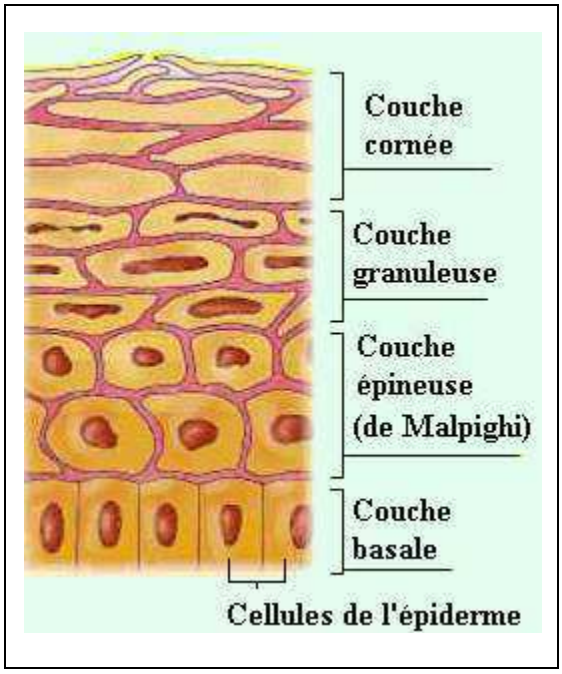


Figure 3 : Les différentes couches de l'épiderme

1. La couche basale ou germinative (10, 11, 12)

C'est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est composée d'une seule assise de kératinocytes liés les uns aux autres par des desmosomes et à la jonction dermo-épidermique par les hémidesmosomes. Seules les kératinocytes de la couche basale ont la capacité de se diviser et contribuent ainsi à la régénération de l'épiderme. Chaque cellule donne naissance à deux cellules-filles, dont l'une reste au niveau de la couche basale pour se diviser à nouveau, et l'autre s'engage dans le processus de différenciation et va progresser vers la surface.

Au niveau de cette strate, on trouve les mélanocytes et les cellules de Merkel.

- Les mélanocytes sont des cellules dendritiques particulières responsables de la pigmentation de la peau et de la protection contre les rayonnements UV *(figure 4)*.

  Elles sont en contact avec les kératinocytes auxquels elles vont transférer, via leurs dendrites, des organites spécifiques appelés mélanosomes. C'est dans les mélanosomes que s'effectue la synthèse de la mélanine et son transport.

  La mélanine est produite soit spontanément, soit suite à la stimulation par les rayons du soleil (bronzage). Plus il y aura de grains de mélanine dans les kératinocytes, plus la peau sera foncée. Il existe deux types de mélanines : l'eumélanine (brun noir) et la phéomélanine (jaune-rose).

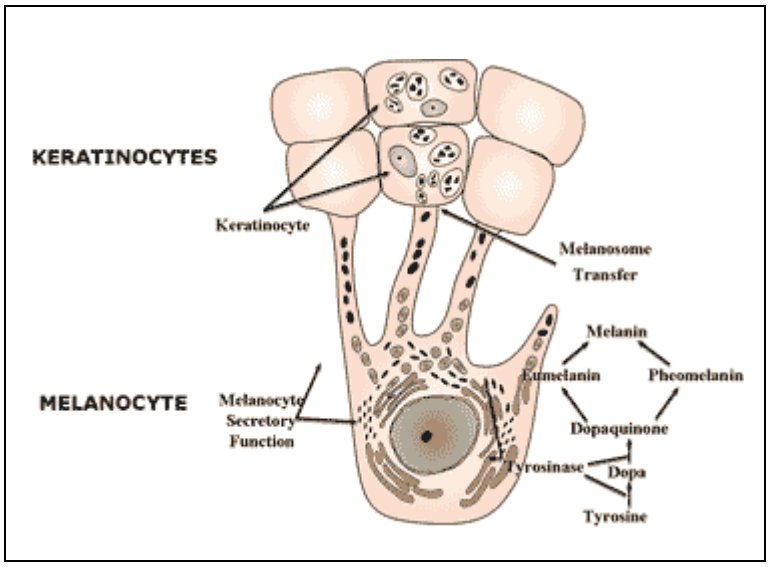


Figure 4 : Schéma d'un mélanocyte

- Les cellules de Merkel sont des cellules neuro-endocrines localisées entre les kératinocytes de la couche basale. Le pourcentage de cellules de Merkel varie au cours de la vie et selon la région du corps. Leur densité est plus importante au niveau des lèvres, au niveau de la paume des mains, de la plante des pieds, de la pulpe des doigts. Elles sont toujours en contact avec une terminaison nerveuse. Elles sont sensibles aux stimuli mécaniques (pression, vibrations) qu'elles vont transmettre à la terminaison nerveuse avec laquelle elles sont en rapport. Ce sont des mécanorécepteurs impliqués dans la fonction du toucher.

2. La couche muqueuse de Malpighi *(13)*

Egalement appelée couche épineuse, c'est la couche la plus épaisse de l'épiderme avec 5 à 15 assises cellulaires. Les kératinocytes vont y subir un certain nombre de modifications morphologiques et biochimiques. Ils vont commencer à s'aplatir et produire de la kératine, une protéine fibreuse dure et résistante qui confère sa fonction de barrière protectrice au revêtement cutané.

Cette couche renferme les cellules de Langerhans. Elles dérivent des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Elles jouent un rôle essentiel dans la défense immunitaire de l'organisme contre les agressions extérieures.

Comme les mélanocytes, ce sont des cellules dendritiques qui présentent des organites cytoplasmiques caractéristiques, les granules de Birbeck.

Au niveau de l'épiderme, les cellules de Langerhans vont capturer les antigènes pénétrant dans la peau puis migrer au niveau des ganglions lymphatiques pour les présenter aux lymphocytes T. Les cellules de Langerhans vont provoquer la stimulation des lymphocytes T et induire ainsi une réponse immune.

3. La couche granuleuse

Elle est constituée de 2 à 3 assises de cellules aplaties. Leur noyau va dégénérer. Leur cytoplasme renferme des grains de kératohyaline (ou profilaggrine) et des kératinosomes. La profilaggrine va se transformer en filaggrine au niveau de la couche cornée et permettre ainsi la formation de faisceaux épais de filaments de kératine. Les kératinosomes ou corps lamellaires d'Odland contiennent des membranes lamellaires à double couche lipidique. Leur contenu est déversé dans les espaces intercellulaires de la couche cornée et forme ainsi un ciment qui renforce la cohésion entre les cellules et imperméabilise la surface cutanée *(figure 5)*.

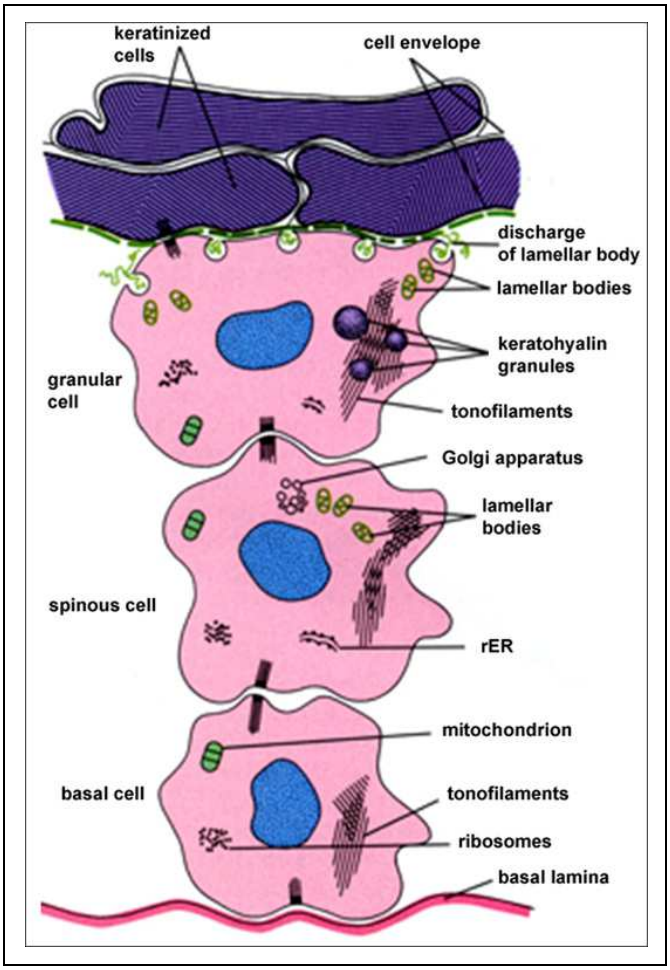


Figure 5 : Kératinisation de l'épiderme

4. *La couche cornée ou stratum corneum* (14, 15)

La couche cornée ou *stratum corneum* est la partie la plus superficielle de l'épiderme. Son épaisseur se situe entre 8 et 20 µm sauf au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds où elle est environ 10 fois plus épaisse.

La couche cornée est constituée par un empilement de cellules mortes et aplaties, les cornéocytes, reliées par des desmosomes appelés « cornéodesmosomes ». Les cornéocytes sont entourés par un ciment intercellulaire lipidique constitué d'un mélange de céramides, de cholestérol et d'acides gras libres. Ces lipides épidermiques intercornéocytaires sont issus de la transformation de précurseurs sous la forme de bicouche lipidique, libérés par exocytose des corps lamellaires d'Odland.

Le noyau et les organites cytoplasmiques ont totalement disparu. Le cytoplasme des cornéocytes est rempli de faisceaux denses composés de kératine et de filaggrine.

La couche cornée contient également des facteurs naturels d'hydratation ou NMF (Natural Moisturizing Factor), provenant de la dégradation de la filaggrine. Ce sont des substances hygroscopiques qui assurent la fixation de l'eau.

En surface, les cornéocytes se détachent de l'épiderme après la lyse des cornéodesmosomes par des protéines enzymatiques : c'est la desquamation. Ce phénomène physiologique normal d'élimination des couches superficielles de la couche cornée permet le renouvellement de l'épiderme. L'activité protéolytique des enzymes responsables de la desquamation des cornéocytes est régulée par l'acidité cutanée et par la teneur en eau de la couche cornée. Une réduction de l'hydratation de la couche cornée et une alcalinisation du pH cutané entrainent une augmentation du processus de desquamation.

La couche cornée joue un rôle physiologique considérable de protection contre les agressions extérieures. L'architecture du *stratum corneum* et les lipides épidermiques contribuent à la fonction de barrière cutanée contre :

- ✓ la perte d'eau trans-épidermique pour maintenir l'hydratation cutanée ;
- ✓ la pénétration d'agents externes chimiques (produits toxiques, allergènes) ou infectieux (microorganismes) ;
- ✓ les agents physiques : contraintes mécaniques, changement de température, rayonnements UV.

Toutefois, la couche cornée n'est pas totalement imperméable ; elle laisse s'évaporer l'eau sous forme de transpiration (régulation de la température corporelle) et pénétrer certaines substances chimiques telles que les molécules actives médicamenteuses.

b) Le derme (16, 17, 18)

Le derme est un tissu conjonctif sur lequel repose l'épiderme, séparé par une région acellulaire, la jonction dermo-épidermique. Il constitue un élément de soutien de la peau. Il a une épaisseur moyenne de 1 à 2 mm. Il est plus épais au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds (3 mm) et plus fin au niveau des paupières (0.5 mm).

Contrairement à l'épiderme, le derme est richement vascularisé, ce qui lui permet d'assurer son rôle de nutrition mais aussi de thermorégulation et de cicatrisation.

Le derme est constitué de nombreuses cellules, majoritairement des fibroblastes. Les fibroblastes sont des cellules spécialisées responsables de la synthèse de fibres de collagène

(type I majoritaire et type III) et de fibres élastiques. Le collagène confère à la peau un maintien et une résistance aux tensions et aux tractions, et l'élastine est responsable de la souplesse et de l'élasticité de la peau. Le renouvellement de l'élastine en condition physiologique est quasi-nulle et sa demi-vie est d'environ 70 ans.

Ces fibres sont noyées dans un gel ou substance dite fondamentale, riche en protéoglycanes. Ces protéoglycanes peuvent fixer d'importantes quantités d'eau au niveau du derme. En captant les molécules d'eau, le derme constitue le principal réservoir d'eau de notre organisme.

Le derme comprend 2 couches :

- Le derme papillaire ou superficiel, en contact avec la jonction dermo-épidermique, est un tissu conjonctif lâche. Il est constitué de fibres de collagène et de fibres élastiques orientées perpendiculairement à la jonction dermo-épidermique.
- Le derme réticulaire ou profond est un tissu conjonctif plus dense. Il contient des faisceaux de collagène épais et des fibres élastiques orientés parallèlement à la jonction dermo-épidermique.

Le derme contient des terminaisons nerveuses libres détectant les variations de température, la douleur et le toucher, ainsi que des récepteurs nerveux sensitifs, dont notamment :

- les corpuscules de Meissner, récepteurs du tact et sensibles aux pressions légères et superficielles et aux glissements des objets sur la peau ;
- les corpuscules de Pacini, sensibles aux pressions fortes et profondes et aux vibrations ;
- les corpuscules de Ruffini, répondant à l'étirement de la peau lors de mouvements et sensibles à la chaleur.

Les annexes épidermiques incluant les glandes sudorales eccrines et apocrines et les follicules pilo-sébacés sont situés au niveau du derme réticulaire ou profond. Le derme renferme également de nombreuses cellules du système immunitaire.

c) La jonction dermo-épidermique (19)

La jonction dermo-épidermique est la zone qui sépare le derme de l'épiderme. Elle apparaît sous la forme d'une structure ondulée où alternent des saillies de l'épiderme dans le derme dites « crêtes épidermiques » et des saillies du derme dans l'épiderme dites « papilles dermiques ».

La jonction dermo-épidermique joue un rôle de support mécanique pour l'adhésion des kératinocytes basaux de l'épiderme au niveau des hémidesmosomes et pour la fixation des fibres d'ancrage du derme. Ces fibres d'ancrage interagissent avec la membrane basale pour former un réseau piégeant les fibres de collagène du derme papillaire.

La jonction dermo-épidermique permet d'assurer la cohésion entre l'épiderme et le derme et confère ainsi à la peau une résistance aux forces de traction.

Elle remplit également une fonction de barrière sélective et contrôle ainsi les échanges entre l'épiderme et le derme. Les saillies augmentent la zone d'échange entre ces deux compartiments.

d) L'hypoderme

Situé sous le derme, l'hypoderme est la couche la plus profonde et la plus épaisse de la peau. C'est un tissu conjonctif lâche renfermant principalement des adipocytes, cellules servant à stocker les graisses.

Ce tissu graisseux plus ou moins abondant en fonction des individus et des parties du corps joue un rôle de protection mécanique et constitue une réserve énergétique pour l'organisme. Richement vascularisé, l'hypoderme possède également un rôle de régulation thermique lorsque l'organisme est soumis à des variations de température ; la graisse est notamment un isolant thermique. L'hypoderme est le lieu de sécrétion d'adipokines, une cytokine impliquée dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose.

e) Annexes cutanées

Les annexes cutanées sont d'une part les phanères (poils et ongles), et d'autre part les glandes sudoripares et les glandes sébacées *(figure 6)*.

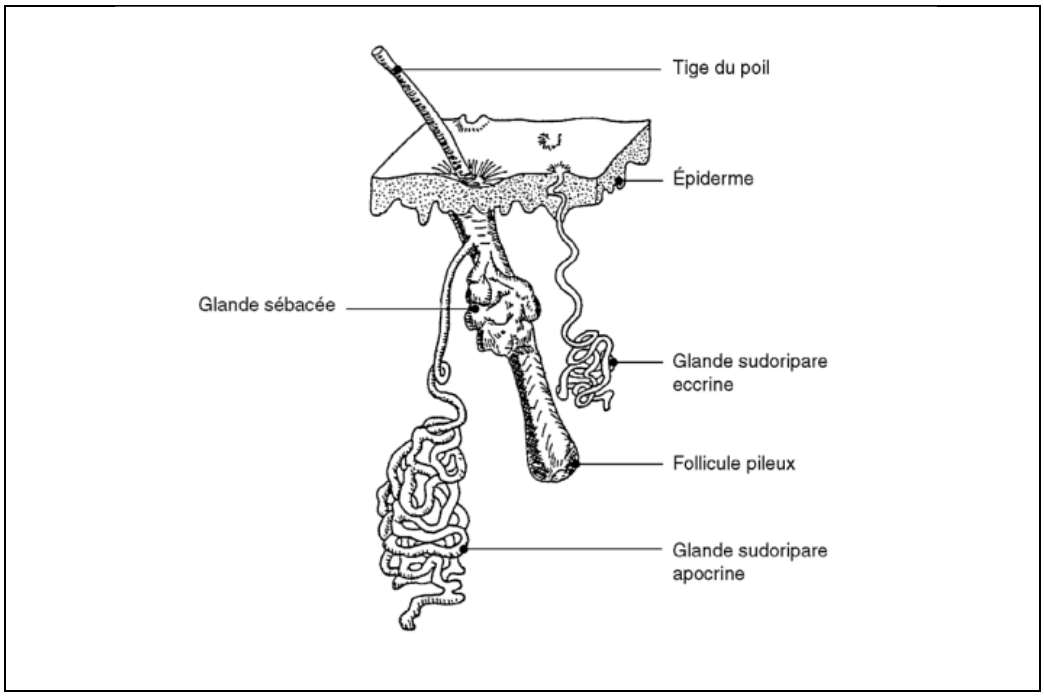


Figure 6 : Les annexes cutanées

5. Les phanères

Ce sont des productions protectrices apparentes de l'épiderme riches en kératine. Elles comprennent les poils et les ongles.

Les poils prennent naissance dans le derme au niveau des follicules pileux (invagination de l'épiderme dans le derme). Ils sont souvent associés à des glandes sébacées et forment donc des follicules pilo-sébacés. Des muscles arrecteurs sont rattachés aux follicules pilo-sébacés ; sous l'effet du froid ou des émotions, ils se contractent et provoquent le redressement des poils (horripilation des poils).

Les ongles sont des lames cornées rigides de forme rectangulaire et convexe, qui recouvrent la face dorsale des extrémités des doigts et des orteils. Ils ont un rôle de protection du lit unguéal et sont indispensables à la préhension fine.

6. Les glandes sudoripares

Elles sécrètent la sueur et possèdent également un rôle dans l'élimination de certains déchets métaboliques. Ces glandes sont de deux types : eccrines et apocrines.

❖ Les glandes sudoripares eccrines

Les glandes sudoripares eccrines sont plus nombreuses que les glandes apocrines. Elles sont situées sur l'ensemble du corps mais prédominent au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Situés dans le derme, leur canal excréteur débouche à la surface cutanée par un pore. Actives dès la naissance, les glandes eccrines sécrètent une sueur incolore et inodore, riche en eau, en chlorure de sodium (NaCl), en acide lactique, en urée et autres acides aminés.

La sueur eccrine participe à la régulation thermique. En effet, la sécrétion de sueur et son évaporation permet d'évacuer l'excès de chaleur produit par l'organisme lors d'un effort physique. En cas de forte chaleur, ce phénomène permet d'abaisser la température corporelle. La sudation peut aussi répondre à un stimulus d'ordre psychique tel que le stress. Elle est alors localisée au niveau de la paume de mains, de la plante des pieds et du front.

❖ Les glandes sudoripares apocrines

Les glandes sudoripares apocrines sont présentes au niveau des creux axillaires ainsi que dans les régions anale et génitale. Toujours rattachées à un follicule pileux, leur canal excréteur débouche au niveau des orifices pileux. Contrairement aux glandes eccrines, elles ne sont actives qu'au moment de la puberté. Elles synthétisent une sueur riche en lipoprotéines et en débris cellulaires. Elle est légèrement jaunâtre et peut devenir malodorante par décomposition sous l'action des microorganismes présents à la surface de la peau.

7. Les glandes sébacées

Situées dans le derme, les glandes sébacées sont des glandes holocrines, c'est-à-dire qu'elles sont entièrement éliminées avec leur produit de sécrétion : le sébum, contenu dans leur cytoplasme. Elles sont généralement annexées à un poil mais il existe des glandes indépendantes.

Le sébum sécrété s'écoule vers l'extérieur le long du canal pileux. Riche en lipides, il lubrifie le poil et joue un rôle bactéricide et antifongique. Il permet de maintenir l'hydratation de la peau et contribue à la rendre imperméable.

f) Le film hydrolipidique (15)

Le film hydrolipidique se situe à la surface du *stratum corneum*. C'est une émulsion hydrophile/lipophile.

- La fraction hydrosoluble provient principalement de la sécrétion sudorale et est constituée d'eau, de sels minéraux (NaCl, KCl, calcium, magnésium), de substances organiques azotées comme l'urée, d'acide lactique, d'acides aminés libres, etc.
- La fraction liposoluble a une origine double : elle est issue de la sécrétion des glandes sébacées d'une part, et de la libération des lipides épidermiques par les kératinocytes au cours du processus de kératinisation d'autre part. Elle se compose de cholestérol, de triglycérides, de squalènes, de cires, d'acides gras libres,...

Avec la couche cornée, le film hydrolipidique joue le rôle de barrière contre les agressions extérieures (humidité, froid, dessèchement). Il assure le maintien du pH acide de la peau.
Il préserve l'étanchéité et maintient l'hydratation de la peau en limitant l'évaporation de l'eau contenue au niveau des couches épidermiques.
Il intervient également dans l'aspect esthétique de la couche cornée. Il confère à la peau souplesse et douceur au toucher. Par ailleurs, un excès de substances grasses à la surface de la peau lui confère un aspect luisant et huileux déplaisant.
Etant de nature lipidique, ce film est facilement éliminé par l'action des détergents. Une utilisation trop fréquente de produits détergents altère le film hydrolipidique et provoque ainsi le dessèchement de la peau.

g) Le pH cutané

Le pH de la surface cutanée est compris entre 4,5 et 5,5 chez l'adulte. Cette acidité est une caractéristique importante de la peau. Elle constitue un moyen de défense de la peau vis-à-vis des micro-organismes.

Elle est due à plusieurs phénomènes :

- La dégradation de la filaggrine par des hydrolases épidermiques génère la formation de plusieurs acides responsables du pH cutané.
- L'excrétion sudorale : la sécrétion des glandes eccrines est composée d'acides dont l'acide lactique. Cette sueur régule le pH de la peau.
- Les acides gras libres contenus dans le sébum contribuent également à l'acidité cutanée.

Le maintien du pH physiologique de la peau est indispensable pour éviter la prolifération d'agents pathogènes tout en préservant le développement de la flore bactérienne résidente.
Les produits lavants détergents contenant des substances alcalines ont tendance à augmenter le pH cutané. Grâce à son pouvoir tampon, la peau arrive à limiter ses variations de pH et à maintenir son acidité. Mais l'usage accru de ces produits peut modifier considérablement le pH et donc altérer l'équilibre de la flore cutanée.

h) La flore cutanée

La peau est colonisée par des microorganismes, bactéries, levures, champignons. La qualité et la quantité de ces microorganismes peuvent varier selon différents facteurs (zone corporelle, humidité, température, pH,...).
Cette flore microbienne est constituée d'une flore dite résidente, permanente ou commensale, composée de germes saprophytes non pathogènes et d'une flore transitoire formée par des microorganismes potentiellement pathogènes et qui peuvent temporairement coloniser la peau.
La flore résidente est en équilibre avec la flore transitoire. La première limite le développement de la seconde. La flore cutanée saprophyte participe à la défense de la peau vis-à-vis d'invasions massives de germes pathogènes.
Des mesures d'hygiène sont indispensables pour éviter une prolifération accrue de ces germes pathogènes mais elles ne doivent pas être exagérées afin de préserver la flore résidente.

i) La vascularisation cutanée (20)

L'épiderme est dépourvu de vascularisation mais il renferme en revanche de nombreuses terminaisons nerveuses. Le derme est richement vascularisé, ce qui lui permet d'assurer son rôle d'oxygénation, de nutrition, de thermorégulation et de cicatrisation.

La vascularisation parcourt l'hypoderme, le derme et s'arrête en-dessous de la jonction dermo-épidermique. L'épiderme n'est donc pas irrigué directement mais reçoit ses nutriments par diffusion à partir du derme.

Les artères de la peau sont situées en profondeur dans l'hypoderme, où elles donnent naissance à des artérioles qui remontent pour former 2 réseaux sanguins interconnectés :

- le plexus sous-papillaire, localisé entre le derme papillaire et le derme réticulaire ;
- le plexus cutané, situé à la jonction dermo-hypodermique.

Le réseau veineux et les voies lymphatiques sont parallèles au réseau artériel.

Les branches du plexus cutané irriguent le tissu adipeux de l'hypoderme, les follicules pileux, les glandes sébacées et les glandes sudoripares.

Le plexus sous-papillaire donne naissance à des boucles simples de capillaires au niveau de chaque papille dermique.

Il existe des anastomoses artério-veineuses entre la circulation artérielle et veineuse jouant un rôle essentiel dans la thermorégulation de l'organisme.

La circulation sanguine cutanée participe au maintien de l'équilibre de la pression artérielle.

La vascularisation du derme intervient dans les phénomènes d'absorption transcutanée des molécules en provenance de l'épiderme.

2) Fonctions de la peau chez l'adulte

a) Fonction de barrière et perméabilité cutanée (15, 21)

La peau joue un rôle de barrière protectrice contre :

- les agressions mécaniques en résistant aux chocs physiques et aux traumatismes, et en amortissant les pressions ;
- les agressions chimiques en limitant l'absorption des substances étrangères ; malgré sa faible épaisseur, c'est la couche cornée qui assure principalement la fonction barrière de la peau ;
- la perte en eau trans-épidermique ;
- les agents pathogènes grâce notamment, aux cellules de Langerhans qui jouent un rôle d'information et de défense dans les processus d'immunité ;
- les rayonnements UV grâce à la mélanine qui joue un rôle photoprotecteur en filtrant les rayonnements UV et en neutralisant les radicaux libres générés par ces derniers.

La peau empêche la pénétration de substances exogènes mais elle n'est pas complètement imperméable ; elle laisse tout de même passer certaines molécules permettant ainsi d'administrer des médicaments par voie cutanée et d'appliquer des produits cosmétiques. L'absorption transcutanée ne devrait concerner que les molécules thérapeutiques, les ingrédients cosmétiques ne devant pas traverser la totalité des couches cutanées. Cependant, certaines substances utilisées en cosmétologie peuvent se retrouver dans la circulation générale.

Les lipides épidermiques (céramides, cholestérol, triglycérides, acides gras libres) et la structure de la couche cornée joue un rôle majeur dans la régulation de l'absorption cutanée.

Plusieurs autres facteurs peuvent influencer l'absorption cutanée des substances :

- l'intégrité du revêtement cutané : si la couche cornée est lésée (coupures, brûlures, dermatoses, irritations, frottements), la fonction barrière est altérée et la perméabilité de la couche cornée est augmentée.

- l'état d'hydratation du *stratum corneum* : l'élimination du film hydrolipidique par l'usage de produits détergents par exemple, peut conduire au dessèchement de la peau, ce qui fragilise la barrière cutanée et accroît l'absorption percutanée ; c'est également le cas lorsque la peau se trouve sous occlusion, l'hydratation et la température du *stratum corneum* sont augmentées et le passage transcutané est ainsi facilité.
- le débit sanguin : la vasodilatation va entrainer une augmentation du flux sanguin favorisant ainsi la résorption des molécules au niveau du derme (l'épiderme étant avasculaire).
- le site d'application : au niveau des zones corporelles dont l'épaisseur de la couche cornée est faible, l'absorption cutanée sera accrue (exemple : zone rétro-auriculaire).
- la nature physico-chimique de la substance :
    - la taille et la forme de la molécule : plus elle sera volumineuse, moins elle sera susceptible de passer la barrière cutanée.
    - la solubilité d'une substance : elle traversera d'autant mieux les membranes qu'elle sera lipophile.
    - l'état d'ionisation : la forme non ionisée diffusera plus facilement à travers la peau.
    - Le coefficient de partage véhicule/couche cornée : l'aptitude d'une molécule à traverser la couche cornée sera d'autant plus importante que son affinité pour la couche cornée sera supérieure à celle pour son véhicule.
    - la saturation de la substance dans le véhicule : la diffusion est d'autant plus forte que la concentration est voisine de la saturation.

b) Thermorégulation

La peau assure le maintien de la température corporelle. Elle est le siège des échanges thermiques entre l'organisme et l'environnement.

Ses échanges sont régulés par la vasomotricité : la vasoconstriction permet de lutter contre le froid en diminuant le flux sanguin pour réduire la déperdition de chaleur et la vasodilatation entraine, au contraire, une élévation du flux sanguin pour faciliter la déperdition de chaleur en cas de hausse de la température corporelle.

La production de sueur par les glandes sudorales participe aussi à la thermorégulation. En cas de fièvre, lors d'efforts physiques ou si climat est très chaud, la transpiration facilite l'abaissement de la température corporelle en permettant la dissipation de la chaleur par évaporation de la sueur.

Par ailleurs, la graisse stockée au niveau de l'hypoderme joue un rôle d'isolant thermique.

c) Maintien de l'hydratation de la peau (1, 15, 21)

L'eau se trouve principalement dans le derme. Elle est liée aux macromolécules protéiques dermiques (mucopolysaccharides, glycosaminoglycanes, acide hyaluronique).

L'eau va diffuser, de manière passive et continue, des couches profondes du derme vers la surface de la peau. Ce flux d'eau transépidermique s'effectue selon un gradient de concentration puisque le derme contient 80% d'eau alors que la couche cornée en contient seulement 13%.

Arrivée en surface, l'eau va s'évaporer. Ce phénomène est appelé la perte insensible en eau (PIE) ou transepidermal water loss (TEWL). Il dépend de facteurs externes incluant l'humidité, la température et la pression atmosphérique. Lorsque l'intégrité de la peau est altérée (c'est le cas dans certaines pathologies telle que la dermatite atopique), la perte insensible en eau est augmentée. La mesure de la PIE est d'ailleurs une méthode utilisée pour vérifier que la barrière cutanée est intacte.

Le *stratum corneum,* par sa fonction barrière, va empêcher cette perte en eau. Les consituants de la couche cornée, notamment les lipides intercellulaires, et les lipides du film hydrolipidique vont réguler le flux d'eau transépidermique. Une délipidation du *stratum corneum* entraîne un accroissement de la PIE.

L'hydratation de la couche cornée est un paramètre important qui influence considérablement la fonction de barrière cutanée. Si la peau est hydratée de façon excessive (milieu occlusif) ou si, au contraire, la peau est desséchée, la capacité de barrière cutanée sera altérée. La peau devient alors plus vulnérable aux agressions extérieures.

Afin de maintenir l'hydratation et de préserver la fonction barrière de la couche cornée, les cornéocytes possèdent la capacité de retenir l'eau. Ils renferment, dans leur cytoplasme, des facteurs naturels d'hydratation ou NMF, Natural Moisturizing Factor.

C'est un mélange de substances hygroscopiques qui permettent aux cornéocytes de fixer l'eau qui diffuse au travers les couches épidermiques. On retrouve les NMF dans la sueur, constituant de la fraction hydrosoluble du film hydrolipique.

Les NMF contiennent des acides aminés libres, de l'acide pyrrolidone carboxylique, de l'urée, des lactates, des sels minéraux et des sucres. Ces substances proviennent de la sueur, du sébum et de la dégradation de la filaggrine au cours du processus de kératinisation.

Les lipides de la couche cornée et du film hydrolipidique ainsi que les NMF assurent le maintien de l'hydratation de la peau et permettent de préserver sa souplesse et sa résistance mécanique.

d) Fonction métabolique

Sous l'action des UV-B, la peau synthétise la vitamine D responsable de l'absorption intestinale du calcium qui, par la suite, va se fixer sur les os. La principale source de vitamine D est issue de la photosynthèse au niveau cutané. Une petite quantité est issue de l'alimentation.

La synthèse de vitamine D_3 (ou cholécalciférol) se fait à partir d'un dérivé du cholestérol. Ce précurseur est présent au niveau de la membrane lipidique des kératinocytes. Il s'agit du 7-déhydrocholestérol *(figure 7)*.

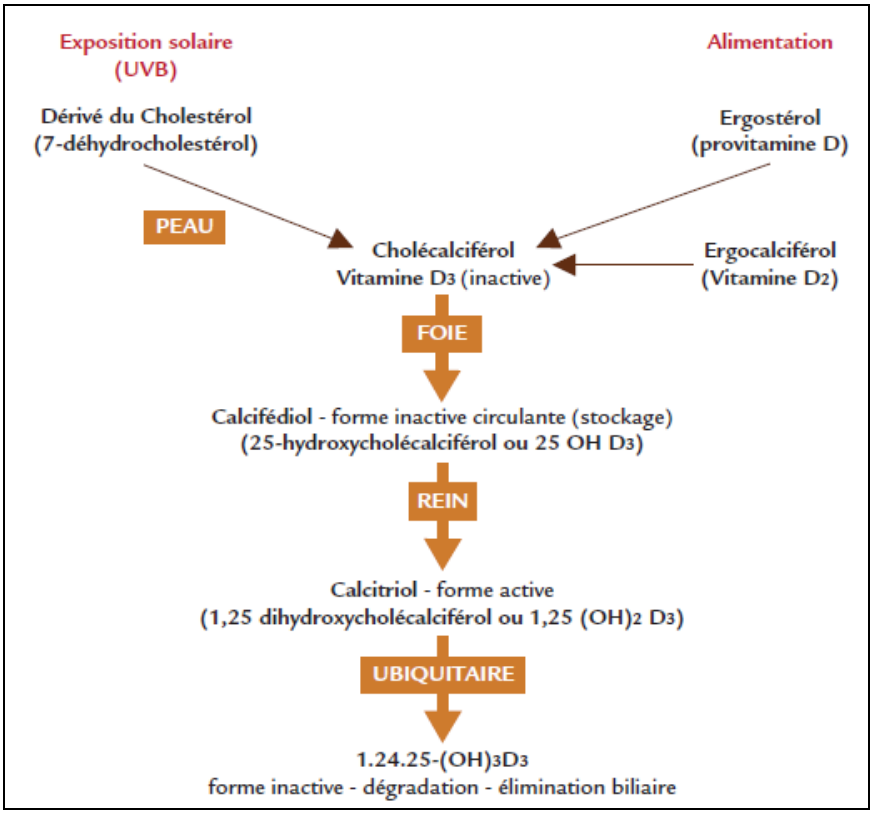


Figure 7 : Synthèse de la vitamine D

La vitamine D_3 est transformée en métabolite actif (le calcitriol ou 1,25-$(OH)_2$ D_3) après une double hydroxylation au niveau hépatique et rénal.

La peau est le siège de la métabolisation de certaines substances par des enzymes de biotransformation pouvant conduire à la formation de dérivés toxiques ou de molécules plus hydrosolubles facilitant ainsi leur élimination.

e) Fonction neuro-sensorielle

La peau joue un rôle dans le tact et la perception de différentes simulations sensorielles.

En effet, elle contient de nombreux récepteurs nerveux sensitifs dont :

- les mécanorécepteurs qui sont capables de percevoir les stimuli mécaniques et les variations de pression ;
- les thermorécepteurs permettant de détecter les variations de température ;
- les nocicepteurs sensibles à la douleur (pincement, piqûre, brûlure,…).

3) Particularités de la peau des enfants de moins de 3 ans (22, 23, 24, 25, 26, 27)

Au moment de la naissance, la peau du nouveau-né va subir un processus d'adaptation à l'environnement extra-utérin. En effet, le tissu cutané va brutalement passer du milieu utérin, protégé, stérile, homéotherme, à un environnement totalement nouveau au contact de l'air, des changements de température, des germes,…

On parle de nouveau-né de la naissance jusqu'au 28ème jour de sa vie. De 1 mois à 2 ans, il s'agit d'un nourrisson. Entre l'âge de 2 et 3 ans, il s'agit de la petite enfance et cet âge correspond à la période d'acquisition de la propreté.

La peau des enfants de moins de 3 ans présente une structure et des fonctions pratiquement similaires à celle de l'adulte. Néanmoins, elle possède des caractéristiques physiologiques spécifiques qui en font une cible particulièrement sensible.

a) Caractéristiques anatomiques et fonctionnelles de la peau des enfants de moins de 3 ans

1. L'épiderme

L'épiderme du nouveau-né à terme et du nourrisson diffère peu de celui de l'adulte. En effet, la structure architecturale et l'épaisseur de l'épiderme sont quasiment identiques (environ 50 µm). Il s'agit d'un épithélium stratifié kératinisé comme chez l'adulte.

La couche cornée est présente et son épaisseur est sensiblement identique à celle de l'adulte (entre 10 et 15 µm) *(tableau 1)*.

Tableau 1 : Epaisseur de l'épiderme en fonction de l'âge

Epaisseur	**Prématuré**	**A terme**	**Adulte**
totale (µm)	90	120	210
de l'épiderme (µm)	20 - 25	40 - 50	50
de la couche cornée (µm)	4 – 5 (5-6 assises)	9 – 10 (≥ 10-15 assises)	9 – 15 (≥ 10-15 assises)

En revanche, la peau totale (épiderme + derme + hypoderme) du nourrisson à terme est plus fine que celle de l'adulte (120 µm pour la peau du nouveau-né contre 210 µm pour la peau de l'adulte).

Chez le prématuré (né avant 37 semaines de gestation), l'épaisseur de l'épiderme est très nettement inférieure à celle de l'adulte (20-25 µm chez le prématuré contre 50 µm chez l'adulte). Le *stratum corneum* est plus mince (4-5 µm) et est constitué d'un nombre plus faible d'assises cellulaires. Cette immaturité structurale épidermique entraine une fragilité cutanée et une perméabilité cutanée plus importante chez l'enfant prématuré.

2. La jonction dermo-épidermique

Avant 34 semaines de grossesse, la structure de la jonction dermo-épidermique est plane. Par la suite, elle va prendre un aspect ondulé et des crêtes papillaires vont apparaître.
La fonction de résistance de la jonction dermo-épidermique est identique chez le nouveau-né à terme à celle de l'adulte.
En revanche, chez le prématuré, cette jonction dermo-épidermique est fragile. Les hémidesmosomes sont moins nombreux et les ondulations papillaires sont absentes, ce qui entraine une fragilité cutané du prématuré.

3. Le derme

Chez le nouveau-né à terme, le derme est moins épais et moins riche en collagène mature que celui de l'adulte. On y trouve en majorité du collagène de type III (fœtal) alors que le collagène de type I est le plus abondant dans le derme de la peau adulte. Le ratio collagène de type III/collagène de type I diminue avec l'âge.
Ce collagène fœtal confère à la peau du bébé une hyperélasticité physiologique.
De plus, les fibres élastiques présentent une disposition différente chez le nouveau-né à terme.
Chez le prématuré, on observe une immaturité structurelle au niveau du derme.

4. L'hypoderme

Chez le nouveau-né à terme, l'hypoderme assure une fonction de protection mécanique des muscles, des os et des organes profonds. Il joue également un rôle d'isolant thermique.
Chez le prématuré, en revanche, l'hypoderme est peu développé, ce qui a pour conséquence une fragilité et une sensibilité accrue aux phénomènes d'hypothermie.

5. Les annexes

❖ **<u>Les glandes sudoripares</u> :**

Les glandes sudoripares apocrines sont non fonctionnelles jusqu'à la puberté.
Les glandes sudoripares eccrines du nouveau-né et du nourrisson sont morphologiquement identiques à celles de l'adulte mais fonctionnellement immatures.

Leur nombre est défini à la naissance. Elles sont actives dès la naissance mais leur activité est irrégulière. Elles nécessitent un stimulus thermique beaucoup plus important que chez l'adulte pour déclencher la sécrétion sudorale. Ceci est à l'origine d'une sudation réduite et d'une mauvaise régulation thermique. Cette fonction se normalise à partir de la 1ère année de vie du nourrisson.

❖ Les glandes sébacées :

Durant la grossesse, les hormones androgènes maternelles traversent la barrière placentaire pour aller stimuler les glandes sébacées fœtales. La sécrétion sébacée débute entre la 13ème et la 15ème semaine de la vie embryonnaire. Les glandes sébacées du fœtus vont sécréter une grande quantité de sébum qui va protéger le fœtus du liquide amniotique. Cette production excessive de sébum explique qu'à la naissance, la peau du nouveau-né est recouverte d'un enduit blanchâtre et gras appelé *vernix caseosa*.

À la naissance, l'hyperséborrhée physiologique peut se maintenir environ 1 mois, puis elle disparaît progressivement pour atteindre son niveau minimal vers l'âge de 6 mois. A partir de ce moment-là, les glandes sébacées passent à l'état de repos; la sécrétion de sébum reste faible.

Au moment de la puberté, l'excrétion sébacée va augmenter sous l'influence des androgènes. Puis elle se stabilise à l'âge adulte jusqu'à environ 50 ans pour ensuite décliner au cours du vieillissement *(figure 8)*.

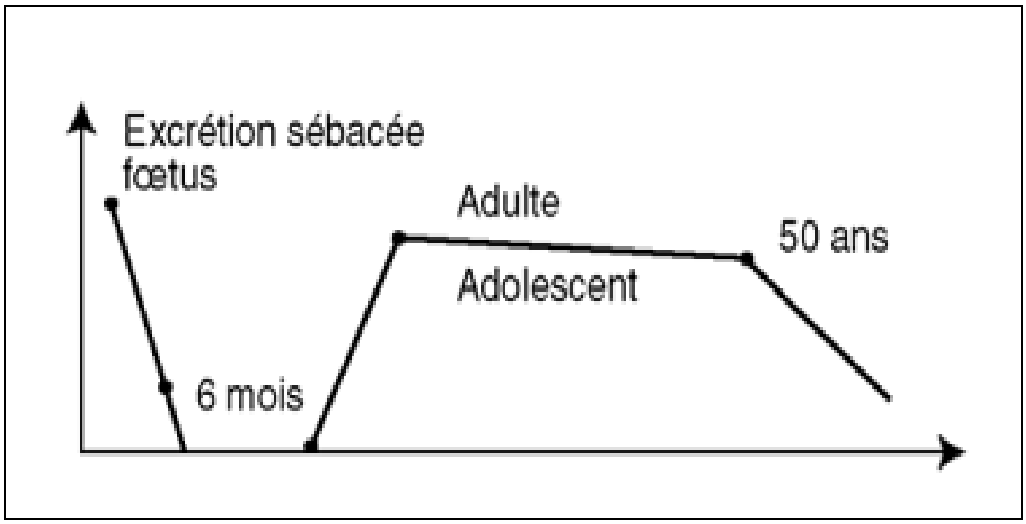


Figure 8 : Evolution de la sécrétion sébacée avec l'âge

6. Le vernix caseosa et le film hydro-lipidique

❖ Le *vernix caseosa* :

Le *vernix caseosa* est une substance cireuse blanchâtre et grasse qui protège la peau du fœtus du liquide amniotique qui l'entoure au cours de la gestation. Il se forme au cours du 3ème semestre de la grossesse. Il est absent chez les prématurés.

Cette couche protectrice est constitué principalement de lipides (stérols, cires, squalènes, cholestérol, triglycérides), de protéines et de cornéocytes fœtaux. Son épaisseur est variable d'un enfant à l'autre.

Après la naissance, il est recommandé de ne pas laver le nouveau-né pour éviter d'éliminer le *vernix caseosa,* qui constitue une barrière protectrice. Il sera naturellement absorbé par la peau du bébé. Après la disparition du *vernix caseosa*, la peau du nouveau-né reste grasse pendant le 1er mois.

Le *vernix caseosa* joue un rôle hydratant et anti-infectieux. Il favorise la formation du film hydro-lipidique et la colonisation par la flore cutanée.

❖ Le film hydrolipidique :

Chez le nourrisson, les glandes sébacées vont se mettre au repos et la sécrétion de sébum sera donc réduite. Il en résulte un film hydrolipidique moins abondant que chez l'adulte, puisqu'il est constitué uniquement par les lipides d'origine épidermique. Il est alors insuffisant pour assurer son rôle de protection contre les agressions extérieures. La peau du bébé devient sèche et particulièrement sujette aux irritations. Ceci est aggravé par des lavages fréquents et/ou l'utilisation de produits trop détergents.

7. Le pH

Le pH du nourrisson est supérieur à celui de l'adulte : à la naissance, il est proche de la neutralité. Il devient progressivement acide au cours des premières semaines de la vie. Chez l'adulte, le pH s'établit entre 4,5 et 5,5.

L'absence de pH acide à la naissance accroît le risque d'infection par des germes pathogènes.

Le pouvoir tampon étant moins efficace, il en résulte une résistance plus faible de la peau du nouveau-né aux agressions chimiques alcalines.

8. La flore cutanée

Durant la grossesse, le fœtus baigne dans un milieu stérile, le liquide amniotique. A la naissance, le contact avec l'environnement extérieur va entrainer une colonisation physiologique de la peau du nouveau-né. La flore microbienne saprophyte va rapidement coloniser la peau du bébé en quelques jours, voire quelques heures.

Certains germes peuvent être transmis au nouveau-né lors du passage par les voies génitales maternelles au moment de l'accouchement.

La flore cutanée s'enrichit avec l'âge. La densité des micro-organismes varie en fonction de la zone corporelle colonisée *(tableau 2)*.

Tableau 2 : Densité des germes selon le site

	2-5 heures	**24 heures**	**48 heures**	**5 jours**
Creux axillaire	42	4120	10120	12240
Scalp	36	540	545	2736
Creux inguinal	51	2140	220100	440000

9. Vascularisation cutanée

Chez le nouveau-né à terme, on observe une immaturité vasculaire transitoire (4 semaines).

La vascularisation est désordonnée et va progressivement s'organiser en plexus et en boucles capillaires *(tableau 3)*.

Tableau 3 : Organisation de la vascularisation cutanée en fonction de l'âge

Système vasculaire	**Organisation structurelle**	**Organisation fonctionnelle**
A terme	Pas de boucles capillaires Désordre capillaire	Immaturité vasculaire du nouveau-né
Après 4 semaines	Organisation progressive	
Après 14 semaines	Plexus sous-papillaire	

10. Thermorégulation

Les nourrissons possèdent les mêmes mécanismes de thermorégulation que l'adulte mais ces derniers sont immatures, ce qui rend ces enfants très sensibles à toute modification de température (hypothermie ou hyperthermie).

Les bébés ont du mal à lutter contre la chaleur. En cas d'une hausse de la température corporelle, la vasodilatation cutanée existe chez le nouveau-né. En revanche, la sudation est réduite, diminuant ainsi la thermolyse par évaporation.

En effet, chez le nouveau-né à terme, la densité en glandes sudoripares est semblable voire supérieure à celle de l'adulte, mais l'activité sudorale est plus faible après stimulation thermique. Contrairement au prématuré, le nouveau-né à terme est capable de produire de la sueur dès sa naissance. Cependant, la température corporelle de déclenchement de la sudation est plus élevée et, à température identique, le flux de sueur est beaucoup moins important que chez l'adulte. La transpiration apparait donc de manière plus tardive. Il s'agit d'une immaturité fonctionnelle des glandes sudorales. La température corporelle déclenchant la sudation diminue d'autant plus que l'âge postnatal augmente.

Les nouveau-nés à terme et les prématurés sont sensibles aux phénomènes d'hypothermie. Bien que la vasoconstriction soit très efficace, elle ne suffit pas à diminuer les pertes caloriques. L'isolation thermique cutanée insuffisante due à la finesse de la peau et à une quantité de graisse sous-cutanée moins importante, ainsi qu'un rapport surface corporelle/poids élevé, rendent les nouveau-nés à terme, et a fortiori les prématurés, particulièrement vulnérables au refroidissement de leur température corporelle.

11. Pertes en eau trans-épidermiques (TEWL)

Le teneur en eau de la peau du nouveau-né est de 80%. Elle va diminuer progressivement avec l'âge. Bien que la teneur en eau du nourrisson soit plus importante que celle de l'adulte, sa perte en eau transépidermique est augmentée. En effet, les NMF sont en moindre quantité, ce qui va entrainer une diminution de l'eau contenue dans les cornéocytes et conduire à une déshydratation de la peau du nourrisson.

La perte d'eau par évaporation est plus importante chez le prématuré comparée à l'enfant né à terme. La perte d'eau cutanée est d'autant plus élevée que l'âge gestationnel est bas et que le rapport surface corporelle/poids est important.

La PIE est d'autant plus importante que l'humidité atmosphérique est faible et que la température de l'air ambiant est élevée. Afin de limiter cette perte d'eau trans-épidermique, les enfants prématurés sont placés dans des incubateurs dont l'humidité est élevée afin de réduire le gradient de teneur en eau entre la peau et l'air ambiant.

La PIE du nouveau-né à terme est proche de celle de l'adulte *(figure 9)*. Ceci reflète la maturité de la fonction de barrière cutanée de l'enfant né à terme.

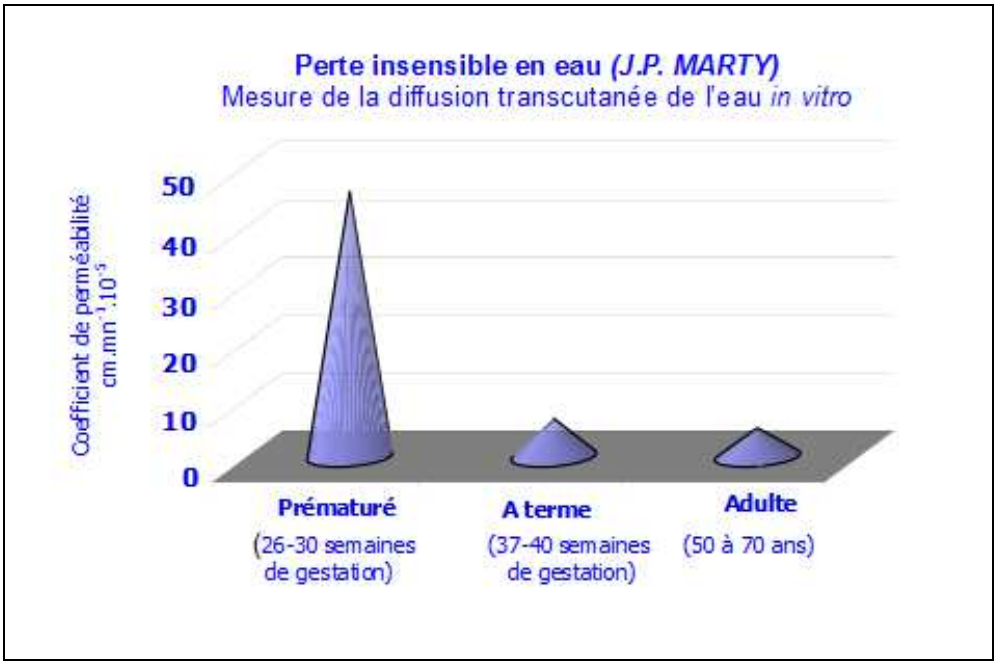


Figure 9 : Perte insensible en eau en fonction de l'âge

12. Desquamation

La carence en film hydro-lipidique et en facteurs naturels d'hydratation (NMF) de la peau du nourrisson est à l'origine d'une augmentation de la perte insensible en eau due à l'évaporation. La diminution de la teneur en eau de la peau va entrainer son dessèchement et sa desquamation : c'est ce qu'on appelle la xérose.

La desquamation va fragiliser la couche cornée et altérer sa fonction barrière. L'intégrité de la couche cornée étant indispensable au maintien de l'hydratation cutanée, ceci va accentuer les pertes d'eau trans-épidermiques et diminuer la teneur en eau du *stratum corneum*.

13. Fonction barrière et perméabilité cutanée

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, la peau du nourrisson et du jeune enfant n'est pas plus perméable que celle de l'adulte. La fonction de barrière protectrice est efficace dès la naissance chez le nouveau-né à terme. L'absorption cutanée est presque équivalente à celle de l'adulte.

Par contre, chez le prématuré, l'immaturité et la fragilité cutanée entraine une perméabilité accrue. L'augmentation considérable de la perméabilité cutanée est due à un épiderme plus mince, à une couche cornée immature à l'origine d'une fonction barrière moins efficace et à une jonction dermo-épidermique plus fragile.

Tous ces paramètres entrainent un degré d'absorption 100 à 1000 fois plus important chez le prématuré né avant 30 semaines de gestation que chez le nouveau-né à terme. L'épiderme et la fonction barrière de la couche cornée des prématurés deviennent comparables à ceux des enfants nés à terme assez rapidement, soit 2 semaines après la naissance.

La perméabilité cutanée est donc inversement proportionnelle à l'âge gestationnel. Plus l'âge gestationnel de l'enfant sera jeune, plus l'absorption cutanée sera importante.

L'absorption est régulée par l'épaisseur de la couche cornée. Celle-ci varie d'un site d'application cutanée à l'autre *(tableau 4)*. Le coefficient d'absorption est plus faible au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds où la couche cornée est la plus épaisse. Et inversement, au niveau du scrotum, l'absorption cutanée est plus importante car la couche cornée est plus fine.

Tableau 4 : Coefficient d'absorption en fonction de la localisation anatomique

Sites d'application	**Coefficients d'absorption**
Plante de pied	0,14
Paume	0,83
Avant-bras	1
Dos	1,7
Scalp	3,5
Front	6
Scrotum	42

b) Facteurs de risque potentiels spécifiques des enfants de moins de 3 ans (28)

1. *Rapport surface cutanée/poids corporel*

Le nouveau-né présente une disproportion entre une surface cutanée étendue et un poids corporel faible. De ce fait, la moindre application d'un topique sur la peau peut rapidement recouvrir 30% de la surface corporelle. Le rapport surface cutanée/poids corporel chez les enfants est plus élevé que celui de l'adulte *(tableau 5)*.

Voici la formule de calcul de la surface cutanée basée sur le poids corporel :

Surface corporelle (m^2) = [4 x Poids (kg) + 7] / [Poids (kg) + 90]

Tableau 5 : Variations du rapport surface/poids en fonction de l'âge

Age	Poids en kg	Surface en m^2	Rapport surface/poids
Prématuré	1,2	0,13	0,108
Nouveau-né à terme	3,4	0,22	0,065
Nourrisson 3 mois	5,5	0,30	0,055
Nourrisson 6 mois	7,4	0,38	0,051
Nourrisson 1 an	9,5	0,45	0,047
Nourrisson 2 ans	12	0,54	0,045
Enfant 3 ans	14	0,61	0,044
Enfant 10 ans	30	1,06	0,035
Adulte	70	1,7	0,024

On constate que le rapport surface/poids est multiplié par 3 chez le nouveau-né à terme et par 5 chez le prématuré de moins de 32 semaines comparativement à l'adulte.

Ce rapport surface/poids plus important chez les nouveau-nés et les nourrissons va accentuer les pertes de chaleur et les pertes en eau trans-épidermique.

De plus, si on applique une quantité identique d'un topique sur une surface cutanée équivalente chez un adulte et chez un enfant de moins de 3 ans, l'absorption percutanée sera semblable mais la concentration plasmatique sera plus élevée chez l'enfant, c'est-à-dire que la quantité absorbée sera identique mais dans un volume plus faible.

Ceci entraine une exposition systémique plus importante que celle observée chez l'adulte, et éventuellement un risque de toxicité accrue.

2. Immaturité fonctionnelle des systèmes métaboliques

Contrairement à l'absorption percutanée, des variations de distribution, de métabolisme et d'élimination sont observées entre l'enfant et l'adulte dans les premières semaines de la vie. Elles sont principalement dues à l'immaturité des fonctions hépatique et rénale.

Chez le nouveau-né, le taux de protéines plasmatiques et l'affinité de liaison à celles-ci sont plus faibles que chez l'adulte. De plus, le volume de distribution est plus important. Il en résulte une augmentation de la fraction libre de xénobiotiques pouvant conduire à des effets indésirables nocifs.

Les systèmes enzymatiques de métabolisation sont, pour la plupart, immatures à la naissance. Par exemple, certains isoformes de cytochromes P450 sont immatures chez le nouveau-né ; ils nécessitent une maturation post-natale. Par ailleurs, la glucuronoconjugaison est déficiente alors que la sulfoconjugaison est active.

La capacité de biotransformation est plus faible que celle de l'adulte, ce qui a pour conséquence une sensibilité accrue des nouveau-nés et des nourrissons aux effets toxiques de certaines substances. Jusqu'à l'âge de 6 mois, le nourrisson présente une activité enzymatique partielle. Elle ne sera totale qu'à l'âge de 12 mois. Cependant, la maturation de certains enzymes ne sera atteinte qu'à l'âge de 2 ans. Il existe une variabilité inter-individuelle importante.

Le rein du nouveau-né est immature. La filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire sont faibles. Elles deviennent comparables à l'adulte vers l'âge d'un an.

L'immaturité des systèmes de détoxification et de la fonction d'élimination entrainent un allongement de la demi-vie des substances étrangères et un risque de toxicité accru.

EN RESUME : Caractéristiques spécifiques des enfants de moins de 3 ans

- **épaisseur épidermique identique à l'adulte**
- **hyperélasticité du derme**
- **immaturité de la vascularisation cutanée dans les premières semaines**
- **film hydrolipidique insuffisant**
- **pH neutre au départ**
- **systèmes enzymatiques de métabolisation immatures**

c) Conditions spécifiques d'exposition cutanée des enfants de moins de 3 ans

Les enfants âgés de moins de 3 ans sont soumis à des conditions d'exposition cutanée spécifiques liées notamment, à l'utilisation de changes jusqu'à l'acquisition de la propreté entre l'âge de 2 et 3 ans, et à leur comportement.

1. La zone du siège

La zone du siège correspond à environ 10% de la surface corporelle, ce qui représente donc une surface d'application des produits cosmétiques non négligeable.

L'effet occlusif des couches et l'humidité des urines et des selles conduisent à un phénomène de macération qui entraine une hyperhydratation et la fragilisation de la couche cornée. Les frictions répétées des langes provoquent l'apparition de rougeurs, d'irritations et de lésions de la couche cornée au niveau de la zone du siège : c'est ce qu'on appelle l'érythème fessier. Celui-ci a pour conséquence une augmentation de la perméabilité du *stratum corneum* responsable d'un accroissement du passage transcutanée des xénobiotiques.

La macération va également causer une élévation du pH qui va activer les enzymes contenues dans les selles : uréases, lipases, protéases. L'uréase fécale va transformer l'urée urinaire en ammoniaque. L'ammoniaque va amplifier l'alcalinisation du milieu. L'augmentation du pH est responsable d'un déséquilibre de la flore microbienne saprophyte et de la prolifération de germes pathogènes. De plus, les enzymes fécales et l'ammoniaque sont irritants.

L'utilisation de produits détergents alcalins et agressifs peut aggraver l'érythème fessier.
Afin d'éviter l'apparition d'érythèmes fessiers, il est nécessaire de changer régulièrement les bébés afin d'éviter la macération. A chaque changement de couches, on applique des produits destinés au siège au niveau des plis cutanés et de la zone périnéale. Ces sites d'application sont caractérisés par la faible épaisseur de la couche cornée et une occlusion physiologique.
Les fréquentes ré-applications (jusqu'à environ 6 fois par jour), les quantités importantes utilisées de produits (application en couche épaisse) ainsi que l'altération de la fonction de barrière cutanée, vont entrainer une augmentation de l'absorption percutanée au niveau du siège des nourrissons.

2. Comportement des enfants de moins de 3 ans

Le jeune enfant cherche à explorer son environnement immédiat mais il n'est pas conscient du danger. Son comportement peut entrainer un risque accru d'exposition.
L'enfant de moins de 3 ans porte spontanément la main et même le pied à la bouche. Il présente un réflexe de succion des doigts et principalement du pouce. Ce geste naturel lui permet de prendre connaissance de son corps. Le contact main-bouche est très fréquent, jusqu'à plusieurs dizaines de fois par jour. Cette activité augmente le risque d'ingestion de substances potentiellement toxiques.

II. Cadre réglementaire des produits cosmétiques (24, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37)

1) Réglementation des produits cosmétiques

Les produits cosmétiques sont soumis à une réglementation stricte qui encadre toutes les étapes de sa vie, de sa conception à sa commercialisation. Elle assure la libre circulation des produits cosmétiques mis sur le marché de l'Union européenne (UE) et garantit un niveau de sécurité élevé au consommateur.

La réglementation cosmétique française en vigueur correspond à la transposition nationale de la directive cosmétique européenne 76/768/CEE du 27 juillet 1976. Elle est inscrite dans le Code Français de la Santé Publique.

La directive cosmétique a été amendée à 7 reprises afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques. Elle a fait dernièrement l'objet d'une refonte qui a abouti au nouveau règlement cosmétique européen N°1223/2009 du 20 novembre 2009. Il constitue un texte unique applicable de façon identique et sans délai de transposition afin d'éviter toute divergence entre les différents états membres de l'UE. Le 11 juillet 2013, le nouveau règlement est entré totalement en application et a définitivement remplacé la directive 76/768/CEE.

a) Définition d'un produit cosmétique (36)

Aux termes du règlement cosmétique européen N°1223/2009, on entend par produit cosmétique toute substance ou tout 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.

Cette définition distingue le produit cosmétique du médicament. En effet, le produit cosmétique se caractérise par une action locale au niveau de la peau.

Il ne devrait pas franchir la barrière cutanée. Pourtant, on sait actuellement que certaines substances sont capables de passer dans la circulation sanguine mais aucun effet systémique ne doit en résulter.

Le règlement (CE) N°1223/2009 dresse une liste non exhaustive des différentes catégories de produits répondant à la définition des cosmétiques :

- les crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau ;
- les masques de beauté ;
- les fonds de teint (liquides, pâtes, poudres) ;
- les poudres pour maquillage, les poudres à appliquer après le bain, les poudres pour l'hygiène corporelle ;
- les savons de toilette, les savons déodorants ;
- les parfums, eaux de toilette et eau de Cologne ;
- les préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels) ;
- les dépilatoires ;
- les déodorants et antiperspirants ;
- les colorants capillaires ;
- les produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux, les produits de mise en plis ;
- les produits de nettoyage pour les cheveux (lotions, poudres, shampoings) ;
- les produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles) ;
- les produits de coiffage (lotions, laques, brillantines) ;
- les produits pour le rasage (savons, mousses, lotions) ;
- les produits de maquillage et démaquillage ;
- les produits destinés à être appliqués sur les lèvres ;
- les produits d'hygiène dentaire et buccale ;
- les produits pour les soins et le maquillage des ongles ;
- les produits d'hygiène intime externe ;
- les produits solaires ;
- les produits de bronzage sans soleil ;
- les produits permettant de blanchir la peau ;
- les produits antirides.

Sont exclus de cette liste des produits cosmétiques, les produits destinés à être ingérés, inhalés, implantés dans le corps humain. Ainsi, les produits suivants ne sont pas considérés comme des produits cosmétiques :

- Les solutions de lavage oculaire, auriculaire, nasal sont des dispositifs médicaux.
- Les lubrifiants sont soit des médicaments, soit des dispositifs médicaux.
- Les compléments alimentaires à visée esthétique (embellissement de la peau, des ongles, des cheveux, appelés improprement "cosmétiques par voie orale") sont des produits alimentaires.
- Les produits de tatouages sont des produits de consommation courante.

b) Composition des produits cosmétiques (36)

La composition des produits cosmétiques est réglementée de façon stricte. Le règlement N°1223/2009 dresse notamment des listes positives et négatives de substances pouvant ou non entrer dans la composition des produits cosmétiques :

- une liste des substances interdites dans les produits cosmétiques (annexe II) ;
- une liste des substances soumises à restriction et conditions d'utilisation (annexe III) : ces substances ne peuvent être contenues que dans certains types de produits ou utilisées uniquement pour certaines parties du corps ; elles peuvent également présenter des concentrations maximales à ne pas dépasser dans les préparations prêtes à l'emploi ;
- une liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques (annexe IV) ;
- une liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques (annexe VI) ;
- une liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques (annexe VII).

Tout autre colorant, agent conservateur ou filtre UV ne se trouvant pas listé dans les annexes du nouveau règlement ne pourra pas entrer dans la composition des produits cosmétiques.

Par ailleurs, l'utilisation de certaines substances dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans est soit interdite, soit soumise à restriction et conditions d'utilisation comme, par exemple :

- l'acide borique qui ne doit pas être utilisé dans les produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans ;
- l'acide salicylique qui ne doit pas être utilisé dans les préparations destinées aux enfants âgés de moins de 3 ans, à l'exception des shampooings.

❖ Cas des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR)

Selon la règlementation européenne, les substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction ou CMR sont classées en 3 catégories : 1A, 1B et 2 en fonction du degré de connaissances et de certitudes que l'on a sur chaque substance.

L'emploi de telles substances dans les produits cosmétiques devrait être interdit, par principe, « en raison de leurs propriétés dangereuses ». « Toutefois, étant donné qu'une propriété dangereuse d'une substance n'entraîne pas nécessairement toujours un risque », la règlementation européenne amène à considérer l'utilisation de certaines substances CMR dans les produits cosmétiques, dans des cas exceptionnels et sous des conditions très strictes.

Par conséquent, des substances classées comme CMR de catégorie 2 considérées, au vu de l'exposition et de la concentration, comme sûres pour un emploi dans les produits cosmétiques par le Comité Scientifique sur la Sécurité des Consommateurs (SCCS, Scientific Committee on Consumer Safety) et réglementées par la Commission européenne dans les annexes du règlement (CE) N° 1223/2009, pourront être autorisées pour un usage cosmétique. Il en sera de même pour une substance classée CMR de catégorie 1A ou 1B dans le cas exceptionnel où ces substances sont conformes aux exigences alimentaires et où il n'existe aucune substance de substitution appropriée, à condition que l'utilisation de cette substance dans les produits cosmétiques ait été considérée comme sûre par le SCCS.

❖ **Cas des nanomatériaux** (38, 39)

Selon le règlement N°1223/2009, un nanomatériau est 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 nanomètres.

Le règlement cosmétique européen impose à la personne responsable de notifier les produits cosmétiques contenant des nanomatériaux à la Commission européenne 6 mois avant leur mise sur le marché, et ceci par le biais d'un système de notification électronique centralisée. Ceci permet de procéder à la vérification de l'innocuité du nanomatériau. En cas de doute, la Commission européenne devra demander l'avis du SCCS. Si le nanomatériau présente un risque pour la santé humaine, son usage dans le produit cosmétique sera interdit.

Si la formule d'un produit cosmétique contient un nanomatériau, sa présence doit être signalée dans la liste des ingrédients figurant sur l'emballage suivi de la mention « nano » entre parenthèses.

Le dioxyde de titane (TiO_2) et l'oxyde zinc (ZnO) sous forme nanoparticulaire sont les nanomatériaux les plus utilisés dans les produits cosmétiques.

Le dioxyde de titane figure à l'annexe VII correspondant à la liste des filtres UV admis dans les produits cosmétiques. Il est utilisé pour filtrer les rayons ultra-violets dans les produits de protection solaire avec une restriction d'utilisation à un maximum de 25%.

En revanche, l'oxyde de zinc n'est pas inclus à l'annexe VII, il ne peut donc pas être utilisé dans les produits cosmétiques en tant que filtre UV.

L'ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé) recommande de ne pas utiliser les produits cosmétiques, notamment les produits de protection solaire, contenant du dioxyde de titane sur une peau lésée à la suite d'érythèmes solaires (« coups de soleil »), sur le visage et dans des locaux fermés lorsque les nanoparticules sont contenus dans des sprays aérosols.

c) Etiquetage des produits cosmétiques

Les produits cosmétiques ne sont mis à disposition sur le marché que si le récipient et l'emballage des produits cosmétiques portent en caractères indélébiles, facilement lisibles et visibles les mentions suivantes :

- **Le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable**, où elle tient à disposition le dossier d'information sur le produit. Le pays d'origine est spécifié pour les produits cosmétiques importés, c'est-à-dire fabriqués hors de l'Union européenne.
- **Le contenu nominal au moment du conditionnement**, indiqué en poids ou en volume, sauf pour les emballages contenant moins de cinq grammes ou moins de cinq millilitres, les échantillons gratuits et les unidoses ;
- **La date de durabilité minimale** définie comme étant la date jusqu'à laquelle le produit cosmétique, conservé dans des conditions appropriées, continue à remplir sa fonction initiale et reste notamment conforme à l'article 3 du règlement cosmétique européen. La date de durabilité minimale est précédée du symbole figurant à l'annexe VII *(figure 10)* ou de la mention : "A utiliser de préférence avant fin", suivie soit de la date elle-même, soit de l'indication de l'endroit où elle figure sur l'emballage. La date de durabilité minimale est clairement mentionnée et se compose dans l'ordre, soit du mois et de l'année, soit du jour, du mois et de l'année. En cas de besoin, ces mentions sont complétées par l'indication des conditions qui doivent être remplies pour assurer la durabilité indiquée.



Figure 10 : Date de durabilité minimale

L'indication de la date de durabilité minimale n'est pas obligatoire pour les produits cosmétiques dont la durabilité minimale excède trente mois. Ces produits portent l'indication de la durée pendant laquelle le produit est sûr après son ouverture et peut être utilisé sans dommages pour le consommateur (PAO : Période Après Ouverture). Cette information est indiquée par le symbole figurant à l'annexe VII *(figure 11)*, suivi de la durée d'utilisation (exprimée en mois et/ou années).



Figure 11 : Durée d'utilisation après ouverture

- **Les précautions particulières d'emploi** et, au minimum, celles indiquées dans les annexes III à VI, ainsi que d'éventuelles indications concernant des précautions particulières à observer pour les produits cosmétiques à usage professionnel ;
- **Le numéro de lot de fabrication ou la référence** permettant l'identification du produit cosmétique ; en cas d'impossibilité pratique due aux dimensions réduites des produits cosmétiques, une telle mention ne doit figurer que sur l'emballage ;
- **La fonction du produit**, sauf si cela ressort de la présentation du produit ;
- **La liste des ingrédients.** Ces informations peuvent figurer uniquement sur l'emballage. La liste des ingrédients est établie dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale au moment de leur incorporation dans le produit cosmétique. Les ingrédients dont la concentration est inférieure à 1 % peuvent être mentionnés dans le désordre après ceux dont la concentration est supérieure à 1 %. Les compositions parfumantes et aromatiques et leurs matières premières sont mentionnées par le mot "parfum" ou "aroma". Tout ingrédient présent sous la forme d'un nanomatériau doit être clairement indiqué dans la liste des ingrédients. Le nom de l'ingrédient est suivi du mot « nano » entre crochets.

Les colorants autres que ceux destinés à colorer les cheveux ou le système pileux du visage, à l'exception des cils, peuvent être indiqués dans le désordre après les autres ingrédients cosmétiques. La nomenclature CI (Colour Index) est utilisée.

Les ingrédients sont mentionnés selon leur dénomination commune. La Commission européenne établit et met à jour un glossaire des dénominations communes des ingrédients pour l'étiquetage des produits cosmétiques mis sur le marché. A cette fin, elle prend en compte les nomenclatures reconnues au niveau international, notamment la nomenclature internationale des ingrédients des produits cosmétiques (INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients).

d) Fabrication des produits cosmétiques

La fabrication des produits cosmétiques est soumise à certain nombre d'obligations réglementaires.

1. Déclaration d'établissement

L'ouverture et l'exploitation de tout établissement de fabrication et de conditionnement de produits cosmétiques doit faire l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM et plus précisément à la Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE).

Pour les établissements d'importation, la déclaration auprès de l'ANSM n'est plus exigée. En effet, depuis le 11 juillet 2013, l'importateur doit notifier à la Commission européenne, par des moyens électroniques, un certain nombre d'informations pour chaque produit cosmétique importé d'un pays tiers sur le territoire de l'Union européenne.

2. La personne responsable (38)

Le règlement cosmétique européen renforce la responsabilité du fabricant, de l'importateur et du distributeur. Ainsi, la désignation d'une personne physique ou morale dans la Communauté européenne comme « personne responsable » de la mise sur le marché est obligatoire pour qu'un produit cosmétique soit commercialisé au sein de l'Union européenne.

Il s'agit généralement du fabricant ou de l'importateur. Mais ce peut être également le distributeur s'il met un produit cosmétique sur le marché sous son nom ou sa marque, ou s'il modifie un produit déjà mis sur le marché de telle manière que sa conformité aux exigences réglementaires risque d'en être affectée. Le fabricant ou l'importateur peut désigner une tierce personne établie dans la Communauté européenne comme personne responsable.

La personne responsable doit garantir l'innocuité pour la santé humaine et satisfaire aux exigences législatives et réglementaires.

Elle doit notamment assurer la conformité totale du produit cosmétique aux dispositions du règlement concernant la fabrication, la composition, l'étiquetage, la mise sur le marché et la sécurité pour la santé humaine.

3. Conditions de qualification professionnelle

Les personnes responsables de certaines activités concernant les produits cosmétiques dont la fabrication, le conditionnement, l'importation, le contrôle qualité, l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine, et la détention ou la surveillance des stocks des matières premières et des produits finis doivent justifier d'une qualification professionnelle et être titulaires de diplômes pour exercer leurs fonctions.

La personne en charge de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine doit posséder des connaissances scientifiques suffisantes attestées par des diplômes, titres ou certificats ou justifier d'une expérience pratique appropriée.

S'agissant des formations permettant d'exercer comme responsable de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine des produits cosmétiques, il s'agit des formations sanctionnant les diplômes d'Etat de docteur en médecine, de docteur en pharmacie, de docteur vétérinaire, master 2 recherche et master 2 professionnel de toxicologie.

4. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Depuis juillet 2013, tous les produits cosmétiques circulant sur le marché européen doivent être fabriqués en respectant les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). La personne responsable doit fournir une attestation de conformité aux BPF. Les BPF sont décrites par la norme ISO 22716.

Le respect des BPF est présumé lorsque la production, le contrôle, le conditionnement, le stockage et le transport des produits cosmétiques sont effectués conformément à la norme ISO 22716.

Le principal objectif des BPF est de garantir la qualité et d'assurer la sécurité des produits cosmétiques.

e) Notification des produits cosmétiques

(38)

Avant la mise en application du règlement cosmétique européen, le fabricant devait procéder à une notification de son produit cosmétique auprès des autorités compétentes de chaque état membre dans lequel son produit était commercialisé. Depuis juillet 2013, la personne responsable doit notifier tous les produits cosmétiques à la Commission européenne avant leur mise sur le marché. Cette procédure se fait par voie électronique via le portail de notification des produits cosmétiques (CPNP). Cette notification devient unique et centralisée. C'est la Commission européenne qui se chargera alors de mettre à disposition les informations transmises lors de cette notification à toutes les autorités compétentes des Etats membres par des moyens électroniques. Ce qui permettra aux autorités de contrôle d'exercer une meilleure surveillance du marché et d'assurer un niveau élevé de protection de la santé des consommateurs.

Dès la mise sur le marché d'un nouveau produit cosmétique, le fabricant devait effectuer une déclaration de composition aux 3 centres anti-poisons de Paris, Lyon et Marseille, c'est-à-dire transmettre la formule qualitative et quantitative du produit cosmétique afin de permettre un traitement médical prompt et approprié en cas d'intoxication. Cette déclaration n'est plus nécessaire car la formule-cadre est transmise lors de la notification électronique centralisée via le CPNP et sera mise à disposition par la Commission par des moyens électroniques aux centres anti-poisons et structures assimilées des Etats membres.

f) Dossier d'information sur le produit

Le nouveau règlement cosmétique renforce la sécurité des produits cosmétiques. C'est dans cette optique que la personne responsable doit constituer un dossier d'information sur le produit cosmétique avant sa mise sur le marché.

Le dossier d'information sur le produit doit contenir les informations suivantes :

- une description du produit cosmétique ;
- le rapport de sécurité du produit cosmétique ;
- une description de la méthode de fabrication et une déclaration de conformité aux BPF ;
- les preuves de l'effet revendiqué par le produit cosmétique ;
- les données relatives aux expérimentations animales réalisées par le fabricant, ses agents ou fournisseurs et relatives au développement ou à l'évaluation de la sécurité du produit cosmétique ou de ses ingrédients.

Ce dossier technique doit être actualisé et tenu à disposition des autorités de contrôle à l'adresse indiquée sur l'étiquetage.

g) Le rapport de sécurité du produit cosmétique (38)

Avant la mise sur le marché, la personne responsable doit garantir que les produits cosmétiques mis sur le marché sont sûrs pour la santé humaine. Pour cela, elle doit réaliser une évaluation de la sécurité basée sur des informations appropriées.

Le règlement (CE) N°1223/2009 introduit des exigences minimales claires concernant l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques. Dans l'annexe I, la nature des informations qui doivent figurer dans le rapport sur la sécurité du produit cosmétique est clarifiée.

Cette annexe se divise en deux parties. La première (ou Partie A) concerne les « Informations sur la sécurité du produit cosmétique » tandis que la seconde (ou Partie B) porte sur « L'évaluation de la sécurité du produit cosmétique » (cf. Annexe 1).

Parmi les informations indispensables à l'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique, on trouve le profil toxicologique des substances qui entrent dans sa composition.

Afin d'établir ce dernier, des études expérimentales sont nécessaires pour évaluer la toxicité d'une substance. Ces tests toxicologiques se distinguent des études d'efficacité.

h) Mise sur le marché d'un produit cosmétique

Contrairement au médicament, les produits cosmétiques ne nécessitent pas d'autorisation préalable de mise sur le marché pour être commercialisés.

La principale condition requise pour la mise à disposition sur le marché d'un produit cosmétique est qu'il soit « sûr pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles » (Article 3 du règlement cosmétique européen).

i) Surveillance du marché

1. Inspections

Les établissements cosmétiques ainsi que les installations d'essai font l'objet d'inspections qui ont pour but de garantir à l'utilisateur la sécurité des produits cosmétiques.

Les inspections sont assurées principalement par :

- les inspecteurs de la DIE (Direction de l'Inspection et des Etablissements) de l'ANSM ;
- les pharmaciens-inspecteurs de santé publique des services déconcentrés du ministère de la santé ;
- les inspecteurs de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes).

Ces inspections permettent de vérifier l'application des dispositions législatives et réglementaires dont notamment :

- ✓ la conformité des activités de l'établissement déclarées lors de son ouverture ;
- ✓ le niveau de qualification des personnes responsables de la fabrication, du contrôle qualité, de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine et de la gestion des stocks de matières premières et de produit fini ;
- ✓ les informations du dossier d'information sur le produit ;
- ✓ les étiquetages ;
- ✓ et les conditions de fabrication.

Les installations d'essai sont également soumises à des contrôles pour vérifier les conditions de réalisation des essais de sécurité et leur conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Les BPL permettent de garantir la qualité de ces études expérimentales et l'obtention de données fiables et acceptables afin de procéder à une évaluation appropriée de la sécurité pour la santé humaine des ingrédients entrant dans la composition du produit cosmétique, des combinaisons d'ingrédients et des produits finis.

2. Cosmétovigilance (40)

La cosmétovigilance est un système de surveillance des produits cosmétiques après leur mise sur le marché européen. Il consiste à la collecte, à l'enregistrement et à l'évaluation des effets indésirables déclarés. Il a pour but de prévenir la survenue de ces effets indésirables et d'assurer la sécurité d'emploi des produits cosmétiques.

Un effet indésirable est une réaction nocive pour la santé humaine imputable à l'utilisation normale ou raisonnablement prévisible d'un produit cosmétique.

Un effet indésirable grave est un effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès.

Selon le règlement cosmétique européen, les personnes responsables et les distributeurs de produits cosmétiques notifient, sans délai, tous les effets indésirables graves à l'autorité compétente de l'Etat membre où l'effet indésirable grave a été constaté. L'autorité compétente transmet les informations recueillies relatives au produit cosmétique concerné aux autorités compétentes des autres Etats membres.

En France, les consommateurs, les utilisateurs professionnels, les professionnels de santé (médecins, pharmaciens…) et les industriels ont l'obligation de déclarer à l'ANSM les effets indésirables, graves ou non, liés à l'utilisation d'un produit cosmétique.

Pour cela, un formulaire de déclaration à compléter en ligne est disponible sur le site de l'ANSM. Cette fiche permet de collecter les informations relatives à ces effets indésirables et nécessaires à leur évaluation (cf. Annexe 2).

L'ANSM recueille les signalements, les analyse et prend des mesures, si besoin, afin de renforcer la sécurité des consommateurs.

EN RESUME

- **Pas d'autorisation préalable de mise sur le marché**
- **Mais obligation d'une déclaration pour ouvrir un établissement**
- **Mise à disposition d'un dossier comprenant l'évaluation de la sécurité**
- **Respect des bonnes pratiques de fabrication et de laboratoire pour évaluer la sécurité**

2) Structures institutionnelles encadrant la sécurité d'emploi des cosmétiques (41, 42)

Au niveau européen, la réglementation cosmétique implique différentes structures qui interagissent entre elles.

a) Le Parlement Européen (43)

Le Parlement Européen siège à Strasbourg. Il est directement élu par les citoyens des Etats membres de l'UE. Il est co-législateur : il partage le pouvoir législatif avec le Conseil de l'UE.

Il adopte les textes législatifs européens (directives, règlements, décisions,…) mais participe également à leur réalisation.

Il peut agréer, modifier ou rejeter le contenu des législations européennes proposées par la Commission Européenne.

b) Le Conseil de l'UE (43)

Il est composé des ministres des Etats membres. Il représente le principal organe législatif de l'UE ; il exerce un pouvoir généralement en codécision avec le Parlement Européen. Il examine également les propositions de la Commission Européenne et peut les modifier avant de les approuver.

Le nouveau règlement cosmétique a été adopté conjointement par le Parlement européen et le Conseil de l'UE.

c) La Commission Européenne (43, 44)



La Commission Européenne siège à Bruxelles et est composée de 27 commissaires (un par Etat membre). Elle élabore des propositions législatives qu'elle soumet au Parlement Européen et au Conseil de l'Union Européenne (UE) pour adoption.

Elle est notamment à l'initiative du règlement N°1223/2009.

Une fois adoptés, les actes législatifs sont mis en œuvre dans les Etats membres de l'UE et la Commission veille à ce qu'ils soient correctement appliqués.

La Commission est organisée en plusieurs directions générales (DG). Chaque direction générale a en charge un domaine particulier. Ce sont les directions générales qui conçoivent et élaborent les textes législatifs qui ne deviennent officiels qu'après avoir été adoptés de manière collégiale.

Parmi les différentes directions générales, on trouve la Direction Générale de la Santé et des Consommateurs (DG SANCO) qui a pour mission de contribuer à la protection et à l'amélioration de la santé publique. La DG SANCO propose des mises à jour et surveille la mise en application de la législation européenne en matière de sécurité des produits alimentaires ou non alimentaires, de droits des consommateurs et de protection de la santé humaine au niveau de l'UE.

La Commission est assistée dans ses activités réglementaires par le Comité permanent pour les produits cosmétiques (COMCOS) et par le Comité scientifique sur la sécurité des consommateurs (SCCS).

d) COMCOS : Comité permanent pour les produits cosmétiques (45)

Le COMCOS assiste la Commission européenne dans ses activités réglementaires. Il est présidé par un représentant de la Commission européenne et est composé de représentants officiels des États membres de l'UE. Il est rattaché à la Direction générale des entreprises (DGE).

Ce comité est chargé de donner un avis lors de l'adoption de textes législatifs notamment sur les méthodes d'analyses nécessaires au contrôle de la composition des produits cosmétiques, sur les critères de pureté microbiologique et chimique de ces mêmes produits ainsi que sur leurs méthodes de contrôles, afin d'adapter la réglementation au progrès technique.

e) SCCS : Scientific Committee on Consumer Safety ou Comité scientifique sur la Sécurité des Consommateurs (CSSC) (46, 47)

Le SCCS est un comité scientifique consultatif dans le domaine de la sécurité des consommateurs. Il est composé d'experts dont les compétences sont multiples (toxicologues, physico-chimistes, pharmacologues,…).

En 2008, le SCCP (Scientific Committee on Consumer Products) devient le SCCS (Scientific Committe on Consumer Safety).

Le SCCS émet des opinions sur les risques en matière de santé et de sécurité des produits de consommation non alimentaires. Il fournit des avis à la Commission européenne sur tout problème de caractère scientifique et technique dans le domaine des produits cosmétiques, et notamment, sur les substances entrant dans leur composition et sur leurs conditions d'utilisation.

En l'absence actuelle de référentiels opposables précisant les modalités de l'évaluation de la sécurité des ingrédients et des produits cosmétiques, le SCCS a élaboré des lignes directrices pour orienter et guider les industriels dans cette démarche.

Ce document fait régulièrement l'objet de révisions, la dernière (8ème révision) datant du 11 décembre 2012.

Le SCCS établit des recommandations en vue de protéger la santé des consommateurs. Il fournit des bases scientifiques permettant de faire évoluer les réglementations européennes concernant les produits cosmétiques.

Il peut aussi procéder à la réévaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques déjà inscrits à une des annexes du nouveau règlement européen N°1223/2009.

f) Le Comité d'experts sur les produits cosmétiques (P-SC-COS) (45)

Le Comité d'experts sur les produits cosmétiques (P-SC-COS) fait partie du Comité de protection de la santé des consommateurs (CD-P-SC) lui-même rattaché à la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM).

La DEQM est une direction du Conseil de l'Europe qui a pour objectif de garantir la protection de la santé publique en Europe, en assurant notamment la qualité et la sécurité des produits cosmétiques.

Le P-SC-COS examine les questions de santé et notamment les possibles répercussions de l'usage des produits cosmétiques et de leurs matières premières sur la santé des consommateurs. Il établit des normes et des recommandations qui tiennent compte de l'évolution des bases scientifiques et permet ainsi d'adapter les réglementations.

Le P-SC-COS coopère de façon étroite avec la Commission européenne.

g) ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (48)

En France, l'ANSM est la principale autorité compétente en charge des produits cosmétiques.

Etablissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, l'ANSM a été mise en place le 1er mai 2012. Elle succède à l'AFFSAPS, agence française de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Elle est chargée de garantir la sécurité des produits de santé destinés à l'homme et notamment des produits cosmétiques.

Elle évalue leur sécurité d'emploi, leur efficacité ainsi que leur qualité.

L'ANSM exerce des activités d'évaluation, de veille et d'expertise des données toxicologiques pour des substances susceptibles d'être utilisées en cosmétologie.

Des familles de substances ont déjà fait l'objet de réflexions approfondies ; c'est le cas des parabens, des phtalates, des éthers de glycol, des sels d'aluminium,…

L'ANSM émet des recommandations et publie des rapports scientifiques et techniques.

Elle s'appuie sur les avis rendus par la Commission nationale de cosmétologie qui regroupe des experts multidisciplinaires (dermatologues, toxicologues, pharmaciens, représentants de l'industrie, etc).

L'ANSM assure la surveillance du marché en effectuant des inspections sur les sites de fabrication, d'importation et de conditionnement. Elle conduit également des enquêtes et des contrôles en laboratoire afin de vérifier la conformité de la composition et la qualité des produits. Des analyses microbiologiques, physico-chimiques, … sont réalisées sur des échantillons prélevés sur des lots de produits cosmétiques finis sélectionnés au hasard.

L'Agence gère le dispositif de cosmétovigilance et évalue les déclarations des effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques.

En tant qu'instance décisionnelle, l'ANSM peut prendre des mesures de police sanitaire allant d'un retrait partiel ou total du marché jusqu'à l'interdiction de commercialisation d'un produit cosmétique en cas de risque pour la santé publique ou de non-respect de la réglementation.

En Avril 2010, un rapport d'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans et des recommandations concernant les caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans ont été publiés par l'ANSM suite à une polémique lancée par le C2DS (Comité pour le Développement Durable en Santé) qui dénonçait la toxicité des produits cosmétiques pour bébés.

Toutes ces instances participent à l'élaboration de textes (directives, règlements, avis, opinions, recommandations) permettant de fournir aux industriels des outils indispensables à l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques.

III. L'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient à usage cosmétique (37, 49, 50, 51)

Un produit cosmétique est considéré comme la résultante de la combinaison de plusieurs ingrédients. L'évaluation de la sécurité d'un produit fini est principalement fondée sur l'analyse du risque toxicologique de chaque ingrédient entrant de sa composition.
L'évaluation de la sécurité d'un ingrédient cosmétique répond aux principes généraux de l'évaluation du risque.

1) La démarche d'évaluation du risque

L'évaluation du risque comporte 4 étapes :

- L'identification du danger
- L'estimation de la relation dose-réponse
- L'évaluation de l'exposition
- La caractérisation du risque

❖ L'identification du danger

Le danger correspond à la propriété intrinsèque d'une substance à provoquer des effets toxiques pour la santé humaine.
Son identification se base sur les résultats de tests de toxicité in vivo, de tests in vitro, d'études cliniques et éventuellement de données d'études de relations structure-activité (QSAR : Quantitative Structure Activity Relationship). Les propriétés physiques, chimiques et toxicologiques intrinsèques de la substance permettent de déterminer son potentiel toxique.

❖ L'estimation de la dose-réponse

La relation entre la réponse toxique et la dose à laquelle l'Homme est exposée, est estimée.
Certaines substances provoquent des effets néfastes à partir d'une certaine dose : c'est ce qu'on appelle les effets à seuil de dose.

Plus l'exposition à une substance est importante, plus les dommages seront considérables. Les effets toxiques ne surviennent que si cette dose est atteinte. En-deçà de cette dose limite, la substance ne devrait théoriquement pas entrainer de toxicité. Ce seuil est déterminé au cours d'études toxicologiques ; on parle alors de Dose Maximale Sans Effet Néfaste Observable, DMSENO ou NOAEL en anglais pour No-Observed Adverse Effect Level.

❖ L'évaluation de l'exposition

A cette étape, on décrit et on quantifie l'exposition à une substance en déterminant d'une part, les quantités et les fréquences d'exposition, et d'autre part, les sources d'exposition et les voies d'entrée du toxique.

Un intérêt est porté également aux populations cibles, puisqu'il existe des variations de sensibilité dues à l'âge et au sexe des individus exposés. Les nourrissons, les enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes constituent des cibles particulièrement vulnérables.

❖ La caractérisation du risque

Le risque est la probabilité de survenue du danger, c'est-à-dire l'effet toxique. La probabilité que la substance étudiée cause des dommages et le niveau de ce risque sont évalués.

Dans le cas d'un effet à seuil de dose, on calcule la marge de sécurité (MoS, Margin of Safety) selon la formule suivante :

$$\mathbf{MoS = NOAEL/SED}$$

(SED = Systemic Exposure Dosage, dose d'exposition systémique)

La marge de sécurité doit être supérieure à 100 pour déclarer l'innocuité pour la santé de l'ingrédient considéré car un facteur de 10 est appliqué pour les différences inter-espèces et un facteur de 10 pour les variabilités individuelles.

2) Données utilisées pour l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient cosmétique (51)

Dans les recommandations relatives aux tests et à l'évaluation de la sécurité des ingrédients entrant dans la composition des produits cosmétiques émises par le SCCS, il est mentionné de prendre en compte un certain nombre d'informations pertinentes et requises pour l'évaluation d'une substance.

L'évaluation de la sécurité pour la santé humaine est établie notamment en tenant compte de la structure chimique des substances, de leur profil toxicologique général et de leur niveau d'exposition, ainsi que des caractéristiques spécifiques des zones corporelles sur lesquelles le produit sera appliqué ou de la population à laquelle il est destiné.

La personne en charge de l'évaluation de la sécurité doit veiller à disposer de toutes les informations pertinentes et nécessaires, et justifier l'absence de données si celles-ci ne sont pas disponibles.

Une évaluation spécifique est réalisée pour les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans.

EN RESUME : 3 types de données sont à fournir pour l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient cosmétique :

- **les données de caractérisation**
- **les données de sécurité**
- **les données relatives aux conditions d'utilisation et d'exposition**

a) Les données de caractérisation d'un ingrédient cosmétique (51)

Les spécifications de qualité physico-chimiques doivent être fournies par le fournisseur de matières premières au fabricant ou au responsable de la mise sur le marché des produits cosmétiques. Ces données de caractérisation sont indispensables à l'évaluation du risque de l'ingrédient considéré.

1. L'identité chimique

❖ L'origine

Une substance peut être d'origine végétale, animale ou synthétique.

Lorsqu'il s'agit d'une substance végétale, on vérifie la présence d'organismes génétiquement modifiés (OGM) et de pesticides.

Si elle est d'origine animale, on requiert un certificat ESB (Encéphalopathie Spongiforme Bovine).

❖ La structure et la famille chimique

La famille chimique et la structure chimique de la molécule doivent être connues.

La structure chimique de la molécule peut nous donner une idée de sa toxicité potentielle. En effet, il existe des alertes structurelles à l'origine d'effets toxiques spécifiques. Certains groupements chimiques ont été identifiés pour leur pouvoir génotoxique comme les fonctions nitrosamines par exemple.

Lorsqu'il s'agit d'un mélange, sa composition quantitative et qualitative doit être fournie.

❖ La dénomination

Une molécule peut être désignée par son nom chimique, sa désignation INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients), son numéro CAS (Chemical Abstracts Service) ou son numéro CE : EINECS (European Inventory of Existing Chemical Substances) et/ou ELINCS (European List of Notified Chemical Substances).

2. Le procédé de fabrication

Il est important de disposer du processus d'obtention d'une molécule, surtout dans le cas des ingrédients dont la structure ne peut être identifiée. On peut alors, à partir des composés de départ, évaluer la structure et l'activité de la molécule.
Dans le cas d'un extrait naturel d'origine végétal, on doit connaître de quelle partie de la plante il provient et son processus d'extraction.

3. La forme physique

La forme physique doit être précisée : poudre, pâte, gel, liquide…

4. La taille et la forme de la molécule

Le passage transcutané est d'autant plus facilité que le poids moléculaire est faible. La pénétration des substances de poids moléculaire supérieur 500 Daltons est limitée au travers d'une peau intacte. Celle des molécules de plus de 1000 Daltons est quasiment impossible.
La forme des molécules est aussi un facteur limitant de l'absorption cutanée. Les molécules présentant un encombrement stérique important (molécules ramifiées, peptides/protéines) traversent peu ou pas la barrière cutanée.

5. Le degré de pureté

Le degré de pureté de la substance doit être défini. Il permet de vérifier que la substance testée dans les études toxicologiques est équivalente à celle que l'on retrouvera dans le produit fini cosmétique.

6. Caractérisation des impuretés

Le procédé de fabrication permet de caractériser les composés de départ et les intermédiaires de synthèse. Plus on aura d'étapes intermédiaires de synthèse, plus il y aura un risque d'impuretés générées.
Il est nécessaire de caractériser ces impuretés, c'est-à-dire de les identifier et de les quantifier, car celles-ci peuvent présenter une certaine toxicité.

L'évaluateur chargée de l'évaluation de la sécurité doit justifier que la présence des impuretés est techniquement inévitable et que l'ingrédient reste sûr pour la santé humaine.
Il faut aussi s'assurer que la nature et la quantité des impuretés présentes dans la substance lors des études toxicologiques sont identiques à celles retrouvées dans le produit fini. Une faible variation dans la composition qualitative et/ou quantitative de ces impuretés peut entrainer un changement considérable de la toxicité de la substance.
De même, il est important de connaitre les solvants résiduels issus du procédé de fabrication car certains peuvent présenter une certaine nocivité.

7. Solubilité

La solubilité d'un ingrédient dans l'eau (hydrosolubilité) et/ou dans un autre solvant, est déterminée. Elle est exprimée en milligramme ou gramme par litre et la température à laquelle elle est mesurée doit être précisée. La solubilité dans l'eau permet d'estimer le taux de pénétration cutanée.

8. Coefficient de partage (Log Pow)

Les substances entrant dans la composition des produits cosmétiques vont subir un partage entre la formulation et la couche cornée. Le coefficient de partage exprime la propriété de la substance de se séparer entre ces 2 phases non miscibles.
La solubilité d'une molécule dans les lipides de la couche cornée va conditionner l'absorption percutanée. Une molécule lipophile aura un coefficient de partage élevé : sa solubilité dans la couche cornée sera supérieure à celle dans la formulation. C'est l'inverse pour une molécule hydrophile.
Si les molécules sont trop lipophiles, elles seront retenues dans la couche cornée : c'est ce qu'on appelle l'effet réservoir de la peau.
En revanche, les molécules hydrosolubles traverseront plus difficilement la couche cornée mais diffuseront rapidement dans les couches inférieures de la peau (épiderme, derme). En effet, ces tissus sont hydrophiles.
Le coefficient de partage entre la couche cornée et la formulation d'une molécule est difficile à déterminer. On se base alors sur le coefficient de partage octanol/eau. Il exprime le caractère lipophile d'une substance et permet de prédire son absorption percutanée.

9. Spectre UV

Pour les substances qui absorbent dans l'UV et les filtres UV, il est indispensable de disposer du spectre UV. En effet, ces substances peuvent présenter un potentiel phototoxique.

10. Spécifications physico-chimiques supplémentaires pertinentes

D'autres paramètres physico-chimiques pertinents peuvent être fournis :

- Propriétés organoleptiques : couleur, odeur, goût… ;
- Point de fusion ;
- Point d'ébullition ;
- Densité ;
- Viscosité ;
- …

b) Le profil toxicologique (51, 52, 53)

Le profil toxicologique de l'ingrédient doit être établi à partir de différentes sources d'informations figurant ci-dessous :

- ❖ des données issues des tests réalisés par le fournisseur (FDS (fiche de données de sécurité), rapport de tests in vivo, in vitro et/ou cliniques) ;
- ❖ des avis de comités d'experts (SCCS, CIR, NTP, IARC, JECFA, OMS, EFSA, EPA, HPV Program, HERA,…) ;
- ❖ des données bibliographiques (littérature scientifique : revues, banques de données électroniques (Toxline, Medline…)) ;
- ❖ des données internes (cosmétovigilance, recul d'utilisation).

La détermination du potentiel toxique d'un ingrédient cosmétique est basée sur un certain nombre d'études de toxicité. Ces dernières doivent être réalisées selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire en suivant notamment les lignes directives de l'OCDE.

Parmi les données minimales exigées pour un dossier de sécurité, on a :

- la toxicité par administration unique ou toxicité aiguë (orale, cutanée ou par inhalation) ;
- la toxicité par administration réitérée (orale, cutanée ou par inhalation) : elle permet de déterminer la NOAEL, valeur toxicologique de référence utilisée dans le calcul de la marge de sécurité ;
- l'absorption cutanée ;
- la tolérance locale : corrosion/irritation cutanée et oculaire ;
- la sensibilisation cutanée ;
- la mutagénicité/génotoxicité ;
- la phototoxicité/photosensibilisation si le produit cosmétique est destiné à être appliqué sur une peau exposée au soleil.

Avant d'envisager de mener une étude, un certain nombre de points peuvent être évalués au préalable :

- ✓ l'évaluation des données existantes chez l'animal et chez l'Homme ;
- ✓ l'analyse de la relation structure/activité (QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship) ;
- ✓ l'étude des propriétés physico-chimiques et de la réactivité : une substance dont le pH est inférieur ou égal à 2,0 ou supérieur à 11,5 est considérée comme corrosive sans test in vivo ;
- ✓ les données de toxicité cutanée disponibles ;
- ✓ la prise en compte des résultats issus des tests in vitro et ex vivo.

L'évaluation peut également se baser sur les données disponibles sur des substances structurellement apparentées. Pour la toxicité systémique, on peut justifier l'absence de données de toxicité par le fait que l'ingrédient cosmétique est d'origine alimentaire (exemple des huiles végétales) ou fait partie des additifs alimentaires ou des substances GRAS (Generally Recognized As Safe) listées par la FDA.

Depuis le 11 mars 2013, il est interdit de tester des ingrédients cosmétiques sur les animaux et ce malgré l'absence de méthodes alternatives validées. Nous allons décrire les tests *in vivo* les plus couramment utilisés jusqu'ici ainsi que les tests *in vitro* actuellement disponibles. (54)

Il est interdit de générer de nouvelles données à partir de l'expérimentation animale mais les données déjà existantes sont prises en compte dans l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques.

1. *Toxicité aigue ou toxicité par administration unique* (55)

Les tests de toxicité aigue servent à déterminer les effets délétères sur la santé résultant d'une exposition unique à une substance par voie orale, cutanée, inhalée, intraveineuse, intra-musculaire,...

Ils consistent à évaluer le potentiel létal d'un ingrédient et à identifier les systèmes ou organes cibles.

L'étude de toxicité aigue par voie orale (OCDE 401) a été supprimée en 2001. Cette méthode utilisait entre 3 et 5 groupes d'animaux avec autant de dosages, chaque groupe comprenant 10 animaux. Elle a été remplacée, pour des raisons de raffinement et de réduction du nombre d'animaux par d'autres méthodes (OCDE 420, OCDE 423, OCDE 425).

Les études de toxicité aigue par voie cutanée sont réalisées principalement sur des rongeurs (rat, lapin ou cochon d'inde). La substance d'essai est appliquée sur la peau, sur pas moins de 10% de la superficie du corps. Le nombre de doses utilisées est de 3 à 5 par groupe d'animaux comprenant chacun 5 à 10 animaux. Le choix des doses doit être approprié afin d'avoir une courbe dose-réponse. La période d'observation est de 14 jours, avec une observation quotidienne.

Ces études permettent de déterminer de la dose létale 50 (DL50) correspondant à la dose administrée en une seule fois qui provoque, dans un délai de 14 jours, la mort de 50% des animaux d'expérimentation.

La DL50 est exprimée en poids de la substance par unité de poids corporel de l'animal (soit en mg/kg pc). Elle est spécifique d'une espèce (rat, souris,…) et d'une voie d'administration (orale, percutanée ou inhalée,…). Dans le cas d'un xénobiotique inhalé, on parle de concentration létale 50 (CL50).

La DL50 permet de classer les substances en fonction de leur niveau de toxicité (très toxique, toxique ou nocive), avec des conséquences sur les étiquetages et les conditions d'emploi. Plus la DL50 est faible et plus la substance sera toxique.

La DL50 est aussi utilisée pour définir les doses à utiliser dans les études de toxicité sub-chroniques et les autres tests *in vivo*.

L'étude de toxicité aigue par voie cutanée peut également déjà permettre de fournir des informations sur l'absorption cutanée.

2. Etude de toxicité subaiguë et sub-chronique (56,57)

La toxicté subaiguë et sub-chronique résulte d'une exposition répétée et pendant une période prolongée des animaux d'expérience pendant plusieurs semaines (en général 28 jours) jusqu'à 3 mois (90 jours). On parle d'étude de toxicité par administration réitérée.

Les études de toxicité aiguë ou d'une durée de 28 jours fournissent des informations préliminaires sur la toxicité d'un produit chimique ; elles permettent notamment de choisir les doses administrées au cours des études sub-chroniques de 90 jours.

La substance d'essai peut être administrée par voie orale, cutanée ou inhalée aux animaux d'expérience. Les études au long cours les plus couramment pratiquées sont les tests de toxicité orale sur 28 jours (OCDE 407) et sur 90 jours (OCDE 408) chez les rongeurs principalement (de préférence des rats).

Dans l'essai sur 28 jours, au moins 10 animaux (5 femelles et 5 mâles) doivent être employés pour chaque groupe, alors que dans l'essai sur 90 jours, il faut au moins 20 animaux (10 femelles et 10 mâles) pour chaque groupe. Chaque groupe reçoit une dose de substance différente. Au moins 3 doses différentes sont utilisées.

La substance à tester est administrée par gavage ou via la nourriture ou la boisson.

Les animaux sont examinés afin de mettre en évidence d'éventuels symptômes de toxicité. Tous les animaux sont sacrifiés et autopsiés.

Différents paramètres sont observés et analysés :

- Mortalité
- Poids corporel
- Consommation de nourriture et d'eau
- Poids des organes
- Signes cliniques
- Comportement
- Examens hématologiques, biochimiques, histo-pathologiques,…

Les substances insolubles ne sont pas absorbées et ne produisent par conséquent pas de toxicité au niveau systémique.

3. Etude de reprotoxicité (58)

La toxicité de la reproduction correspond à la survenue d'effets néfastes sur le système reproducteur ayant pour conséquence l'altération de la capacité de reproduction mais également à l'induction d'effets néfastes sur la descendance tels que la mort, un retard de croissance, des malformations, des troubles fonctionnels,…

Les études de reprotoxicité sont divisées en 3 segments :

- segment 1 : étude de fertilité et développement embryonnaire précoce
- segment 2 : étude d'embryo-foetotoxicité et de tératogenèse
- segment 3 : étude de la toxicité péri et post-natale

❖ **Segment 1 : Etude de fertilité et développement embryonnaire précoce (OCDE 421)** (59)

Ces études s'intéressent aux effets d'une substance sur la fertilité des mâles et des femelles par l'observation notamment de la maturation des gamètes, la copulation, la fécondation…

L'essai est réalisé sur les rats. Chaque groupe comprend au minimum 10 animaux de chaque sexe. Au moins 3 niveaux de dosage différents sont utilisés.

Les mâles sont traités pendant 4 semaines : 2 semaines avant l'accouplement et 2 semaines après. Les femelles sont traitées 2 semaines avant l'accouplement, pendant la gestation, et pendant 4 jours après la parturition (pendant la lactation).

Les mâles sont sacrifiés après l'accouplement, les femelles après la lactation et les nouveaux-nés le 4ème jour post-partum.

Dans cet essai, on observe le poids corporel et la consommation de nourriture des animaux d'expérience. On détermine le poids, le nombre et le sexe des nouveau-nés ainsi que le nombre de fœtus vivants ou morts, les pertes avant et après implantation et le nombre de résorption pour mettre en évidence les effets néfastes sur la croissance et le développement de la descendance jusqu'au 4ème jour après la parturition. Les organes sexuels sont examinés (testicules, ovaires, utérus) afin de détecter des effets toxiques sur la fertilité.

- **Segment 2 : Etude d'embryo-foetotoxicité et de tératogenèse (OCDE 414)** (60)

Les études d'embryo-foetotoxicité permettent d'évaluer le potentiel tératogène d'une substance, c'est-à-dire la survenue d'effets toxiques sur le développement prénatal (malformations, mort).

La substance à tester est administrée à des femelles gravides au cours de l'organogenèse (de l'implantation jusqu'à la veille de la parturition). On utilise le plus souvent des rats ou des lapins. La substance d'essai est généralement administrée par voie orale. Un nombre suffisant d'animaux par groupe est nécessaire pour obtenir au moins 20 femelles gravides. Trois doses différentes sont testées au minimum.

Les femelles sont sacrifiées un jour avant la mise-bas attendue. La cavité utérine est examinée : on compte le nombre de corps jaunes, d'implantations, de fœtus vivants et morts, et de résorptions. On détermine le poids et le sexe des fœtus, et on recherche des anomalies au niveau de leurs squelette et tissus mous.

- **Segment 3 : Etude de la toxicité péri et post-natale (OCDE 416)** (61)

Les essais de toxicité pour la reproduction étudient les effets d'une substance sur l'intégrité et la performance des systèmes reproducteurs mâles et femelles et sur la croissance et le développement de la progéniture sur 2 générations.

La substance d'essai est administrée par voie orale dans la nourriture ou la boisson. Le test est pratiqué généralement sur les rats.

Chaque groupe d'essai doit compter un nombre suffisant d'animaux pour fournir au moins 20 femelles gravides. Trois niveaux de doses sont testés au minimum.

Elle est administrée à des groupes de mâles et de femelles de la génération parentale (génération F0) au cours de leur croissance, de la spermatogenèse chez les mâles et au cours des cycles œstraux chez les femelles, de l'accouplement, de la gravidité, de la lactation et jusqu'au sevrage de la progéniture de la première génération (génération F1). La substance continue d'être administrée à la génération F1 au cours de sa croissance, de sa gamétogenèse, de l'accouplement, de la gravidité, de la lactation et jusqu'au sevrage de sa descendance (génération F2).

Le poids corporel, le poids des organes et la consommation de nourriture sont mesurées. Cet essai permet d'étudier les effets sur le développement péri et post-natal en observant notamment la durée de gestation, les anomalies lors de la mise bas, le nombre de nouveau-nés et de morts nés, la viabilité post-natale, la croissance et le développement des fœtus (survenue de malformations/anomalies), la maturation sexuelle,…

C'est à l'issue des études de toxicité à doses répétées que l'on détermine la dose sans effet nocif observé ou NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) et/ou la dose minimale avec effet nocif observé ou LOAEL (Low Observed Adverse Effect Level).

Ces valeurs toxicologiques de référence permettent de calculer la marge de sécurité (MoS). Si on dispose de plusieurs valeurs, on choisira la plus faible obtenue par l'étude la plus pertinente.

4. Test de génotoxicité :

❖ <u>Test de mutation génique sur bactéries : test d'Ames (OCDE 471)</u> (62)

Le principe du test d'Ames repose sur le fait qu'une bactérie mutée (déficiente pour la synthèse d'un acide aminé) devient révertante après contact avec un agent génotoxique, c'est-à-dire qu'elle retrouve la capacité de synthétiser l'acide aminé essentiel pour sa croissance et son développement.

Cet essai permet de mettre en évidence le pouvoir mutagène d'une substance grâce à la prolifération bactérienne. Il est pratiqué le plus souvent sur 5 souches de Salmonella typhimurium (TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102) et/ou Escherichia coli.

Cinq concentrations sont généralement testées avec une concentration d'essai maximale recommandée de 5 mg/boite ou 5 ml/boite.

Des souches mutées de *Salmonella typhimurium* (histidine -) vont se développer en colonies si une mutation réverse est induite par le milieu à tester avec lequel elles sont en contact (histidine - → histidine +).

Les suspensions de bactéries sont exposées à la substance d'essai (liquide ou solide) en présence et en absence de fraction S9 (activation métabolique). L'ajout de la fraction S9 permet de mimer le métabolisme hépatique afin de savoir si la substance est mutagène ou promutagène. Après 2 ou 3 jours d'incubation à 37°C, les colonies révertantes sont comptées et comparées au nombre de colonies révertantes spontanées des boîtes de contrôle *(figure 12)*.

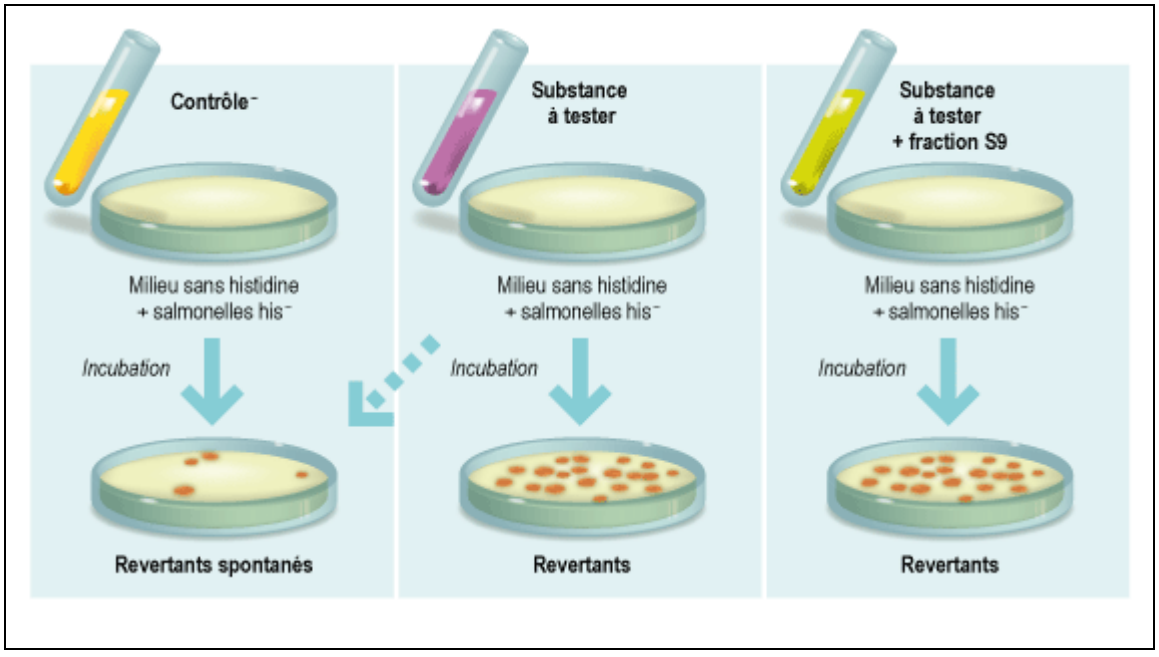


Figure 12 : Test d'Ames

❖ <u>Test du micronoyau *in vivo* (OCDE 474)</u> (63)

Le test *in vivo* consiste à administrer la substance par voie orale ou intrapéritonéale chez des rongeurs (souris, rat).

Ce test a pour objectif de détecter des lésions chromosomiques ou du fuseau mitotique d'érythroblastes sous l'action d'une substance d'essai. Il est basé sur l'analyse des érythrocytes provenant de la moelle osseuse. Les érythroblastes vont se transformer en érythrocytes polychromatiques et expulser leur noyau.

Si une lésion chromosomique a été induite par la substance d'essai, un micronoyau apparaitra mais celui-ci ne sera pas expulsé de la cellule *(figure 13)*.

La visualisation des micronoyaux sera facilitée dans ces cellules dépourvues de leur noyau principal. Le résultat du test est considéré comme positif lorsqu'on met en évidence un accroissement du nombre de cellules micronucléées.

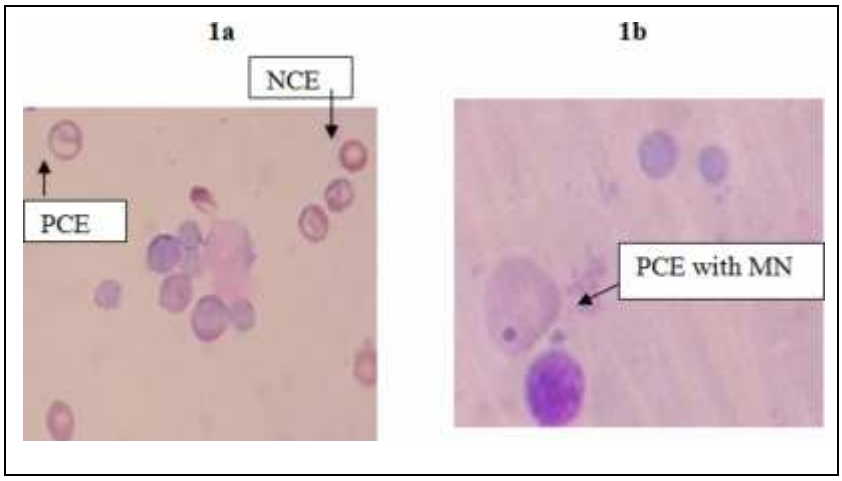


Figure 13 : Test du micronoyau

(NCE : erythrocyte normochromatique, PCE : erythrocyte polychromatique, MN : micronoyau)

❖ <u>MNU vitro : In Vitro Micronucleus test (OCDE 487)</u> (64)

Cet essai est une méthode alternative au test du micronoyau *in vivo*.

Ce test *in vitro* est réalisé sur des cellules de rongeurs de type CHO (cellules d'ovaires de hamster chinois), de type CHL (cellules de lymphome de hamster chinois), de type V79 (fibroblastes pulmonaires de hamster chinois), de type L5178Y TK+/- (cellules de lymphome de souris), ou sur des lymphocytes humains. Au moins trois concentrations sont utilisées.

Cet essai consiste à détecter d'éventuels micronoyaux dans le cytoplasme des cellules en interphase. Les micronoyaux sont formés par des fragments de chromosomes ou des chromosomes entiers perdus au cours de la mitose. Ils proviennent de lésions chromosomiques ou d'anomalies du fuseau mitotique.

Ce test permet d'identifier les agents clastogènes (qui provoquent des cassures chromosomiques) et aneugènes (qui provoquent des anomalies dans le nombre de chromosomes).

- **Mouse Lymphoma Assay (MLA) : Test de mutation génique *in vitro* sur cellules de mammifères (OCDE 476)** (65)

Les lignées cellulaires utilisées dans cet essai (cellules de lymphome de souris L5178Y, cellules CHO et V79 de hamster chinois et les cellules humaines TK6) permettent de détecter une mutation induite par une substance chimique sur les loci de la thymidine kinase (TK) et de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HPRT).

Le principe du test est basé sur la sélection de cellules mutantes résistantes à un agent cytotoxique. Les cellules normales L5178Y sont sensibles aux effets cytotoxiques de la trifluorothymidine (TFT). La TFT est un analogue de la pyrimidine qui entraine une inhibition du métabolisme et l'arrêt de la division cellulaire. Sous l'action d'un agent génotoxique, le gène TK va subir une mutation et les cellules vont devenir résistantes et pouvoir proliférer en présence de TFT.

Les cellules CHO ou V79 normales sont sensibles à la thio-6-guanine. Lorsque le gène de l'HRPT est muté, les cellules deviennent résistantes à cet agent cytotoxique.

Les cellules en suspension ou en culture monocouche sont exposées à trois concentrations de la substance d'essai, avec et sans activation métabolique, pendant une période appropriée.

La cytotoxicité est déterminée en mesurant la survie ou la croissance des cultures après la période de traitement. Les cultures traitées sont maintenues dans le milieu de croissance pendant une période suffisante, caractéristique de chaque locus et de chaque type cellulaire, afin de permettre l'expression phénotypique des mutations induites. La fréquence de mutant est déterminée par l'ensemencement d'un nombre connu de cellules dans le milieu contenant l'agent sélectif pour détecter des cellules mutantes, et dans le milieu sans agent sélectif pour déterminer la viabilité. Après un temps approprié d'incubation, les colonies sont comptées.

- **Essai d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules de mammifères (OCDE 473)** (66)

Ce test permet d'identifier les substances pouvant causer des dommages chromosomiques structuraux dans les cellules de mammifères. Les aberrations structurales peuvent être soit chromosomiques soit chromatidiques.

Cet essai est utilisé pour détecter les agents mutagènes et cancérogènes pour les mammifères.

Des cultures de cellules sont exposées à la substance d'essai avec et sans activation métabolique. Les cellules CHO, V79 et les lymphocytes humains sont les principales lignées cellulaires employées dans ce test. Au moins trois concentrations de la substance d'essai sont utilisées. Après avoir été exposées à la substance d'essai, les cultures de cellules sont traitées par un agent qui bloque la métaphase (par exemple la colchicine). Elles sont ensuite collectées et colorées. Les cellules en métaphase sont soumises à un examen microscopique permettant de déceler les aberrations chromosomiques.

5. Etude de cancérogenèse

Il s'agit d'une étude à long terme ayant pour objectif d'observer l'apparition éventuelle de lésions néoplasiques suite à l'exposition à une substance d'essai.

La caractérisation du pouvoir cancérogène d'une substance est effectuée après obtention des résultats des études de génotoxicité et des essais de toxicité à doses répétées menés sur 28 et/ou 90 jours.

Ce test est généralement réalisé sur des rats ou des souris des deux sexes. La substance est administrée quotidiennement pendant la plus grande partie de la vie des animaux d'expérience et habituellement par voie orale. Trois niveaux de doses sont généralement employés. Chaque groupe de dose contient au moins 50 animaux de chaque sexe. L'étude s'étend sur une durée de 24 mois.

Les animaux sont observés attentivement afin de déceler d'éventuels signes de toxicité et le développement de lésions néoplasiques. Les animaux qui meurent ou sont sacrifiés en cours d'essai sont autopsiés et, au terme de l'essai, les animaux survivants sont aussi sacrifiés et autopsiés. Le poids corporel et la consommation de nourriture sont mesurés. L'examen histopathologique des tissus est réalisé afin de mettre en évidence des effets néoplasiques.

Cette étude de toxicité à long terme permet également d'identifier la dose sans effet nocif observé (NOAEL) permettant le calcul de la marge de sécurité (MoS).

6. Corrosion et irritation cutanée (67)

Les tests de corrosion et d'irritation cutanée permettent de déterminer le potentiel de la substance de causer des dommages à la peau. Ils sont le plus souvent réalisés sur la peau de lapins albinos.

La méthode décrite dans les lignes directrices de l'OCDE 404 consiste à évaluer les lésions cutanées (érythème et œdème) et la réversibilité ou non des effets.

La substance à tester est appliquée en dose unique (0,5 ml s'il s'agit d'un liquide ou 0,5 g s'il s'agit d'un solide) sur une petite surface de peau rasée (approximativement 6 cm^2). La zone non traitée sert de contrôle. On utilise généralement 3 lapins et la durée d'exposition est de 4 heures. Le site d'application cutanée est examiné à 1h, 24h, 48h et 72h. La période d'observation dure 14 jours afin d'établir la réversibilité ou non des effets.

En fonction des résultats du test, la substance est : non classé, irritante (Xi, R38 : Irritant pour la peau), corrosive (C, R34 : cause des brûlures), ou corrosive (C, R35 : cause des brûlures sévères).

Un produit irritant va causer des dommages réversibles à la peau. Tandis qu'un produit corrosif va entrainer des lésions cutanées irréversibles sur la peau pouvant se traduire par une nécrose au travers du derme et de l'épiderme, des ulcèrations, des saignements, des escarres, une dépigmentation de la peau, etc.

❖ <u>Méthodes alternatives validées</u>

• <u>SKINETHIC RHE (Reconstructed Human Epidermis) - EPISKIN :</u>

Ce sont des tests *in vitro* de prédiction du potentiel corrosif ou irritant des substances chimiques. Ils reposent sur le modèle Episkin de l'Oréal, un épiderme reconstruit à partir de kératinocytes humains non transformés et mis en culture sur un support de collagène.

Ces essais de corrosion ou d'irritation cutanée sont basés sur la mesure de la viabilité cellulaire. En effet, un produit chimique corrosif ou irritant va pénétrer à travers le *stratum corneum* et provoquer des lésions des kératinocytes et leur nécrose.

La substance est appliquée localement et uniformément sur le modèle de peau humaine.

L'évaluation de la viabilité cellulaire se fait à l'aide d'un sel de tétrazolium, le MTT. Ce composé est réduit en formazan par les déshydrogénases mitochondriales actives dans les cellules vivantes uniquement. L'absorbance du formazan est mesurée. Elle est proportionnelle à l'activité métabolique et au nombre de cellules viables.

Un produit irritant est mis en évidence par sa capacité à faire chuter la viabilité cellulaire sous un seuil défini (inférieur à 50%). Si la viabilité cellulaire est supérieure à 50%, le produit est considéré comme non irritant pour la peau.

7. Irritation oculaire (68, 69)

Les tests d'irritation oculaire permettent de déterminer le potentiel de la substance de causer des dommages à l'œil. Ils sont le plus souvent réalisés sur les lapins albinos.

La méthode décrite dans les lignes directrices de l'OCDE 405 (test de Draize) consiste à évaluer les lésions oculaires au niveau de la cornée, de l'iris et de la conjonctive et la réversibilité ou non des effets. Une dose de 0,1 ml de substance est instillée dans le sac du tissu conjonctif d'un œil et l'autre œil, non traité, servira de contrôle. La durée d'observation doit être suffisante pour évaluer un effet. Les yeux sont observés à 1h, 24h, 48h et 72h après application. Les scores d'irritation oculaire sont évalués en fonction de l'ampleur de la lésion et de sa nature.

En fonction des résultats du test, la substance est non classé, irritante (Xi, R36 : Irritant pour les yeux), irritante (Xi, R41 : risque de lésions oculaires graves).

Une lésion oculaire grave correspond à des dommages des tissus oculaires ou à une détérioration sévère de la vision suite à l'application de la substance à tester sur la face antérieure de l'œil et qui n'est pas totalement réversible au cours d'une période d'observation de 21 jours.

❖ **Méthodes alternatives validées** (69)

- **BCOP : Test de perméabilité et d'opacité de la cornée de bœuf**

Ce test permet de classer des substances parmi celles causant des lésions graves. Ce test utilise des cornées isolées d'yeux de bovins abattus à des fins commerciales évitant ainsi l'utilisation d'animaux de laboratoire. La substance à tester est appliquée sur la surface épithéliale de la cornée. Chaque groupe comprend 3 yeux.

Le principe est basé sur l'observation de 2 paramètres : la capacité d'un produit à induire une opacité de la cornée par mesure de la diminution de la lumière transmise à travers celle-ci et la perméabilité cornéenne évaluée par le passage de la fluorescéine à travers la cornée *(figure 14)*.



Figure 14 : Test BCOP

Un score final (IVIS : In Vitro Irritation Score) calculé à partir de l'opacité et du passage trans-cornéen de la fluorescéine, permet de classer les produits en fonction de leur pouvoir irritant. Pour exemple : un produit qui obtient un score supérieur de 55.1 est classé en catégorie 1 du Système Général Harmonisé pour la Classification et l'Étiquetage des produits chimiques (SGH), c'est-à-dire entrainant des lésions oculaires graves *(tableau 6)*.

Tableau 6 : Classification en fonction des scores d'irritation (BCOP)

IVIS	**Classification**
0 à 25	Moyennement irritant
25.1 à 55	Modérément irritant à irritant
> 55,1	Irritant à sévèrement irritant

- **HETCAM : Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane**

Le test HET-CAM est réalisé sur 4 œufs après 10 jours d'incubation. Il consiste à observer d'éventuels lésions vasculaires (hyperémie, hémorragie et coagulation) pouvant survenir dans les 5 minutes suivant le dépôt d'une substance sur la membrane chorio-allantoidienne d'œuf de poule embryonné *(figure 15)*.

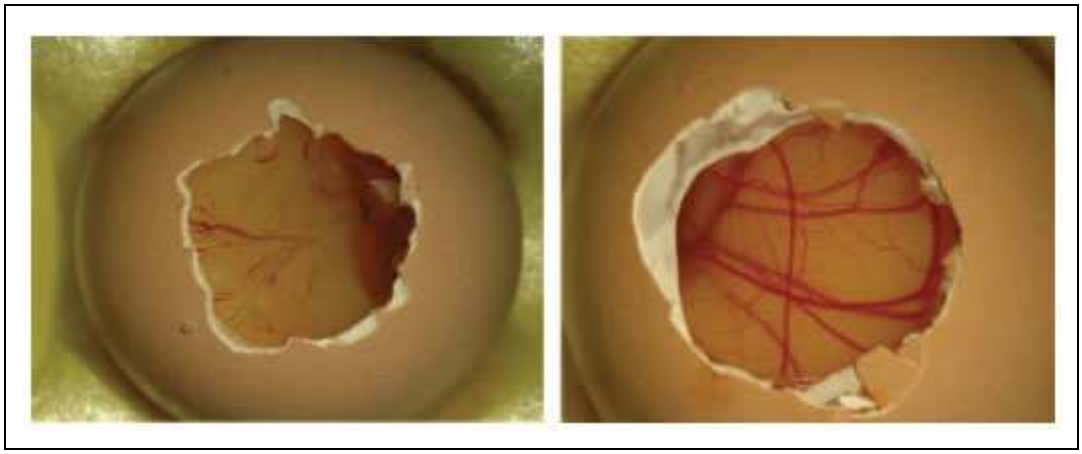


Figure 15 : Test HETCAM

Le délai d'apparition exact des atteintes vasculaires permet de classer la substance selon 4 catégories : pratiquement non irritant, faiblement irritant, modérément irritant et sévérément irritant *(tableau 7)*.

Tableau 7 : Classification en fonction des scores d'irritation (HET-CAM)

Score	**Classification**
0 - 0.9	Pratiquement non irritant
1 – 4.9	Légèrement irritant
5 – 8.9	Modérément irritant
9 – 21	Sévèrement irritant

Un seul test d'irritation oculaire *in vitro* ne pourra pas remplacer le test oculaire *in vivo* pour évaluer le potentiel irritant d'une substance. Pour cela, il faut envisager la combinaison de plusieurs méthodes alternatives.

Les substances dont le pH est inférieur à 2,0 ou supérieur à 11,5 sont considérées comme corrosives. Il n'y a donc pas besoin de réaliser de test pour évaluer leur potentiel irritant pour la peau et pour les yeux.

8. Sensibilisation cutanée

La sensibilisation cutanée correspond à une réaction inflammatoire provoquée par un allergène et qui se traduit par la prolifération de lymphocytes : il s'agit d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire. On parle d'hypersensibilité retardée ou allergie de type IV car les manifestations caractéristiques de l'allergie (dermatite de contact) apparaissent après un nouveau contact avec l'antigène sensibilisant.

- **<u>Test de maximalisation de Magnusson & Kligman et test de Buehler (OCDE 406)</u>** (70)

Ces tests de sensibilisation sont réalisés sur des cochons d'Inde ou cobayes. Ce sont des espèces très sensibles et dont le système immunitaire est très proche de celui de l'Homme.
Pour le test de maximalisation de Magnusson & Kligman (GPMT ou MK test), au moins 10 animaux sont utilisés pour le groupe traité et 5 pour le groupe témoin. Pour le test de Buehler, 20 animaux minimum sont employés pour le groupe traité et au moins 10 pour le contrôle.
Il s'agit d'une évaluation clinique qualitative d'une réaction cutanée inflammatoire (érythème/œdème) après 3 phases :

- ✓ induction de la sensibilisation : les animaux sont exposés une première fois à la substance à tester ;
- ✓ période de repos : un temps de latence d'environ 2 semaines est observé ;
- ✓ déclenchement de la réaction allergique (révélation) : les animaux sont exposés à une dose déclenchante de la substance à testée. C'est la dose non irritante la plus élevée.

Le MK test est mené sur 23-25 jours et le test de Buehler sur environ 30-32 jours.
A la différence du test de Buehler, la réaction allergique est maximalisée par des injections intradermiques et par l'ajout d'adjuvant de Freund lors de l'induction dans le MK test. Dans le test de Buehler, seules des applications topiques sont réalisées.

❖ **<u>LLNA (Local Lymph Node Assay) : Essai de stimulation locale du ganglion lymphatique (OCDE 429)</u>** (71)

Le LLNA consiste à l'évaluation quantitative de la prolifération des lymphocytes du ganglion lymphatique drainant le site d'application de la substance d'essai. La prolifération cellulaire est proportionnelle à la dose appliquée. Elle est mesurée à l'aide du marquage radioactif des cellules du ganglion lymphatique auriculaire.

L'essai est réalisé sur des souris. La substance d'essai est appliquée au dos de l'oreille. Quatre animaux au minimum sont utilisés par groupe de dose, avec au minimum 3 concentrations de la substance d'essai. Les animaux sont sacrifiés au bout de 5 jours et les ganglions lymphatiques sont examinés.

Le LLNA permet de déterminer l'indice de stimulation (SI). Si l'indice de stimulation est supérieur ou égal à 3, la substance d'essai est considérée comme sensibilisante.

9. Phototoxicité : Essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU (OCDE 432) (72)

La phototoxicité est un effet toxique résultant de l'exposition à une substance par voie cutanée ou systémique et déclenchée par la lumière. L'absorption de rayonnements UV par la peau peut entrainer une réaction cutanée (photoirritation qui s'apparente à un coup de soleil (érythème douloureux)) et éventuellement des dommages cellulaires.

Avant d'envisager un test de phototoxicité, une analyse de la structure chimique est effectuée dans un premier temps afin d'identifier d'éventuelles alertes liées à une absorption dans les UV (exemple : présence de double liaisons conjuguées).

Ensuite, il faut réaliser un spectre d'absorption UV de la substance à tester au préalable. En effet, s'il n'y a pas d'absorption entre 280 et 400 nm, la substance ne présente pas de potentiel phototoxique et il est inutile de réaliser l'essai de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU.

Le test de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU utilise des cellules de souris Balb/c 3T3 maintenues en culture durant 24h jusqu'à formation de monocouches. Deux plaques à 96 puits sont pré-incubées pendant 1 heure avec 8 concentrations distinctes de la substance à tester.

L'une des 2 plaques est exposée à la dose d'irradiation non cytotoxique la plus élevée et l'autre plaque (témoin) est maintenue dans l'obscurité.

Le principe de l'essai repose sur la comparaison de la cytotoxicité de la substance d'essai vis-à-vis des cellules Balb/c 3T3 après exposition à la lumière par rapport à la cytotoxicité sans irradiation. La cytotoxicité (mort cellulaire) est mesurée par la diminution de la fixation du colorant vital rouge neutre (NRU : Neutral Red Uptake) 24 heures après le traitement.

Le rouge neutre pénètre les membranes cellulaires et s'accumule dans les lysosomes. Lors de la mort cellulaire, les membranes des lysosomes se lysent, ce qui entraine le relargage du rouge neutre et une diminution de sa fixation. Ce colorant vital permet ainsi de distinguer les cellules viables des cellules endommagées et mortes.

Des courbes concentration-effet (viabilité cellulaire en fonction de la concentration de la substance d'essai) avec ou sans irradiation sont établies. Les concentrations auxquelles la viabilité cellulaire est réduite de moitié (CI_{50}) sont déterminées graphiquement *(figure 16)*.

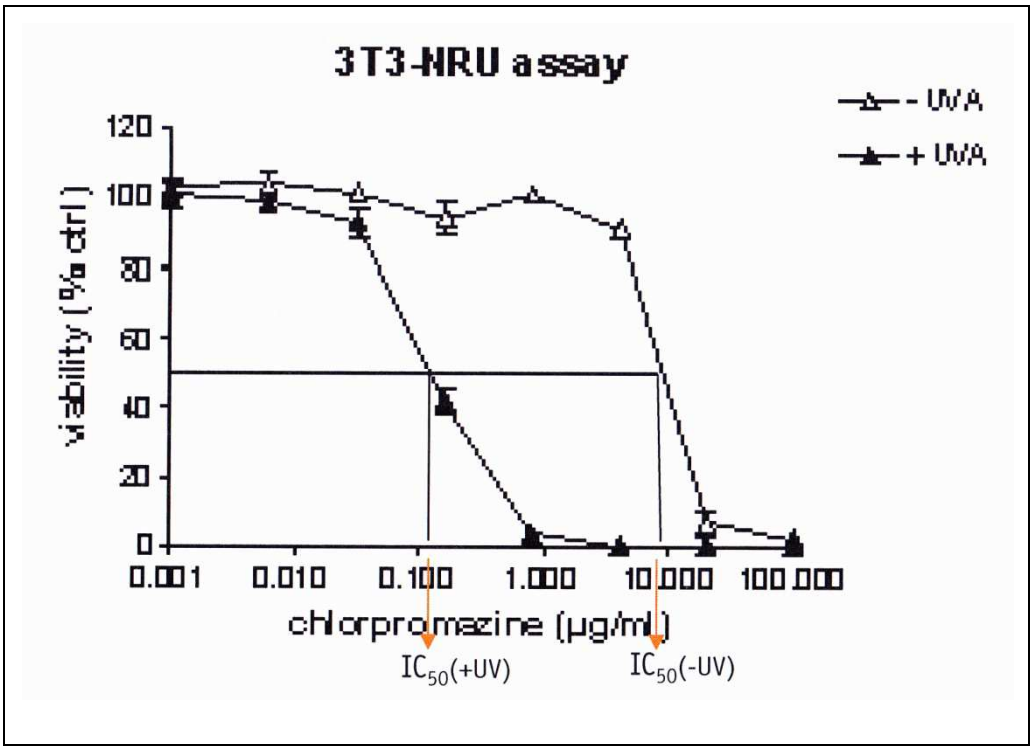


Figure 16 : Exemple de courbe de viabilité cellulaire en fonction de la concentration avec ou sans irradiation

Les valeurs de CI_{50} sont comparées. On calcule ainsi le facteur de photo-irritation (PIF : Photo irritation factor) qui correspond au rapport de la CI_{50} en absence d'irradiation (-UV) sur la CI_{50} en présence d'irradiation (+UV).

$$\mathbf{PIF = CI_{50}(-UV) / CI_{50}(+UV)}$$

Si PIF < 2, la substance ne présente aucune phototoxicité. Si 2 < PIF < 5, il existe une phototoxicité probable. Si PIF > 5, la substance est phototoxique.

Ce test permet de mettre en évidence uniquement les réactions de phototoxicité aigue. Il ne permet pas d'évaluer les effets de photosensibilisation, de photogénotoxicité et de photocancérogénicité.

10. Absorption cutanée

- **L'étude d'absorption cutanée *in vivo* (OCDE 427)** (73) permet la détermination de la pénétration de la substance d'essai à travers la peau dans le compartiment systémique. La substance à tester est radiomarquée et appliquée sur la peau rasée des animaux, le plus souvent des rats. Au moins 4 animaux du même sexe sont employés. La durée d'exposition est en général de 6 à 24h. Les quantités appliquées sont généralement comprises entre 1 et 5 mg/cm2 de peau pour une substance solide et peuvent aller jusqu'à 10 µl/cm2 pour une substance liquide.

  Les animaux sont euthanasiés et la quantité de substance absorbée est estimée (analyse des excrétions, de l'air expiré s'il s'agit d'une substance volatile, du sang, des urines, de la carcasse, du site d'application).
- **L'étude d'absorption cutanée *in vitro* (OCDE 428)** (74) est une méthode validée alternative à l'expérimentation animale. Elle consiste en la mesure de la diffusion d'une substance dans et à travers la peau jusqu'à un réservoir de fluide au cours d'une période de temps donnée (généralement 24h). Cet essai fournit des informations sur l'absorption d'une substance appliquée à la surface d'un échantillon de peau séparant une cellule de diffusion en 2 compartiments : un compartiment donneur et un compartiment receveur. La peau utilisée peut être d'origine humaine ou animale (porc). Les quantités appliquées sont généralement comprises entre 1 et 5 mg/cm2 de peau pour une substance solide et peuvent aller jusqu'à 10 µl/cm2 pour une substance liquide.

  L'absorption d'une substance est mesurée par l'analyse du fluide récepteur et la distribution dans les différentes strates de la peau (*stratum corneum*, épiderme, derme). L'intégrité de la peau doit être parfaitement maintenue. La température doit être constante car elle influe sur la diffusion passive des substances.

Si on ne dispose pas de données expérimentales et que le poids moléculaire de la substance est supérieur à 500 Daltons et que son coefficient de partage octanol/eau est inférieur à -1 ou supérieur à 4, on retiendra une valeur de 10% pour la pénétration cutanée. Si le poids moléculaire est supérieur à 1000 Daltons, on considère l'absorption cutanée comme étant négligeable.

En l'absence de données expérimentales ainsi que de données physico-chimiques, on considèrera une absorption dermique majorée de 100%.

L'évaluation du degré de passage transcutané permet de déterminer la disponibilité systémique de l'ingrédient cosmétique (SED : Systemic Exposure Dose) suite à l'application cutanée.

c) Les calculs d'exposition systémique et de marge de sécurité (24, 25, 51)

Suite à une exposition cutanée, une substance peut traverser la barrière cutanée et atteindre la circulation générale. Si cette substance présente un potentiel toxique, elle peut entrainer une toxicité systémique.

Afin d'évaluer ce risque, on estime la dose d'exposition systémique (SED) consécutive à l'absorption percutanée de cette substance contenue dans un produit cosmétique appliqué à la surface de la peau. La SED est confrontée à la NOAEL, dose sans effet toxique observé au niveau systémique chez l'animal. Le rapport de ces deux doses permet ainsi de définir la marge de sécurité (MoS).

$$MoS = NOAEL/SED$$

Cette marge de sécurité est appliquée pour extrapoler la NOAEL issue d'un groupe d'animaux testés à l'être humain, puis d'individus « moyens » aux sous-populations sensibles.

Il est généralement accepté que la marge de sécurité doit être au moins de 100 pour déclarer l'innocuité pour la santé humaine de l'ingrédient considéré.

Une marge de sécurité supérieure à 100 signifie que l'exposition systémique maximale attendue chez l'homme via les produits cosmétiques est 100 fois inférieure à la plus forte dose sans effet indésirable chez l'animal.

La valeur de 100 résulte du produit d'un facteur 10 correspondant à l'extrapolation de l'animal à l'Homme et d'un autre facteur 10 correspondant aux variations individuelles au sein de la population humaine *(figure 17)*.

Mos = 100 = facteur 10 (variabilité interespèce) x facteur 10 (variabilité intraespèce)

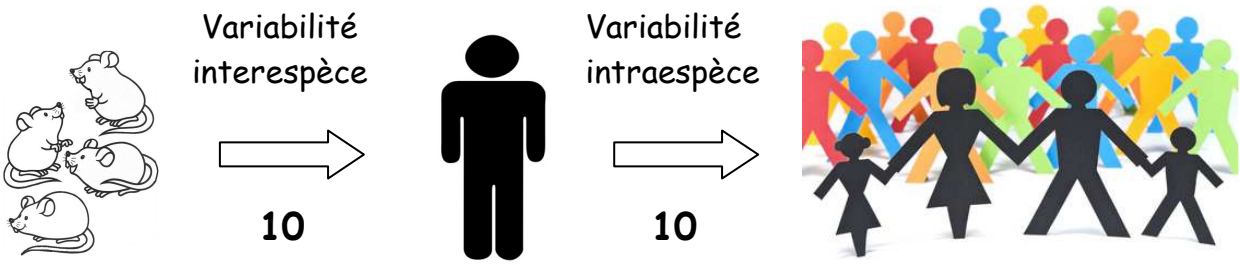


Figure 17 : Schéma de l'extrapolation de l'animal à l'Homme

Si la NOAEL utilisée pour le calcul de la MoS provient d'une étude de toxicité subaiguë (28 jours) au lieu d'une étude de toxicité sub-chronique (90 jours), le SCCS recommande d'appliquer un facteur de sécurité supplémentaire d'une valeur de 3.

Si on ne dispose pas de la NOAEL d'une substance, on peut utiliser la LOAEL pour le calcul de la MoS. Dans ce cas, le SCCS recommande également d'appliquer un facteur de sécurité supplémentaire de 3.

La SED d'un ingrédient cosmétique est la quantité estimée dans la circulation sanguine usuellement exprimée en mg par kilogramme de poids corporel et par jour.

Sachant que la majorité des produits cosmétiques est appliquée sur la peau, la biodisponibilité de la substance dépend de son absorption cutanée.

Selon la manière dont est exprimée l'absorption cutanée, il existe 2 méthodes de calcul de la SED :

1. Dose de substance absorbée exprimée en quantité de substance par surface cutanée d'application ($\mu g/cm^2$) :

$$SED = [DA_a(\mu g/cm^2) \times 10^{-3}(mg/\mu g) \times SA(cm^2) \times F(j^{-1})] \; X \; R \; / \; 60 \; kg$$

SED (mg/kg pc/j) : Dose d'exposition systémique

$DA_a(\mu g/cm^2)$: Dose absorbée par voie cutanée en quantité/cm^2

SA (cm^2): Surface d'application du produit fini dans les conditions normales d'utilisation en cm^2

F (j^{-1}): Fréquence d'application

R : facteur de rétention cutanée

60 kg : Poids standard adulte

- Dose absorbée exprimée en pourcentage de quantité de substance appliquée :

$$SED = [A(g/j) \times 1000 \; mg/g \times C(\%)/100 \times DA_p(\%)/100] \; / \; 60 \; kg$$

SED (mg/kg pc/j) : Dose d'exposition systémique

A (g/j) : Exposition quotidienne au produit fini estimée exprimée en g de substance par jour, selon la quantité appliquée et la fréquence d'utilisation

C (%) : Concentration de l'ingrédient dans le produit fini

DA_p (%) : Dose absorbée par voie cutanée en pourcentage de la dose supposée être appliquée dans les conditions réelles d'utilisation

L'estimation de l'exposition cutanée quotidienne à un produit cosmétique tient compte de sa quantité par application, de sa fréquence d'utilisation, mais également de son facteur de rétention selon qu'il soit « à rincer » ou « sans rinçage ».

Dans le cas des produits « à rincer », on applique un facteur de rétention cutanée. Il prend en compte le rinçage et la dilution du produit fini lors d'une application sur peau humide ou cheveux. En l'absence de données réelles mesurées, le pourcentage de rétention d'un produit destiné à l'adulte est estimé à 1 % pour les shampooings et gels douches et à 10% pour les teintures capillaires (ce sont les valeurs retenues dans les lignes directrices du SCCS).

Les doses absorbées par voie dermique sont issues d'études de passage transcutané. A défaut de disposer de ces données, on considère une pénétration par voie topique de 100 % afin de maximaliser le risque d'exposition systémique.

Pour le calcul de la SED d'un ingrédient cosmétique, nous favorisons l'utilisation de cette formule :

$$SED = [A(g/j) \times 1000\ mg/g \times C(\%)/100 \times DA_p(\%)/100] / 60\ kg$$

En effet, dans l'autre formule, il est nécessaire de disposer de la surface d'application du produit en cm^2 et de la dose absorbée par voie cutanée en quantité/cm^2 et ces données sont très rarement disponibles. Ce n'est pas le cas dans la formule choisie : la quantité appliquée et la fréquence d'utilisation sont des données connues et lorsqu'on n'a aucune information concernant l'absorption dermique, on peut la majorer à 100 %.

Pour calculer la SED, on doit disposer des quantités de produit fini appliquées par jour.

Le SCCS propose ainsi des quantités standards adultes appliquées, exprimées en gramme par jour selon le type de produit utilisé (shampooing, gel lavant, lotion pour le corps,…).

Dans la 8ème révision des lignes directrices du SCCS, les doses d'exposition quotidiennes sont exprimées en milligramme par kilogramme de poids corporel par jour et elles tiennent déjà compte du facteur de rétention.

1. Les paramètres standardisés pour le calcul de l'exposition systémique :

Pour s'assurer qu'un ingrédient cosmétique est sûr dans les conditions normales et prévisibles d'utilisation, il est nécessaire de connaitre le niveau d'exposition systémique de cet ingrédient. Celui-ci dépend de sa concentration dans le produit fini, de la catégorie et des quantités utilisés de produit ainsi que de son absorption dermique.

La confrontation de la SED à la NOAEL permet de vérifier si la concentration envisagée d'un ingrédient cosmétique dans un produit fini respecte la marge de sécurité minimale de 100.

Pour le calcul de l'exposition systémique, le SCCS propose des quantités et des fréquences d'application standards pour diverses catégories de produits finis *(tableau 8)*.

Il recommande aussi l'utilisation d'un poids standard adulte de 60 kg.

Tableau 8 : Quantités quotidiennes standards adultes selon la catégorie du produit des guidelines du SCCS

Product type	**Estimated daily amount applied**	**Retention factor**	**Calculated daily exposure (g/day)**
Bathing and showering			
Shower gel	18.67 g	0.01	0.19
Hand wash soap	20.00 g	0.01	0.20
Hair care			
Shampoo	10.46 g	0.01	0.11
Hair conditioner	3.92 g	0.01	0.04
Hair styling products	4.00 g	0.1	0.40
Semi-permanent hair dyes (and lotions)	35 ml (per application)	0.1	Not calculated
Oxidative/permanent hair dyes	100 ml (per application)	0.1	Not calculated
Skin care			
Body lotion	7.82 g	1.0	7.82
Face cream	1.54 g	1.0	1.54
Hand cream	2.16 g	1.0	2.16
Make-up			
Liquid foundation	0.51 g	1.0	0.51
Make-up remover	5.00 g	0.1	0.50
Eye shadow	0.02 g	1.0	0.02
Mascara	0.025 g	1.0	0.025

Eyeliner	0.005 g	1.0	0.005
Lipstick, lip salve	0.057 g	1.0	0.057
Deodorant			
Deodorant non-spray	1.50 g	1.0	1.50
Deodorant aerosol spray (ethanol-based)	1.43 g	1.0	1.43
Deodorant spray (not ethanol-based)	0.69 g	1.0	0.69
Oral hygiene			
Toothpaste (adult)	2.75 g	0.05	0.138
Mouthwash	21.62 g	0.1	2.16

2. *Exemple de calcul de l'exposition systémique et de la marge de sécurité d'un ingrédient cosmétique dans un produit fini pour adulte*

Afin de calculer l'exposition systémique à une substance, on utilisera la formule suivante recommandée par le SCCS :

$$SED = [A(g/j) \times 1000\ mg/g \times C(\%)/100 \times DA_p(\%)/100] / Poids\ (kg)$$

- **<u>Cas d'un produit corps entier rincé : exemple d'un gel douche(Shower gel)</u>**

  - Quantité appliquée par jour : A = 0,19 g/j

Il s'agit de la quantité standard proposée par le SCCS *(tableau 8)*. Le facteur de rétention de rétention de 0,01 est déjà pris en compte.

- Concentration de l'ingrédient dans le produit fini : C = 5 %
- Absorption percutanée : DA_p = 30 %
- Poids adulte = 60 kg

$$SED = \frac{0,19 \times 1000 \times (5/100) \times (30/100)}{60} = 0,0475\ mg/kg\ pc/j$$

❖ Cas d'un produit corps entier non rincé : exemple d'un lait corporel (Body lotion)

- Quantité appliquée : A = 7,82 g/j

Il s'agit de la quantité standard proposée par le SCCS *(tableau 8)*.

- Concentration de l'ingrédient dans le produit fini : C = 5 %
- Absorption percutanée : DA_p = 30 %
- Poids corporel : 60 kg

$$SED = \frac{7,82 \times 1000 \times (5/100) \times (30/100)}{60} = 1,955 \text{ mg/kg pc/j}$$

La marge de sécurité est calculée selon la formule décrite dans les lignes directrices :

MoS = NOAEL/SED

Si on considère que la NOAEL de la substance est égale à 1000 mg/kg pc/j :

$MoS_{\text{Shower gel}} = 1000/0,0475 = 21053$

$MoS_{\text{Body Lotion}} = 1000/1,955 = 512$

IV. Spécificités de l'évaluation de la sécurité des ingrédients des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans (24, 25, 75, 76, 77)

Les enfants de moins de 3 ans constituent une population sensible. Les produits qui leur sont destinés nécessitent donc une évaluation spécifique afin de garantir la sécurité de ces très jeunes consommateurs.

1) Offre de produits cosmétiques pour bébés (78, 79)

L'offre des produits cosmétiques pour bébés disponible sur le marché est de plus en plus diversifiée. Il existe des produits similaires à ceux des adultes comme les shampooings, les gels lavants, les laits corporels, les crèmes pour le visage, les eaux de toilette… Mais il existe aussi des produits spécifiques pour les enfants de moins de 3 ans tels que les produits destinés à l'hygiène du siège (eaux nettoyantes, laits de toilette sans rinçage), les produits destinés à traiter l'érythème fessier, les lingettes nettoyantes, etc.

On trouve sur le marché des produits solaires pour bébé mais il faut savoir qu'un enfant de moins de 3 ans ne doit pas être directement exposé au soleil afin d'éviter le développement de cancers de la peau à l'âge adulte. La meilleure des protections est de rester à l'ombre et de porter des vêtements couvrants.

2) Composition des produits cosmétiques destinés aux jeunes enfants (80, 81)

Les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans sont soumis à la même règlementation que tous les produits cosmétiques.

Ils ne doivent pas contenir des substances interdites ou des ingrédients à des concentrations dépassant les limites fixées dans les annexes du règlement cosmétique européen.

Les ingrédients entrant dans la composition de ces produits cosmétiques doivent présenter un profil toxicologique parfaitement connu et disposer d'un recul de commercialisation suffisant (leur utilisation a déjà été approuvée dans des produits pour bébés).

Le nombre d'ingrédients dans la formule doit être réduit autant que possible. La fonction de chaque ingrédient devra être clairement définie. La formule du produit fini devra être bien tolérée par la peau de bébé. Pour cela, des tests cliniques de tolérance cutanée seront réalisés sur des volontaires adultes.

L'usage des huiles essentielles et des compositions parfumantes est à éviter à cause de leurs propriétés allergisantes. Les conservateurs doivent être utilisés à la concentration minimale permettant une protection anti-microbienne.

Les ingrédients classés CMR ne doivent pas être utilisés dans la formule des produits cosmétiques pour bébés, sauf si le SCCS émet un avis explicite justifiant leur emploi pour cette population enfantine.

L'ANSM recommande de ne pas introduire dans les produits cosmétiques destinés à des enfants de moins de 3 ans du camphre, de l'eucalyptol et du menthol en raison d'un risque de convulsions et d'absences.

L'ANSM recommande aussi de ne pas utiliser le phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège et de réduire sa concentration maximale autorisée dans les autres types de produits de 1% à 0,4%. Le phénoxyéthanol est un agent conservateur suspecté d'être toxique pour la reproduction et le développement chez l'animal.

3) Cas des produits pour le siège

Les enfants âgés de moins de 3 ans sont soumis à l'utilisation de produits destinés à être appliqués sur le siège. Les conditions d'exposition particulières de ce site d'application expliquent le risque de potentialisation de l'absorption des substances par voie cutanée (milieu occlusif et humide, surface non négligeable, faible épaisseur de l'épiderme des zones génitales, fréquence d'application des produits pour le siège importante).

Selon les lignes directrices du SCCS, il est recommandé d'appliquer le scénario le plus maximalisant ou « worst case scenario » en considérant une pénétration cutanée de 100% (même si des données expérimentales sont disponibles), une surface d'application de 10% de la surface corporelle et une fréquence d'application de 6 fois par jour.

4) Cas des produits « à rincer »

Pour les produits « à rincer », en l'absence de données, un facteur de rétention cutanée après rinçage de 10% sera appliqué. En effet, l'ANSM considère que la valeur de rétention de 1% retenue pour les produits « à rincer » pour adultes est insuffisante et a donc décidé d'appliquer un facteur de sécurité additionnel en considérant une rétention de 10% pour le calcul des marges de sécurité des produits « à rincer » destinés aux enfants de moins de 3 ans (en l'absence de valeurs expérimentales).

5) Notion de facteur de sécurité supplémentaire pour enfants (82, 83)

Des facteurs d'incertitude supplémentaires ont été introduits pour le calcul des marges de sécurité chez les enfants de moins de 3 ans. Ils tiennent compte de la différence du ratio surface/poids qui existe entre les enfants de 0 à 10 ans et les adultes *(tableau 9)*.

Le rapport surface/poids varie en fonction de l'âge de l'enfant, ce qui explique, par conséquent, la nécessité d'établir des facteurs de sécurité supplémentaires par tranche d'âge.

Au vu des différences entre l'adulte et les enfants de moins de 3 ans (au niveau de la structure et physiologie de la peau, du rapport surface/poids, du métabolisme enzymatique, des conditions d'exposition spécifiques,…), il apparait indispensable de les prendre en compte dans le calcul de l'exposition systémique et de la marge de sécurité d'un ingrédient dans un produit fini pour les bébés.

Tableau 9 : Variations du facteur de sécurité supplémentaire en fonction de l'âge

Age	Facteur de sécurité supplémentaire
Naissance	2,3
0 à 6 mois	1,8
6 à 12 mois	1,6
1 à 5 ans	1,5
5 à 10 ans	1,3

6) Calcul de l'exposition systémique d'un ingrédient cosmétique dans un produit fini pour enfants de moins de 3 ans selon les recommandations du SCCS

(84)

Le SCCS ne présente pas les catégories de produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans et ne fournit aucune donnée concernant leur quantité appliquée et leur fréquence d'utilisation. Le calcul des SED reposera donc sur l'utilisation de paramètres standards adultes proposés par le SCCS pour la catégorie du produit fini approprié.

L'ANSM recommande de prendre en compte la différence du rapport surface/masse corporelle qui existe entre les adultes et les enfants :

- soit par l'ajout d'un facteur d'incertitude supplémentaire à la marge de sécurité ; le calcul de la SED se fera alors avec les valeurs d'exposition adultes et le poids adulte,
- soit par l'extrapolation des quantités appliquées par jour définies par le SCCS chez l'adulte avec une surface corporelle de 17500 cm^2 rapportées à la surface corporelle de l'enfant estimée à 2200 cm^2 et en tenant compte du poids corporel de l'enfant (3,4 kg) au niveau du calcul de la SED.

Pour le calcul de la SED, on utilise la formule suivante recommandée par le SCCS :

$$SED = [A(g/j) \times 1000\ mg/g \times C(\%)/100 \times DA_p(\%)/100] / Poids\ (kg)$$

❖ **<u>Cas d'un produit corps entier rincé : exemple d'un gel douche (shower gel)</u>**

- Quantité appliquée par jour :

Elle est calculée à partir de celle définie par le SCCS chez l'adulte avec une surface corporelle de 17500 cm^2 rapportées à la surface corporelle de l'enfant, soit 2200 cm^2.

Le facteur de rétention pour les produits rincés destinés aux enfants de moins de 3 ans est de 10 % au lieu de 1 % pour l'adulte.

Quantité standard adulte proposée par le SCCS = 18,67 g/j *(tableau 8)*

Pourcentage de rétention de 10% chez les enfants : 1,867 g/j

1,867 g/j → 17500 cm^2

X → 2200 cm^2

X = (1,867 x 2200)/17500 = 0,235 g/j

- Concentration de l'ingrédient dans le produit fini : C = 5 %
- Absorption percutanée : DA_p = 30%
- Poids corporel : 3,4 kg

$$SED = \frac{0,235 \times 1000 \times (5/100) \times (30/100)}{3,4} = 1,037 \text{ mg/kg pc/j}$$

❖ Cas d'un produit corps entier non rincé : exemple d'un lait corporel (Body lotion)

- Quantité appliquée par jour :

Elle est calculée à partir de celle définie par le SCCS chez l'adulte avec une surface corporelle de 17500 cm^2 rapportées à la surface corporelle de l'enfant.

Quantité standard adulte proposée par le SCCS = 7,82 g/j *(tableau 8)*

7,82 g/j → 17500 cm^2

X → 2200 cm^2

X = (7,82 x 2200)/17500 = 0,983 g/j

- Concentration de l'ingrédient dans le produit fini : C = 5 %
- Absorption percutanée : DA_p = 30%
- Poids corporel : 3,4 kg

$$SED = \frac{0,983 \times 1000 \times (5/100) \times (30/100)}{3,4} = 4,337 \text{ mg/kg pc/j}$$

La marge de sécurité est calculée selon la formule décrite dans les lignes directrices :

MoS = NOAEL/SED

Si on considère que la NOAEL de la substance est égale à 1000 mg/kg pc/j :

$MoS_{\text{Shower gel}}$ = 1000/1,037 = 964

$MoS_{\text{Body Lotion}}$ = 1000/4,337 = 231

Tableau 10 : Comparaison des SED et des MoS entre adulte et enfant de moins de 3 ans

	SED (mg/kg pc/j)		**MoS**	
	Adulte	**Enfant**	**Adulte**	**Enfant**
Produits corps entier rincés	0,0475	1,037	21053	964
Produits corps entier non rincés	1,955	4,337	512	231

On remarque que les SED calculées pour l'enfant de moins de 3 ans sont supérieures à celles obtenues chez l'adulte. L'exposition systémique est plus importante du fait du rapport surface/masse corporelle plus élevé.

Les marges de sécurité sont toutes supérieures à 100. Elles sont considérées comme acceptables car jugées suffisantes pour garantir la santé du consommateur.

❖ Cas des produits siège non rincés

Les produits pour le siège sont des produits spécifiques des enfants de moins de 3 ans. Il n'existe pas de produits équivalents chez l'adulte permettant une extrapolation adéquate. Le SCCS ne définit ni les catégories de produits cosmétiques ni les quantités maximales d'utilisation relatives aux produits destinés aux enfants de moins de 3 ans. L'ANSM a donc interrogé les industriels afin de recueillir ces données d'exposition.

Pour le calcul de la SED d'un ingrédient entrant dans la composition d'un produit siège non rincé, on considère les paramètres suivants :

- Quantité appliquée par jour :

Selon les informations fournies par la FEBEA, la quantité appliquée est extrapolée à partir de la quantité cumulée de produits cosmétiques appliqués quotidiennement chez l'adulte, telle que définie par le SCCS, soit 1 mg/cm^2, rapportée à la surface du siège estimée à 10% de la surface corporelle totale de l'enfant, soit 220 cm^2.

La fréquence maximale d'utilisation quotidienne des produits destinés au siège est estimée à 6 fois par jour.

1mg → 1 cm^2

X → 220 cm^2

X = 220 mg = 0,22 g

En considérant une fréquence d'application de 6 fois/jour :

X = 0,22 x 6 = 1,32 g/j

Cas particulier : Les produits destinés aux rougeurs du siège sont appliqués en couche épaisse pour traiter les érythèmes fessiers. On considérera alors une quantité appliquée de 2 mg/cm^2.

- Concentration de l'ingrédient dans le produit fini : C = 5%
- Absorption cutanée : DA_p = 100% (« worst case scenario » pour les produits appliqués sur le siège).
- Poids corporel = 3,4 kg

$$SED = \frac{1,32 \times 1000 \times (5/100) \times (100/100)}{3.4} = 19,412 \text{ mg/kg pc/j}$$

Si on considère que la NOAEL de la substance est égale à 1000 mg/kg pc/j :

MoS = 1000/ 19,412 = 52

Dans ce cas, la marge de sécurité est inférieure à 100. Elle est insuffisante pour garantir la sécurité du consommateur.

Afin que la MoS devienne acceptable, la SED doit être diminuée. Pour cela, on peut soit réduire la quantité appliquée par jour soit réduire la concentration de l'ingrédient dans le produit fini.

L'ANSM recommande pour l'évaluation du risque systémique chez les bébés :

- ✓ **de prendre en compte le rapport surface/masse corporelle soit au niveau du calcul de la SED en utilisant les valeurs de la surface corporelle et du poids de l'enfant, soit au niveau des marges de sécurité en appliquant un facteur d'incertitude supplémentaire**
- ✓ **d'appliquer le scénario le plus maximalisant ou « worst case scenario », c'est-à-dire une pénétration par voie topique de 100% pour les produits destinés à être appliqués sur le siège et pour tous les autres produits, en cas d'absence de données expérimentales d'absorption cutanée.**
- ✓ **d'utiliser un facteur de rétention de 10% pour les produits « à rincer », en l'absence de valeurs mesurées réelles.**

Conclusion

La structure de la peau chez l'enfant né à terme diffère peu de celle de l'adulte. Dès la naissance, la fonction de barrière cutanée est mature. La peau de l'enfant n'est pas plus perméable que celle de l'adulte.

En revanche, les enfants de moins de 3 ans présentent des facteurs de risque liés à :

- leurs caractéristiques spécifiques :
  - un rapport surface/masse corporelle plus important que chez l'adulte induisant une toxicité systémique plus importante ;
  - une immaturité fonctionnelle des différents systèmes métaboliques jusqu'à environ 2 ans.
- leurs conditions d'exposition très particulières :
  - la zone du siège : surface non négligeable, milieu occlusif, fréquence d'application importante (jusqu'à 6 fois par jour).

Ces facteurs de risque augmentent le risque d'exposition systémique d'une substance par voie percutanée chez les enfants de moins de 3 ans. Pour cela, les ingrédients entrant dans la composition des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans doivent faire l'objet d'une évaluation spécifique de la sécurité afin de garantir leur innocuité. L'extrapolation de l'adulte à l'enfant s'effectue lors du calcul de la SED ou de la marge de sécurité.

Par ailleurs, les enfants de moins de 3 ans sont également soumis à la problématique des toxicités répétées à long terme et des multi-expositions potentielles. Certains produits sans rinçage peuvent faire l'objet de plusieurs applications par jour entrainant l'absence de limitation de durée dans le temps. L'exposition à plusieurs substances en même temps pose le problème des interactions entre les différents constituants du mélange (synergie, additivité pouvant provoquer une toxicité accrue).

Ces expositions répétées ou prolongées à des agents toxiques uniques ou multiples doivent être évaluées afin d'assurer la sécurité des consommateurs.

Annexe I

ANNEXE I

RAPPORT SUR LA SÉCURITÉ DU PRODUIT COSMÉTIQUE

Le rapport sur la sécurité du produit cosmétique comporte, au minimum, les éléments suivants:

PARTIE A – Informations sur la sécurité du produit cosmétique

1. **Formule quantitative et qualitative du produit cosmétique**

Formule qualitative et quantitative du produit cosmétique, y compris l'identité chimique des substances (nom chimique, INCI, CAS, EINECS/ELINCS, lorsque cela est possible) et leur fonction prévue. Dans le cas des compositions parfumantes et aromatiques, description du nom et du numéro de code de la formule et de l'identité du fournisseur.

2. **Caractéristiques physiques/chimiques et stabilité du produit cosmétique**

Caractéristiques physiques et chimiques des substances ou des mélanges, ainsi que du produit cosmétique.

Stabilité des produits cosmétiques dans des conditions de stockage raisonnablement prévisibles.

3. **Qualité microbiologique**

Spécifications microbiologiques de la substance ou du mélange et du produit cosmétique. Une attention particulière est accordée aux produits cosmétiques utilisés sur le contour des yeux, sur les muqueuses en général, sur une peau lésée, chez les enfants de moins de trois ans, chez les personnes âgées et chez les personnes au système immunitaire fragilisé.

Résultats du challenge test pour la conservation.

4. **Impuretés, traces, informations concernant le matériau d'emballage**

Pureté des substances et des mélanges.

En cas de présence de substances interdites sous forme de traces, éléments prouvant qu'elle est techniquement inévitable.

Caractéristiques pertinentes du matériau d'emballage, notamment sa pureté et sa stabilité.

5. **Utilisation normale et raisonnablement prévisible**

Utilisation normale et raisonnablement prévisible du produit. Le raisonnement est justifié en particulier à la lumière des avertissements et autres explications figurant dans l'étiquetage du produit.

6. **Exposition au produit cosmétique**

Données relatives à l'exposition au produit cosmétique compte tenu des observations faites au point 5 en ce qui concerne:

1) le ou les sites d'application;

2) la ou les zones d'application;

3) la quantité de produit appliquée;

4) la durée et la fréquence d'utilisation;

5) la ou les voies d'exposition normales ou raisonnablement prévisibles;

6) la ou les populations visées (ou exposées). Il convient de tenir compte également de l'exposition potentielle d'une population spécifique.

Le calcul de l'exposition prend aussi en considération les effets toxicologiques à envisager (il peut, par exemple, être nécessaire de calculer l'exposition par unité de surface de peau ou par unité de poids corporel). La possibilité d'une exposition secondaire par des voies autres que celles résultant d'une application directe devrait également être prise en compte (par exemple, inhalation involontaire de sprays, ingestion involontaire de produits pour les lèvres).

Une attention particulière est accordée à toute incidence possible sur l'exposition due à la taille des particules.

7. **Exposition aux substances**

Données relatives à l'exposition aux substances contenues dans le produit cosmétique pour les effets toxicologiques appropriés compte tenu des informations figurant au point 6.

8. **Profil toxicologique des substances**

Sans préjudice de l'article 18, profil toxicologique de la substance contenue dans le produit cosmétique pour tous les effets toxicologiques pertinents. Un accent particulier est mis sur l'évaluation de la toxicité locale (irritation de la peau et des yeux), de la sensibilisation cutanée et, en cas d'absorption UV, de la toxicité photo-induite.

Toutes les voies d'absorption toxicologiques importantes sont examinées ainsi que les effets systémiques, et la marge de sécurité basée sur une NOAEL (no observed adverse effects level - dose sans effet néfaste observé) est calculée. L'absence de ces considérations est dûment justifiée.

Une attention particulière est accordée à toute incidence possible sur le profil toxicologique résultant:

— de la taille des particules, y compris les nanomatériaux,

— des impuretés des substances et des matières premières utilisées, et

— de l'interaction des substances.

Toute utilisation d'une approche par références croisées est dûment étayée et justifiée.

La source des informations est clairement indiquée.

9. **Effets indésirables et effets indésirables graves**

Toutes les données disponibles sur les effets indésirables et les effets indésirables graves pour le produit cosmétique ou, le cas échéant, pour d'autres produits cosmétiques. Ceci inclut des données statistiques.

10. **Informations sur le produit cosmétique**

Autres informations pertinentes, par exemple études existantes chez des volontaires humains, ou résultats dûment confirmés et justifiés d'évaluations de risques qui ont été réalisées dans d'autres domaines pertinents.

PARTIE B – Évaluation de la sécurité du produit cosmétique

1. **Conclusion de l'évaluation**

Indication relative à la sécurité du produit cosmétique au regard de l'article 3.

2. **Avertissements et instructions d'utilisation figurant sur l'étiquette**

Indication de la nécessité de faire figurer sur l'étiquette des avertissements particuliers et les instructions d'utilisation conformément à l'article 19, paragraphe 1, point d).

3. **Raisonnement**

Explication du raisonnement scientifique aboutissant à la conclusion de l'évaluation indiquée au point 1 et aux informations prévues au point 2. Cette explication repose sur les descriptions visées à la partie A. Le cas échéant, des marges de sécurité sont évaluées et analysées.

Elle comprend, entre autres, une évaluation spécifique des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans et des produits cosmétiques destinés exclusivement à l'hygiène intime externe.

Il convient d'évaluer les interactions éventuelles des substances contenues dans le produit cosmétique.

La prise en compte ou non des différents profils toxicologiques est dûment justifiée.

Les incidences de la stabilité sur la sécurité du produit cosmétique sont dûment examinées.

4. **Références de la personne chargée de l'évaluation et approbation de la partie B**

Nom et adresse de la personne chargée de l'évaluation de la sécurité.

Preuve de qualification de la personne chargée de l'évaluation de la sécurité.

Date et signature de la personne chargée de l'évaluation de la sécurité.

Annexe II

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Cette fiche est à faxer dans les plus brefs délais au 01 55 87 42 60 ou à renvoyer à l'adresse en bas de page ou par courriel à cosmetovigilance@ansm.sante.fr

FICHE DE DECLARATION D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) SUITE A L'UTILISATION D'UN PRODUIT COSMÉTIQUE

Merci de conserver au moins 3 mois le ou les produit(s) cosmétique(s) concerné(s) par l'effet indésirable constaté.

Notificateur : médecin, pharmacien, dentiste, autres *

Nom :
Adresse :

Téléphone : / / / / / /
Télécopie : / / / / / /
Mel :
Date d'établissement de la fiche : / / / /

Utilisateur :

Nom (3 premières lettres) : / / / /
Prénom :
Date de naissance : : / / / /

Sexe : F ☐ M ☐

Grossesse en cours : Oui ☐ Non ☐
Profession :

Produit : N° Lot :

Nom complet :

Société /marque :
Usage /fonction du produit :
Lieu d'achat :

Exposition particulière au produit :

Usage professionnel : OUI ☐ *Mésusage* : OUI ☐

Utilisation

Date de 1ère utilisation du produit :
Rythme d'utilisation (par jour / par semaine / par mois) :

Date de survenue de l'effet indésirable : / / / /

Localisation de l'effet indésirable :

Sur la zone d'application du produit : Oui ☐
Réaction à distance de la zone d'application : Oui ☐

☐ **peau**
zone(s) corporelle (s) concernée(s) :

☐ **ongles** ☐ **cheveux** ☐ **dents** ☐ **yeux**

☐ **muqueuses :** oculaire *; auriculaire *; nasale *; buccale *; pharyngée *; pulmonaire *; génitale* ; anale *

Conséquences de l'effet indésirable :

☐ Consultation pharmacien
☐ Consultation médecin
☐ Consultation dentiste
☐ Gêne sociale (préciser) :
☐ Arrêt de travail
☐ Intervention médicale urgente (préciser) :

☐ Hospitalisation
☐ Séquelles, invalidité ou incapacité
☐ Autres (préciser) :

Signes d'accompagnement :

☐ **respiratoires** ☐ **digestifs**

☐ **généraux** ☐ **neurologiques**

Si autre chose , préciser :

Description et délai de survenue de l'effet indésirable :

* *entourer la bonne réponse*

Diagnostic porté par le médecin ou le dentiste, le cas échéant :

Département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage, 143/147 Bd A. France, F-93285 Saint Denis cedex
Tél 01 55 87 42 59 - Fax 01 55 87 42 60

Nom utilisateur (3 premières lettres) : ....

PARTIE A REMPLIR PAR LE PROFESSIONNEL AYANT CONSTATE L'EFFET INDESIRABLE

Antécédents de la personne concernée par l'effet indésirable :

☐ **Allergiques** (préciser)

☐ confirmation par des tests (préciser) :

☐ **Pathologies cutanées** (préciser) :

☐ **Pathologies autres** (préciser) :

Evolution de la réaction indésirable :
Résolution spontanée à l'arrêt des applications : Oui ☐ Non ☐
si oui dans quel délai ?
Mise en œuvre d'un traitement symptomatique ? : Oui ☐ Non ☐
si oui, lequel

Produits associés éventuels : (autres produits cosmétiques, médicaments, compléments alimentaires,...) :
préciser les dénominations commerciales

Enquête allergologique :

Test(s) sur le ou les produits finis concernés par la réaction indésirable :

Produit(s) testé(s)	Méthode(s) utilisée(s) Délai de lecture	Résultats	Commentaires

Test(s) sur les ingrédients ou allergènes suspectés :

Allergène(s)	Méthode(s) utilisée(s) Délai de lecture	Résultats	Commentaires

Test de réintroduction :

Le produit a-t-il été appliqué à nouveau : Oui ☐ Non ☐
Si oui, l'événement indésirable a-t-il récidivé : Oui ☐ Non ☐

Conclusions :
Y-a-t-il, selon vous, un lien de causalité entre l'effet constaté et le produit cosmétique concerné :
Oui ☐ Non ☐ Peut être ☐
Autre(s) cause(s) possible (s) :

Commentaires :

Bibliographie

1. MARK Manuel. La peau. [Ressource électronique]. Faculté de Médecine de Strasbourg. Disponible sur : http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/HISTOFONCTTCHAD/document/17._Peau.pdf?cidReq=HISTOFONCTTCHAD
2. DEMARCHEZ Michel. La peau humaine normale. [En ligne]. Biologie de la peau/Biology of skin. [réf. Du 28 janvier 2011]. Disponible sur : http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article9
3. MARTINI Marie-Claude. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Lavoisier, 1er janvier 2011, 500 p.
4. CEDEF. Histologie de la peau et de ses annexes. [En ligne]. Cours de sémiologie. (réf. De Mai 2011]. Disponible sur : http://document.cedef.org/enseignement/cours_semiologie/CEDEF_histologie_de_la_peau.pdf
5. Laboratoires dermatologiques Eucerin. La peau. [En ligne]. Disponible sur : http://www.eucerin.com/fr/expertise-peau/la-peau/1/
6. Skin Science (L'OREAL). L'univers de la peau. [En ligne]. Disponible sur : www.skin-science.fr
7. BOURILLON A. et al. PEDIATRIE. 6ème édition, ELSEVIER MASSON, 1er janvier 2012, 840 p.
8. MELISSOPOULOS A. et LEVACHER Christine. La peau : structure et physiologie. Tec & Doc Lavoisier, 1998, 152 p.
9. DEMARCHEZ Michel. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes. [En ligne]. Biologie de la peau/Biology of skin. [réf. Du 27 janvier 2011]. Disponible sur : http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10
10. CARIO-ANDRE Muriel. Rôle des mélanocytes dans l'unité épidermique de mélanisation reconstruite *ex vivo* après une irradiation UV aiguë. [Ressource électronique]. Thèse Doctorat, Bordeaux, 2000. Disponible sur : http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/19/41/94/PDF/Thesedoc.pdf

11. DEMARCHEZ Michel. Le mélanocyte et la pigmentation. [En ligne]. Biologie de la peau/Biology of skin. [réf. Du 25 janvier 2011].
Disponible sur : http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article13
12. DEMARCHEZ Michel. Les cellules de Merkel. [En ligne]. Biologie de la peau/Biology of skin. [réf. Du 25 janvier 2011].
Disponible sur : http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12
13. DEMARCHEZ Michel. Les cellules de Langerhans. [En ligne]. Biologie de la peau/Biology of skin. [réf Du 26 janvier 2011].
Disponible sur : http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article11
14. MAZIERE Jean-Claude. HISTO-PHYSIOLOGIE DE LA PEAU ET LIPIDES CUTANES Structure de l'épiderme et particularité du métabolisme des lipides en relation avec la fonction barrière hydrique de la peau, Oléagineux, Corps Gras, Lipides. [En ligne]. Volume 4, Numéro 4, Juillet-Août 1997. Disponible sur :
http://www.jle.com/fr/revues/agro_biotech/ocl/e-docs/00/03/36/70/article.phtml
15. FLUHR Joachim W. Le point sur la barrière épidermique. KERATIN. [Ressource électronique]. N°15, janvier 2009, p. 5-12.
Disponible sur : http://www.recherche-pierre-fabre.com/include/images/keratin/15.pdf
16. DEMARCHEZ Michel. Le système nerveux cutané. [En ligne]. Biologie de la peau/Biology of skin. [réf. Du 25 Mai 2011].
Disponible sur : http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article30
17. DEMARCHEZ Michel. Le derme. [En ligne]. Biologie de la peau/Biology of skin. [réf Du 26 avril 2011]. Disponible sur : http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27
18. ESTRADE Marie-Noëlle. Conseil en cosmétologie. Wolters Kluwer France, 2006, 341 p.
19. DEMARCHEZ Michel. La jonction dermo-épidermique. [En ligne]. Biologie de la peau / Biology of skin. [réf. Du 16 mars 2011].
Disponible sur : http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47
20. WEATHER Paul Richard, YOUNG Barbara, HEATH John W. Histologie fonctionelle. De Boeck Supérieur, 2001, 413 p.
21. CEDEF – Collège des Enseignants en Dermatologie de France. Barrière cutanée. [En ligne]. Cours de sémiologie. Mai 2011. Disponible sur :
http://document.cedef.org/enseignement/cours_semiologie/CEDEF_barriere_epidermique.pdf

22. LORETTE Gérard. Dermatologie pédiatrique. Wolters Kluwer France, 2007, 205 p.
23. PLANTIN P. Peau du nouveau-né. [En ligne]. 28 mars 2012.
Disponible sur : http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1377
24. ANSM. Recommandations relatives aux caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans. [Ressource électronique]. Avril 2010.
25. ANSM. Rapport d'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans. [Ressource électronique]. Saint-Denis, le 29 avril 2010.
26. Revuz J. Sécurité des cosmétiques pour enfants de moins de 3 ans - Rationnel ; méthodes de travail.
27. MANCINI Anthony J. et LAWLEY Leslie P. Chapter 2: Structure and function of newborn skin. Extrait du livre Neonatal dermatology écrit par Eichenfield Laurence F. et al.
Editions : Elsevier Health Sciences, 20 décembre 2007, 376 p.
28. Centre Anti-Poison - CHRU de Lille. Les dangers de l'application de médicaments sur la peau de l'enfant. [En ligne]. Magazine N°31.
Disponible sur : http://cap.chru-lille.fr/GP/magazines/96661.html
29. FEBEA. Sécurité du consommateur. [En ligne].
Disponible sur : http://www.febea.fr/la-reglementation/securite-du-consommateur/
30. ANSM. Règlementation des produits cosmétiques – Questions/Réponses. [Ressource électronique]. 16 avril 2014. Disponible sur :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1ed93fb4443b1a9a7e6cbe1b9a881871.pdf
31. Code de la Santé Publique – Legifrance. Chapitre Ier : Produits cosmétiques. [En ligne]. 30 mai 2014. Disponible sur :
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=0E8AC02161A8791CC45A9142C7A3371D.tpdjo04v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171374&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20121123
32. EUROPA – Synthèse de la législation de l'UE. Produits cosmétiques (à partir de 2013). [En ligne]. [réf. Du 18/02/2010]. Disponible sur :
http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/product_labelling_and_packaging/co0013_fr.htm

33. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Les produits cosmétiques. [En ligne]. [réf. Du 1er juillet 2014]. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/les-produits-cosmetiques-sommaire.html
34. FEBEA – Fédération des Entreprises de la Beauté. Parlons Cosmétiques. Disponible sur : http://www.parlonscosmetiques.com/.
35. FEBEA. Communiqué : Les produits cosmétiques pour enfants sont strictement contrôlés. [Ressource électronique]. 18 septembre 2008. Disponible sur : http://www.febea.fr/secure-0-uploads/media/Communique_FEBEA.pdf-1237957879-91b0a45a45e116dcda368c04d5ceef75.html
36. Journal Officiel de l'Union Européenne. Règlement (CE) N° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF
37. CRESTEY Laure et DE JAVEL Dominique. Evaluation de la sécurité pour la santé humaine des produits cosmétiques. Master 2 Pro Analyse du risque toxicologique pour le consommateur, Brest, 19 janvier 2011.
38. Premium Beauty News. Le règlement européen sur les cosmétiques est en vigueur. [En ligne]. [réf. Du 11 juillet 2013]. Disponible sur : http://www.premiumbeautynews.com/fr/le-reglement-europeen-sur-les,5671
39. ANSM. Nanotechnologies. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Nanotechnologies/Produits-cosmetiques/(offset)/3#paragraph_47166
40. ANSM. Déclarer un effet indésirable. [En ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/(offset)/0
41. ANSM. Surveillance du marché des produits cosmétiques – Les autorités en charge des produits cosmétiques. [En ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Les-autorites-en-charge-des-produits-cosmetiques/(offset)/4
42. LAFFORGUE Christine, THIROUX Jannick. Produits dermocosmétiques : Mode d'emploi. Wolters Kluwer France, 2008, 419 p.

43. Site web officiel de l'Union Européenne. Institutions et autres organes de l'UE. [En ligne]. Disponible sur : http://europa.eu/about-eu/institutions-bodies/index_fr.htm
44. Site de la Commission européenne. La Commission européenne au travail. [En ligne]. [réf. Du 23/06/2014]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/atwork/index_fr.htm
45. Conseil de l'Europe – Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé. La protection de la santé du consommateur. [En ligne]. Disponible sur : http://www.edqm.eu/fr/sante-du-consommateur-1415.html
46. Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs. [En ligne]. [réf. Du 20/08/2010]. Disponible sur : http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/consumer_safety/l28153_fr.htm
47. Scientific Committee on Consumer Saftey. [En ligne]. [réf. Du 15/10/2013]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/index_en.htm
48. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision. [En ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0
49. ANSM. Recommandations aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique. [Ressource électronique] Disponible sur : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/94578f3810ca24fbba18fdbcc08af4fa.pdf
50. ProductLife Group. Substances cosmétiques et règlement 1223/2009 : vos obligations dans la vraie vie. [Ressource électronique]. 21 septembre 2012. Disponible sur : http://www.productlife-group.com/productlife_images/divers/business-breakfast/Substances_cosmetiques_Matinales_PLG_Sept2012.pdf
51. SCCS. The SCCS's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 8th revision, 11 december 2012. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_006.pdf
52. LANGLEY C. et LANGLEY G. Rapport de One Voice : Le test sur les animaux dans l'industrie des cosmétiques en France. [Ressource électronique]. Décembre 2003.

53. RICHEUX François. Importance de la toxicologie pour garantir la sécurité des substances : Réglementation et Essais. UE Culture Industrielle 2, 5ème année de pharmacie, 4 novembre 2011.
54. Portail de la Commission européenne sur les produits cosmétiques. [réf. Du 16/07/2010] Disponible sur : http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/index_fr.htm
55. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°401 : Toxicité orale aiguë. [Ressource électronique]. 24 février 1987.
56. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°407 : Toxicité orale à doses répétées – pendant 28 jours sur les rongeurs. [Ressource électronique]. 16 octobre 2008.
57. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°408 : Toxicité orale à doses répétées – rongeurs : 90 jours. [Ressource électronique]. 21 septembre 1998.
58. INRS. Le risqué chimique. [En ligne]. Disponible sur : http://www.miniseminaires.com/wp-content/uploads/2013/11/Risque-chimique.pdf
59. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°421 : Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement. [Ressource électronique]. 27 juillet 1995.
60. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°414 : Etude de la toxicité pour le développement prénatal. [Ressource électronique]. 22 janvier 2001.
61. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°416 : Etude de toxicité pour la reproduction sur deux générations. [Ressource électronique]. 22 janvier 2001.
62. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°471 : Essai de mutation réverse sur des bactéries. [Ressource électronique]. 21 juillet 1997.
63. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°474 : Le test de micronoyaux sur les érythrocytes de mammifères. [Ressource électronique]. 21 juillet 1997.

64. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°487 : Essai in vitro de micronoyaux sur cellules de mammifères. [Ressource électronique]. 23 juillet 2010.
65. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°476 : Essai in vitro de mutation génique sur des cellules de mammifères. [Ressource électronique]. 21 juillet 1997.
66. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°473 : Essai d'aberration chromosomique in vitro chez les mammifères. [Ressource électronique]. 21 juillet 1997.
67. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°404 : Effet irritant/corrosif aigu sur la peau. [Ressource électronique]. 24 avril 2002.
68. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°405 : Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux. [Ressource électronique]. 2 octobre 2012.
69. LAIGNIER CAZEDEY Edith Cristina et al. Corrositex, BCOP and HET-CAM as alternative methods to animal experimentation. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. Volume 45, N°4, October/December, 2009.
70. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°406 : Sensibilisation de la peau. [Ressource électronique]. 17 juillet 1992.
71. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°429 : Sensibilisation cutanée, Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques. [Ressource électronique]. 23 juillet 2010.
72. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°432 : Essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU. [Ressource électronique]. 23 novembre 2004.
73. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°427 : Absorption cutanée : méthode in vivo. [Ressource électronique]. 23 novembre 2004.
74. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. Essai n°428 : Absorption cutanée : méthode in vitro. [Ressource électronique]. 23 novembre 2004.

75. DGCCRF et ANSM. Synthèse de l'enquête réalisée sur les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans. [Ressource électronique]. 2008-2009. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/665b993017e2e862b0bfa7f1cf9dbf77.pdf
76. ANSM. Evaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans – Point d'information. [En ligne]. [réf. Du 14/05/2010]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evaluation-de-la-securite-des-produits-cosmetiques-destines-aux-enfants-de-moins-de-trois-ans-Point-d-information
77. FEBEA. Recommandations 2009-01. Bonnes pratiques pour le développement de produits de toilette à destination des enfants de moins de 3 ans. Juillet 2009.
78. Laboratoires Klorane – Bébé. [En ligne]. Disponible sur : http://www.laboratoires-klorane.fr/bebe/
79. Gamme Mustela Bébé - Soins quotidiens pour bébés. Disponible sur : http://www.laboratoires-klorane.fr/bebe/
80. ANSM. Camphre, eucalyptol et menthol dans les produits cosmétiques destinés aux enfants : l'AFSSAPS publie des recommandations pour les industriels. [En ligne]. [réf. Du 5 août 2008]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Camphre-eucalyptol-et-menthol-dans-les-produits-cosmetiques-destines-aux-enfants-l-Afssaps-publie-des-recommandations-pour-les-industriels/(language)/fre-FR
81. ANSM. L'ANSM recommande de restreindre la concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de 3 ans – Point d'information. [En ligne]. [réf. Du 26 novembre 2012]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-recommande-de-restreindre-la-concentration-de-phenoxyethanol-dans-les-produits-cosmetiques-destines-aux-enfants-de-moins-de-3-ans-Point-d-information
82. KROES R. et al. Food and Chemical Toxicology (42), 65-83, 2006.
83. RENWICK A.G. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. Food Additives and Contaminants, Volume 15, Suppl : 17-35, 1998.

84. ANSM. Ingrédients dans les produits cosmétiques incriminés par le comité pour le développement durable en santé (C2DS). Analyse des données d'expostion recueillies auprès de l'industrie et évaluation du risque pour les enfants de moins de 3 ans. [Ressource électronique]. 3 décembre 2009. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9c9005c3e4124e61633455da06a64a07.pdf

RESUME en français :

Le règlement européen (CE) N°1223/2009 exige que les produits cosmétiques mis sur le marché soient sûrs pour la santé humaine lorsqu'ils sont utilisés dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles. Pour cela, les ingrédients cosmétiques doivent faire l'objet d'une évaluation de la sécurité. Celle-ci se base sur les données de caractérisation et le profil toxicologique de la substance, sur le niveau d'exposition ainsi que sur les caractéristiques spécifiques des zones corporelles sur lesquelles le produit fini sera appliqué ou de la population à laquelle il est destiné. Cette démarche permet d'assurer l'innocuité des produits cosmétiques et de garantir la sécurité des consommateurs.

Contrairement aux prématurés, la peau du nouveau-né à terme est quasiment identique à celle de l'adulte. Mais les enfants de moins de 3 ans présentent des particularités : un rapport surface/masse corporelle plus élevé que celui de l'adulte, une immaturité fonctionnelle des différents systèmes métaboliques et des conditions d'exposition spécifiques, en particulier au niveau de la zone du siège. Tous ces paramètres augmentent le risque d'exposition systémique d'une substance par voie percutanée chez les enfants de moins de 3 ans ; d'où la nécessité d'une évaluation spécifique de la sécurité des ingrédients cosmétiques qui leur sont destinés. L'ANSM a émis des recommandations afin de prendre en compte les facteurs de risque potentiels (rapport surface/masse corporelle, produits destinés au siège et produits avec ou sans rinçage) lors de l'évaluation de la sécurité et plus précisément pour le calcul des marges de sécurité.

TITRE en anglais :
SAFETY EVALUATION OF COSMETIC INGREDIENTS INTENDED FOR CHILDREN UNDER THREE YEARS OLD

DISCIPLINE : PHARMACIE

MOTS-CLES :
Evaluation de la sécurité – Ingrédient cosmétique – Enfant de moins de trois ans – Peau – Règlement cosmétique européen – Profil toxicologique – Exposition systémique – Rapport surface/poids

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :
U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques
UNIVERSITE BORDEAUX 2 – Victor Segalen
146, rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex