



HAL
open science

Cosmétiques et nouveau-nés. Évaluation de la sécurité d'emploi de 3 conservateurs : les parabènes, les isiothiazolinones et le phénoxyéthanol

Charlotte Desplantes

► **To cite this version:**

Charlotte Desplantes. Cosmétiques et nouveau-nés. Évaluation de la sécurité d'emploi de 3 conservateurs : les parabènes, les isiothiazolinones et le phénoxyéthanol. Gynécologie et obstétrique. 2015. dumas-01250737

HAL Id: dumas-01250737

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01250737v1>

Submitted on 5 Jan 2016

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.

2015 MSF 686

DEPARTEMENT DES ETUDES DE SAGE-FEMME

DIPLOME DE FORMATION APPROFONDIE EN SCIENCES MAIEUTIQUES

MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

PROMOTION 2015

N° 686

COSMETIQUES ET NOUVEAU-NES

Evaluation de la sécurité d'emploi de 3 conservateurs :
les parabènes, les isothiazolinones et le phénoxyéthanol

Présenté et soutenu publiquement en juin 2015

Par Charlotte DESPLANTES

Née le 15 octobre 1991 à Levallois-Perret (92)

Directeur de Mémoire : Docteur Marc LAURENT, *Pharmacien, PH*

DEPARTEMENT DES ETUDES DE SAGE-FEMME
DIPLOME DE FORMATION APPROFONDIE EN SCIENCES MAIEUTIQUES

MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME
PROMOTION 2015

COSMETIQUES ET NOUVEAU-NES

Evaluation de la sécurité d'emploi de 3 conservateurs :
les parabènes, les isothiazolinones et le phénoxyéthanol

Présenté et soutenu publiquement en juin 2015

Par Charlotte DESPLANTES

Née le 15 octobre 1991 à Levallois-Perret (92)

Directeur de Mémoire : Docteur Marc LAURENT, *Pharmacien, PH*

REMERCIEMENTS

Merci à toutes les personnes ayant contribué à l'aboutissement de ce travail :

Un grand merci à Marc LAURENT pour son investissement et sa grande disponibilité dans la réalisation de ce travail, merci pour tes encouragements et tes précieux conseils.

Merci à Madame HEBERT pour ses conseils et son aide,

Merci à Madame LE GUEN d'avoir été présente et à l'écoute durant ces 2 années,

Merci à Madame DARCET pour son aide et sa contribution à ce travail,

Merci aux Docteurs BALGUERIE et TETART pour leur participation à l'initiation de ce travail et leur judicieuse orientation,

Merci à Joanne qui m'a soufflé l'idée de ce travail,

Merci à K, vieil ami grâce à qui ce travail peut avoir lieu,

Merci à William et Thibaut pour leur talent en anglais.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	3
1. Caractéristiques physiologiques de la peau d'un nouveau-né.....	3
1.1 Particularités anatomiques.....	3
1.2 Particularités fonctionnelles	6
2. Les cosmétiques et les nouveau-nés.....	10
2.1 Réglementation.....	10
2.2 Évaluation de la sécurité des produits cosmétiques	12
2.3 Compositions des cosmétiques	19
3. Polémique autour des conservateurs.....	20
3.1 Parabènes.....	23
3.2 Isothiazolinone.....	31
3.3 Phénoxyéthanol.....	35
DISCUSSION.....	47
1. Facteurs d'influences sur le choix du produit cosmétique	47
1.1 Marketing, packaging : Promotion des produits.....	47
1.2 Obligation d'Étiquetage	50
1.3 Alternatives à ces conservateurs.....	52
2. Avis personnel.....	55
CONCLUSION.....	59
INDEX DES FIGURES.....	60
INDEX DES TABLEAUX	61
INDEX DES ABREVIATIONS	63
BIBLIOGRAPHIE :	65
ANNEXE I.....	74
ANNEXE II	76
ANNEXE III.....	77

INTRODUCTION

Aujourd'hui, les produits cosmétiques destinés aux nouveau-nés sont quotidiennement employés par les parents mais tous ne sont pas anodins. La notion de toxicité est au cœur de l'actualité et interroge les parents.

J'ai été confrontée aux interrogations de ces derniers à propos des différents cosmétiques destinés à leurs enfants. Entre les différents produits de toilettes, lotions, crèmes pour le corps ou pour le siège, les parents se tournent souvent vers les professionnels de santé, et notamment les sages-femmes en maternité, pour avoir des informations et être rassurés sur leur innocuité. Il faut reconnaître que le choix est vaste et que le marketing autour de ces produits ne facilite pas la décision. Il existe un nombre considérable de substances auxquelles nous sommes potentiellement exposés du fait de la multiplicité des produits d'usages courant qui en contiennent. Nous voyons, de plus en plus, l'éviction de certaines substances dans les produits cosmétiques mise en avant comme argument de sécurité d'emploi. Beaucoup de composants sont actuellement sujet à controverse, notamment accusés d'être perturbateurs endocriniens, sans que pour autant la législation à leur égard soit claire. Les médias communiquent régulièrement sur le potentiel danger ou la découverte d'un risque toxique pour une molécule, et c'est à chaque fois une nouvelle polémique qui débute. Ce phénomène récurrent incite les parents à se tourner vers de nouvelles cosmétiques biologiques ou naturelles, associées à une plus grande innocuité dans leurs esprits, pour répondre à leurs inquiétudes. (1) Que ce soit du côté des parents ou des sages-femmes, les connaissances pour effectuer un achat éclairé ou pour le conseiller sont bien souvent imprécises et limitées. Il n'existe pas de recommandations unanimes. Les conseils prodigués par les sages-femmes restent subjectif et basé sur des expériences personnelles.

L'article 2 du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques ainsi que l'article L5131-1 de la loi n° 2014-201 du 24 février 2014, portant diverses dispositions

d'adaptation au droit de l'Union européenne dans le domaine de la santé (article 3), définit le produit cosmétique comme :

« Toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. (2,3) »

Il existe un marché spécifique, considérablement développé, destiné aux enfants et en particulier aux nouveau-nés du fait de particularités et de fragilités dermatologiques. Bien que, l'Institut National de Prévention et d'Éducation à la Santé (INPES) et les dermatologues recommandent d'utiliser peu de crèmes et cosmétiques sur le nourrisson, leur consommation demeure quasi-quotidienne. (4,5) En effet, depuis une vingtaine d'année, il est considéré qu'un nouveau-né américain se voit appliquer plus de 8 cosmétiques différents sur la peau au cours des 6 premiers mois. La situation serait similaire en France. (2,6,7)

Chaque parent applique instinctivement un principe de précaution à l'égard de son enfant et n'emploierait consciencieusement pas un produit cosmétique dont la sécurité d'emploi est incertaine ou douteuse, ou mettant en péril la santé de leur progéniture. Pourtant, bien que les cosmétiques tendent à affiner leur innocuité, de plus en plus de composants de ces produits usuellement consommés sont suspectés d'être néfastes, d'avantage envers les nouveau-nés du fait de leurs particularités dermatologiques. Dans ce travail, nous traiterons 3 molécules sélectionnées pour la controverse qui les entourent : les parabènes, l'isothiazolinone et le phénoxyéthanol. Où en sont les connaissances actuelles et la législation pour ces 3 molécules ? Quels conseils donner aux parents ?

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Caractéristiques physiologiques de la peau d'un nouveau-né

1.1 Particularités anatomiques

La peau du nouveau-né à terme diffère de celle de l'homme adulte. Elle a toutefois la même composition histologique avec l'épiderme et ses annexes (poils, glandes sébacées, glandes sudorales et ongles), le derme et l'hypoderme et est considérée comme mature dès la naissance à terme de l'enfant. (8)

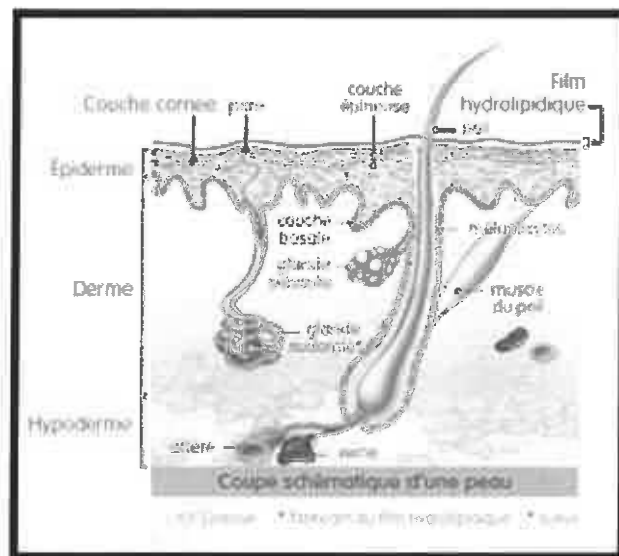


Figure 1 : Coupe de la peau d'un nouveau-né (9)

1.1.1 L'épiderme

Le tissu cutané d'un enfant né à terme est mature. Chez cette population, l'épaisseur de l'épiderme et la résistance mécanique des jonctions dermo-épidermiques sont identiques à celles de l'adulte. La couche cornée, qui fait office de barrière cutanée, possède la même épaisseur chez l'enfant né à terme et chez l'adulte.

Chez un nouveau-né né prématurément, la couche cornée et l'épaisseur de l'épiderme sont moindres. La peau présente une immaturité fonctionnelle et structurelle. Néanmoins la maturation après la naissance chez un prématuré est rapide. (10)

Les glandes sébacées (annexes du poil) sont stimulées *in utero* par les androgènes maternels puis sont au repos durant l'enfance avant d'être réactivées à la puberté. Dès le 3^{ème} trimestre de grossesse, elles sont fonctionnelles et sécrètent des squalènes et des cires qui entrent, avec les triglycérides et le cholestérol, dans la composition du *vernix caseosa*. Ce dernier est un film hydrolipidique présent physiologiquement sur la peau du nouveau-né et dont le rôle dans la protection mécanique et bactérienne est discuté. Toutefois, il permettrait de préserver l'hydratation de la peau dans les heures suivant la naissance, en limitant les pertes d'eau se produisant suite à l'adaptation de la peau à un nouvel environnement.(11) L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande donc d'attendre 6 heures avant de baigner les enfants afin de profiter des bienfaits du vernix caseosa. (10) L'hydratation de la peau attendra sa valeur normale après 2 semaines de vie. Le tissu cutané a besoin de quelques semaines afin d'assurer son rôle de barrière mécanique, chimique et microbiologique. (13)

Dès la naissance, les mélanocytes sont présents dans la peau, en revanche, leur capacité à synthétiser de la mélanine est réduite. La pigmentation de la peau et la photoprotection n'est donc pas efficace avant plusieurs mois. Il est donc important de protéger les enfants du soleil afin d'éviter des lésions des kératinocytes ou des cellules germinatives, ce qui entraînerait une augmentation du risque de cancer de la peau à l'âge adulte. (5,8,14)

1.1.2 Le derme

Le derme présente une hyperélasticité physiologique et il est plus fin chez un nouveau-né qu'à l'âge adulte. Chez le nouveau-né, le derme est plus riche en fibroblastes et moins pourvu de collagène que chez l'adulte. Le réseau élastique est moindre. En revanche les protéoglycannes fixant l'eau sont plus importants d'où l'hyperélasticité physiologique retrouvée. (15)

Les glandes sudorales du derme peuvent être de type eccrines ou apocrines. Les premières s'abouchent à la surface de la peau au niveau du front, des paumes et de la plante des pieds. La sueur qui y est sécrétée est inodore et incolore. Les secondes se situent au niveau des aisselles, de l'aîne, des aréoles et des zones barbues de l'homme. Elles sont annexées à un follicule pilo-sébacé et sécrètent une sueur jaunâtre et odorante. Si ces dernières ne sont fonctionnelles qu'à la puberté, les glandes eccrines sont matures dès la naissance et participent à la thermorégulation (de façon moindre que chez l'adulte), d'autant plus en période de fortes chaleurs, d'où les difficultés à s'autoréguler.

Ainsi, avec l'aide des glandes sébacées de l'épiderme, les enfants développent un film hydrolipidique plus mince et moins résistant que l'adulte, ayant pour conséquence une peau moins lubrifiée, un dessèchement plus rapide, une sensibilité aux agressions climatiques majorée, une mauvaise régulation thermique et un déséquilibre de la flore cutanée. (8,10,14)

1.1.3 L'hypoderme

Un autre facteur expliquant les difficultés de thermorégulation siège au niveau de l'hypoderme. Ce dernier est mince et assure donc moins bien l'isolation thermique. La température est donc plus instable et subit les variations extérieures. (11,15)

Il en est de même à propos de la vascularisation cutanée, celle-ci est immature jusqu'à 4 semaines après la naissance et les phénomènes de vasoconstriction et vasodilatation permettant de pallier les variations climatiques ne sont pas optimales. Aussi, face au froid, le nouveau-né met en place, en plus d'une vasoconstriction périphérique, une production de chaleur métabolique par oxydation du tissu adipeux (brun). Face à la chaleur, il active sa sudation et réagit par vasodilatation périphérique.

A la naissance, ces mécanismes de régulation existent mais ne sont pas aussi performant qu'à l'âge adulte. De plus, la régulation de la température par les glandes sudoripares ne permet pas une perte de chaleur convenable. Ces mécanismes expliquent les difficultés rencontrées par le nouveau-né pour sa thermorégulation et sa sensibilité aux variations de température. (8,14,15)

Les particularités anatomiques du nouveau-né sont résumés dans le tableau I qui suit :

Tableau I : particularités anatomiques de la peau du nouveau-né.

	Nouveau-né à terme
Épiderme	= adulte
Jonction épidermo-dermique	= adulte
Derme	Hyperélasticité physiologique
Hypoderme	Peu développé
Vascularisation	Immaturité transitoire jusqu'à semaines

En dehors de ces rôles dans la thermorégulation, la peau assure l'absorption des substances exogènes mais aussi un rôle de barrière contre les micro-organismes.

1.2 Particularités fonctionnelles

La peau est la première interface entre le nouveau-né et son environnement. Elle est en contact permanent avec l'extérieur, c'est la principale ligne de défense face aux agressions. Elle se doit de protéger les tissus sous-jacents des contraintes mécaniques, chimiques et microbiologiques. La peau du nouveau-né diffère de celle de l'adulte anatomiquement mais aussi dans un certain nombre de fonctions pour lesquelles elle est immature. L'impact d'un cosmétique sur la peau d'adulte ou d'enfant ne sera donc pas le même. (9,14)

1.2.1 L'absorption cutanée

L'absorption percutanée correspond au transfert d'une substance à travers la peau depuis le milieu extérieur jusqu'au sang. Elle résulte de deux phénomènes successifs, d'abord la pénétration de la substance à travers la peau puis sa résorption par la circulation sanguine. (10)

Les variations d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion entre l'enfant et l'adulte s'observent dans les premières semaines de la vie. Elles concernent principalement les fonctions hépatiques et rénales immatures. Ces

fonctions métaboliques sont raisonnablement matures et identiques à celles de l'adulte vers 6 mois et complètement matures vers 12 mois. (7,10,15)

L'absorption est fonction de l'épaisseur de la couche cornée, or cette dernière est variable selon les parties du corps. Plus la couche cornée est fine, plus le coefficient d'absorption est élevé et le cosmétique pénètre l'épiderme (voir tableau II).

Tableau II : Influence de l'épaisseur de la couche cornée en fonction de la localisation (6)

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

D'autres facteurs, illustrés dans le tableau III, entrent en jeu, tels que l'âge gestationnel, l'étendue et le site de la peau concerné, la présence d'une effraction de la peau ou d'une dermatose et le type de substance. (7)

Un autre facteur majeur influençant l'absorption est le rapport surface/poids (tableau IV). Chez le nouveau-né, la surface d'exposition de la peau rapportée au poids est proportionnellement beaucoup plus importante que chez l'adulte .

Ainsi, à absorption identique pour une surface donnée, la dilution des produits absorbés se fera dans un volume moindre pour le nouveau-né. Cela explique qu'un topique potentiellement toxique le sera d'autant plus chez un nouveau-né. En revanche, l'élimination est identique. (10,14,15)

Tableau III : Principaux paramètres modifiant le degré d'absorption. (10)

Paramètres considérés	Caractéristiques communes Enfant/Adulte relatives aux paramètres susceptibles de moduler le degré d'absorption percutané	Caractéristiques spécifiques Enfant/Adulte relatives aux paramètres susceptibles de moduler le degré d'absorption percutané
Âge gestationnel		100 à 1000 fois augmenté avant 26 semaines
Site d'application	Selon zone anatomique concernée Dermatose	Dermatose néonatale Dermatose de cause externe Dermites des plis (ex : irritation, contact) Dermites des convexités (ex : macération, psoriasis des langes)
Effraction cutané		3 fois plus élevé chez le nouveau- né
Rapport surface/poids		1,03 versus 1,1
Densité		
Type de substance	Fonction de masse moléculaire/solubilité	

Tableau IV : Rapport surface/poids (10)

	Surface en m ²	Poids	Dose systémique
Adulte	1,7	70	1
Nouveau-né	0,22	3,4	2,7

1.2.2 Les pertes en eau trans-épidermiques

La perte en eau transdermique ou perte insensible d'eau mesure le taux d'évaporation de l'eau à la surface de la peau. C'est un moyen efficace d'estimer la maturité fonctionnelle de la peau et l'intégrité de la barrière cutanée. Cette diffusion à travers la couche cornée de l'épiderme est fonction de plusieurs facteurs : âge gestationnel, température, humidité ambiante, anomalies cutanées, agents topiques utilisés... Chez un nouveau-né à terme, ces pertes sont quasi identiques à celles de l'adulte tandis qu'elles sont 5 fois inférieures chez un nouveau-né prématuré. (7,10)

1.2.3 Protection contre les micro-organismes

Sauf pathologie, l'enfant naît stérile. Il suffit de quelques jours, voire de quelques heures, à la flore microbienne pour coloniser la peau. Ainsi, le pH de la peau passe d'un état neutre à la naissance à un pH acide autour de 4,5-6 à 3 mois. Le pH est le premier mécanisme contribuant à lutter contre la croissance des germes pathogènes de surface. D'autres éléments viennent renforcer son action comme la desquamation qui élimine les bactéries adhérentes, la faible teneur en eau en surface, la présence d'acides gras libres et la présence d'une flore commensale. La présence également en nombre de peptides antibactériens à action bactéricide à la surface de la peau traduit une adaptation face à l'immaturation de la réponse immunitaire cellulaire du nouveau-né. (7,14)

Chez le nourrisson, la flore microbienne de surface comporte des streptocoques et des staphylocoques *epidermidis* qui ont un effet protecteur, en empêchant le développement de la flore pathogène. Le suivi de prélèvements bactériologiques effectués deux à cinq heures après la naissance, montre une élévation de la flore microbienne globale plus ou moins importante selon la zone anatomique considérée. Ces variations sont résumées ci-dessous : (10)

Tableau V : Colonisation bactérienne par la flore anaérobie chez 25 nouveau-nés en fonction de la zone anatomique (colonies/cm²).

	2-5h	24H	48H	5j
Creux inguinal	42	4 120	10 120	12 240
Scalp	36	540	545	2 736
Pli inguinal	51	214	220 100	440 000

1.2.4 Spécificité de la zone du siège

Jusqu'à l'acquisition de la propreté à l'âge de deux ou trois ans environ, le siège présente des caractéristiques particulières vis-à-vis de l'exposition aux cosmétiques du fait du port de la couche. Le siège d'un nouveau-né représente une surface corporelle importante d'environ 10% dont la couche cornée est fragilisée par l'occlusion, les frottements de la couche et le contact avec les selles et urines. (14)

L'occlusion provoquée par le port de la couche inhibe l'évaporation de l'eau à la surface de la peau, ce qui maintient la peau dans une atmosphère humide persistante. L'eau s'accumule alors dans les cellules et brise les structures lipidiques engendrant le décollement de la couche cornée. (16)

La peau du nouveau-né est de pH neutre à la naissance puis s'acidifie dans les heures qui suivent afin d'entretenir la flore microbienne saprophyte. Au contact des urines et des selles et de la macération, le pH est susceptible d'être alcalinisé par la libération d'ammoniaque due à la transformation de l'urée au contact des selles via l'uréase. Cette alcalisation entraîne une désorganisation lipidique, augmente la perméabilité cutanée et déséquilibre la flore. De plus, l'augmentation du pH active des enzymes présentes dans les selles (lipases, protéase) qui elles-mêmes modifient la couche cornée et les kératinocytes présents dans l'épiderme et engendrent l'irritation de ce dernier.

Néanmoins, malgré les risques potentiels liés à cette occlusivité, une diminution significative de l'incidence et de la sévérité de l'érythème fessier, a été observée ces dernières années. Cette diminution est attribuée à la qualité des changes à usage unique, actuellement sur le marché. L'utilisation de ces changes est fortement répandue dans les pays industrialisés et leur technologie a considérablement évolué, contribuant ainsi à la santé du siège du nourrisson et jeune enfant. (10,14)

2. Les cosmétiques et les nouveau-nés

2.1 Réglementation

Le mot cosmétique vient du grec *Kosmêticos* qui signifie « relatif à la parure ». En France, la mise en place d'un cadre légal fait suite à l'affaire du talc de Morhange de 1972, où 36 bébés décédèrent suite à une intoxication à l'hexachlorophorène, un produit alors utilisé comme antifongique et antibactérien. Le 10 juillet 1975, la loi n°75-604 est adoptée. Il s'agit de la première loi française à régir la définition, la fabrication, le conditionnement, l'importation et la mise sur le marché des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. L'année suivante, la première directive européenne 76/768/CEE relative aux produits cosmétiques est

mise en place, afin d'assurer la libre circulation au sein de l'Europe et la sécurité du consommateur. (1,3,14) Réactualisé depuis cette affaire, l'article L 5131-1 du code de santé publique entend par produit cosmétique :

Toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. (3)

A l'inverse des médicaments, les cosmétiques ne bénéficient pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le fabricant est responsable de « la fabrication, du conditionnement, de l'importation, des contrôles de qualité, de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine, de la détention et de la surveillance des stocks de matières premières et de produits finis » (Art. L 5131-2 du Code la Santé Publique) et doit se soumettre au fait que « les produits cométiques ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation compte tenu, notamment, de la présentation du produit, des mentions portées sur l'étiquetage ainsi que de toutes autres informations destinées aux consommateurs ». (Art. L.5131-4 du CSP) (1,3,15)

« L'ouverture et l'exploitation de tout établissement de fabrication, de conditionnement ou d'importation » de produits cosmétiques sont subordonnées à une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; de plus, ces établissements sont soumis au respect des bonnes pratiques de laboratoire et bonnes pratiques de fabrications. (Art. L. 51-31-2 et Art. L. 51-31-5 du CSP) (3,17)

L'arrêté du 30 juin 2000 fixe la liste exhaustive des différentes catégories de produits cosmétiques. En ce qui concerne l'usage auprès des nouveau-nés, nous retenons principalement les crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau, les savons de toilette, savons déodorants et autres savons, les parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne, les préparations pour le bain et la douche (sels,

mousses, huiles, gel et autres préparations), les produits de nettoyage (lotions, poudres, shampooings) et les produits solaires. (3)

En ce qui concerne leur composition, la directive européenne 76/768/CEE détaille dans ses annexes la liste des 1328 substances qui ne peuvent pas entrer dans la composition des cosmétiques, la liste des substances qui ne peuvent pas être utilisées en dehors des restrictions et conditions fixées, la liste des colorants autorisés, ainsi que des agents conservateurs et filtres ultra-violet pouvant être employés. (18)

Un dossier complet concernant le produit fini «rassemblant toutes informations utiles sur la nature du produit, sa formule intégrale, ses conditions de fabrication et de contrôle, son usage et son mode d'emploi, ainsi que sur les essais, notamment de toxicité transcutanée et de tolérance cutanée ou muqueuse » (Art. L658-3 du CSP) doit être communiqué aux autorités compétentes et « La formule intégrale du produit doit être transmise aux centres de traitement des intoxications désignés par un arrêté interministériel. » (Art. L658-3 du CSP) (3)

La fabrication des produits cosmétiques doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont définis par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et tout effet indésirable grave sous entendue « toute réaction nocive et non recherchée, se produisant dans les conditions normales d'emploi d'un produit cosmétique chez l'homme ou résultant d'un mésusage qui, soit justifierait une hospitalisation, soit entraînerait une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital immédiat, un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale » (Art. L 5131-9) doit être déclaré à l'ANSM par un professionnel de santé dans le cadre de la cosmétovigilance. (3,10)

2.2 Évaluation de la sécurité des produits cosmétiques

L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques est fondée sur la connaissance des propriétés des ingrédients entrant dans sa composition mais aussi sur l'exploration du risque potentiel présenté par le produit final en fonction de sa destinée d'utilisation.

2.2.1 Évaluation de la sécurité des ingrédients

La liste des substances susceptibles d'être contenues dans un cosmétique ou prohibées est fixée par directive européenne 76/768/CEE. (18)

Le comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) a publié des recommandations européennes en vue de l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient à usage cosmétique dont la dernière version date du 19 décembre 2006. Cette évaluation comporte les étapes suivantes : identification et caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition humaine et évaluation des risques.

Ces données doivent permettre d'assurer que l'ingrédient, dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation, sera bien toléré. (19,20) Les données requises pour l'inscription d'un ingrédient cosmétique à la directive cosmétique 76/768/CEE sont regroupés dans le tableau VI ci-dessous.

Il est généralement admis que les points 1 à 6 et le point 12 constituent les données de sécurité minimales requises. Les points 7, 8 et 9, ainsi que des données complémentaires au point 6 (génétoxicité et/ou mutagénicité), peuvent devenir nécessaires dès lors qu'une pénétration par voie orale est possible ou si l'absorption percutanée est importante, en tenant compte du profil toxicologique de la substance et de sa structure chimique. Les données de phototoxicité sont requises dès lors que le produit cosmétique est destiné à être appliqué sur une peau exposée au soleil. Toutes les données supplémentaires pertinentes disponibles sont versées au dossier remis à l'ANSM, notamment les études épidémiologiques, les effets environnementaux, les publications scientifiques pertinentes *etc...* (19-21)

Tableau VI : Données requises pour l'inscription d'un ingrédient cosmétique à une des annexes de la directive cosmétique 76/768/CEE

Données de caractérisation	Données de sécurité
1) Identité chimique	1) Toxicité aiguë
2) Forme physique	2) Irritation et corrosivité
3) Poids moléculaire	3) Sensibilisation
4) Caractérisation et pureté de la substance	4) Absorption percutanée
5) Caractérisation des impuretés ou contaminants associés	5) Toxicité à dose répétée (90 jours)
6) Solubilité	6) Mutagénicité/Génotoxicité
7) Coefficient de partage	7) Carcinogénicité
8) Spécifications physico-chimiques supplémentaires pertinentes	8) Reprotoxicité
	9) Toxicocinétique
	10) Phototoxicité induite
	11) Données chez l'homme
	12) Données de stabilité

En plus d'une législation encadrant les cosmétiques, il existe des recommandations particulières pour les cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans, et par extension destinés aux nouveau-nés, notre population cible. Celles-ci sont établies par le département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage de l'ANSM. Elles font suite à un rapport d'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans datant de 2010 et prend sa source des recommandations européennes du CSSC.

Il semble évident que les substances génotoxiques, cancérogènes, ou toxiques pour la reproduction ne devraient pas entrer dans la formule de produits destinés aux enfants de moins de trois ans. (10)

Les données du tableau devraient être *a priori* disponibles pour chacun des ingrédients entrant dans la composition d'un produit cosmétique destiné à notre population cible. Les informations à rassembler se déclinent en fonction des facteurs de risque identifiés, c'est-à-dire la zone d'application (siège) et la catégorie de produits (rinçage/non rinçage), afin de justifier de la maîtrise de ces risques (19):

- Pour les produits destinés au siège ou sans rinçage, l'ANSM recommande de disposer de la totalité des critères toxicologiques, soit des points 1 à 9 et du point 12 des données de sécurité.(19)

- Pour les produits « à rincer » ou non destinés au siège, les recommandations concernent les points 1 à 6 ainsi que le point 12 des critères de sécurité minimale requise. Les points 7, 8 et 9 sont cependant recommandés en cas de prise orale ou si le produit est absorbé de manière importante et très rapide, par voie percutanée, après un temps de contact très court, inférieur à la durée prévisible d'application du produit avant rinçage. L'efficacité du rinçage doit aussi être démontré afin d'établir un facteur de rétention cutané après rinçage. (19)

Pour chaque ingrédient contenu dans un cosmétique, nous pouvons calculer une marge de sécurité. Cette dernière est fonction de l'exposition systémique de l'ingrédient et de ses paramètres toxicologiques. (15,19)

Les caractéristiques spécifiques de la peau des enfants de moins de trois ans peuvent nécessiter des précautions particulières d'emploi au regard notamment du rapport surface/masse corporelle, de l'état de la peau intacte ou non, de l'importance de la surface sous occlusion. Il est nécessaire de prendre en compte des facteurs d'incertitudes supplémentaires dans le calcul de la marge de sécurité afin d'y pallier.

Équation 1: Calcul de la marge de sécurité (MoS)

$$\text{MoS} = \text{NOAEL} / \text{SED} \Rightarrow \text{MoS} > 100$$

- NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (dose considérée sans effet indésirable observé),
- SED : Systemic Exposure Dosage (exposition systémique prévue pour l'ingrédient),
- MoS > 100 \Leftrightarrow ce qui signifie que l'exposition maximale attendue chez l'homme via les produits cosmétiques est 100 fois en dessous de la plus forte dose sans effet chez l'animal.

Du fait de l'environnement particulier du siège de l'enfant instauré par la couche et l'application répétée de cosmétiques au cours de changes réguliers, il faut considérer une pénétration par voie topique de 100% par principe de précaution. (19) Il faut également considérer un facteur de rétention cutanée pour

les produits destinés à être rincés. En ce qui concerne l'emploi de produit sans rinçage susceptibles d'être appliqués plusieurs fois par jours, l'évaluation de l'étendue de la période d'application est rendue délicate et engendre de nouvelles problématiques sanitaires. (19)

Le CSSC mentionne dans ses recommandations l'application de facteur d'incertitude supplémentaire pour le calcul de marges de sécurité, lorsque l'ingrédient est susceptible d'être appliqué sur une peau non intacte. (10,20)

L'évaluation de tous les ingrédients présents dans les produits cosmétiques finis relève de la responsabilité d'un évaluateur qualifié (désigné par le fabricant du produit et chargé de le représenter); la responsabilité finale du produit cosmétique incombant au responsable de la mise sur le marché. (10)

2.2.2 Évaluation de la sécurité des produits finis

La composition qualitative/quantitative est établie de manière à obtenir une bonne tolérance du produit et une marge de sécurité adaptée à la population cible. L'évaluation de la sécurité des produits finis destinés aux enfants de moins de trois ans doit s'effectuer également selon les recommandations du CSSC. Cette évaluation s'effectue au cas par cas et une attention particulière doit être portée à la catégorie de produit dans lequel l'ingrédient est utilisé, aux conditions d'application (rinçage ou non, massage), à la concentration de l'ingrédient dans le produit fini, à la quantité de produit utilisée à chaque application, à la fréquence d'application, à la surface de contact, le site de contact (muqueuse), à la durée du contact (rinçage), au mésusage potentiel susceptible d'augmenter l'exposition, à la population ciblée, à l'importance de l'absorption percutanée, au nombre de consommateurs potentiels, et à l'importance de la surface d'application exposée aux UV. Le nombre d'ingrédients utilisés dans la formule devrait être réduit au strict minimum. (19)

Étant donné la vulnérabilité de la population cible et les fréquences d'utilisation de certains produits chez cette population, il est recommandé de réaliser, avant la mise sur le marché d'un produit cosmétique, des tests cliniques chez l'Homme afin de confirmer la tolérance et l'acceptabilité cutanée et

éventuellement oculaire et/ou muqueuse du produit fini. Les tests cliniques seront réalisés, à partir du moment où tous les essais préalables ont conclu qu'aucun effet indésirable n'était attendu dans les conditions prévues pour l'utilisation du produit. Ces tests cliniques seront conduits dans le respect de la Déclaration d'Helsinki (1964), selon l'esprit de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et selon les dispositions réglementaires du pays où ils sont réalisés. Le fabricant, via la personne qu'il a désigné comme évaluateur de la sécurité de ces produits, précisera si les données obtenues chez les adultes sont extrapolables pour la population cible des enfants de moins de trois ans. Or, nous avons vu que les résultats des adultes ne sont pas transposables à notre population du fait de leurs différences majeures. Une fois ces pré-requis établis chez l'adulte, l'évaluateur de la sécurité donnera un avis afin de réaliser si nécessaire, des tests d'usage, sous contrôle médical chez l'enfant de moins de 3 ans. Ce sont les seuls tests réalisables chez cette population et seulement après évaluation complète de la sécurité du produit fini, d'où l'absence de données précises en ce qui concerne cette tranche d'âge. Le principe de précaution reste de rigueur chez les enfants.(10,19,20)

2.2.3 Cosmétovigilance

La cosmétovigilance est l'ensemble des moyens permettant surveillance des produits cosmétiques après leur mise sur le marché. Elle comporte :

La déclaration de tous les effets indésirables et le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations relatives à ces effets dans un but de prévention, la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des produits cosmétiques et la réalisation et le suivi d'actions correctives, en cas de nécessité. (22)

Par effet indésirable, il faut entendre «une réaction nocive et non recherchée, se produisant dans les conditions normales d'emploi chez l'homme, ou lors d'un mésusage d'un produit cosmétique». Aussi, le mésusage « correspond à une utilisation non conforme à la destination du produit, à son usage habituel ou à son mode d'emploi ou aux précautions particulières d'emploi ».

L'intolérance à un produit cosmétique peut induire:

- Un effet local irritatif ou caustique
- Un effet sensibilisant
- Un effet systémique, c'est-à-dire à l'origine de troubles hormonaux ou cancérigènes.

Le concept de cosmétovigilance existe depuis la création de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé en 1998 puis, il a été plus récemment défini par l'ANSM (anciennement AFSSaPS) lors de la loi du 9 août 2004. Ainsi, depuis celle-ci, tout professionnel de santé est tenu de déclarer à l'ANSM tout effet indésirable, en particulier, ils sont dans l'obligation depuis cette loi, de déclarer tout effet indésirable grave, c'est-à-dire, ayant entraîné «une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une hospitalisation, une mise en jeu de pronostic vital immédiat ou un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale». (1)

Les industriels sont également dans l'obligation de fournir à l'ANSM un dossier répertoriant les effets indésirables de chacun de leurs cosmétiques. (23,24)

Depuis le 11 juillet 2013, le règlement cosmétique européen n° 1223/2009/CE adopté le 30 novembre 2009, fait foi en cosmétovigilance. Il prévoit des obligations nouvelles pour les industriels (personnes responsables et distributeurs) qui consistent à notifier, sans délai, les effets indésirables graves à l'ANSM, ainsi que les mesures correctives prises, le cas échéant. L'ANSM a pour mission d'analyser et de traiter l'ensemble de ces informations, mais aussi de les transmettre immédiatement aux autres états membres, dans le cadre d'une coopération. Lorsque la notification émane d'un distributeur, l'ANSM transmet également cette information à la personne responsable du produit cosmétique. Enfin, lorsque les utilisateurs finaux ou les professionnels de santé notifient les effets indésirables graves à l'ANSM, celle-ci transmet les informations relatives aux produits concernés tant aux autorités compétentes des autres états membres qu'à la personne responsable des produits concernés. L'ensemble de ces informations peuvent être utilisées à des fins de surveillance et d'analyse du marché, ainsi que d'évaluation et d'information des consommateurs.

En pratique, tous les effets indésirables liés à un produit cosmétique constatés par un professionnel de santé doivent être déclarés au département de l'évaluation des produits cosmétiques de l'ANSM via une fiche de signalement SUE A disponible sur le site. (ANNEXE I)ANNEXE I

En 2010, 219 effets indésirables ont été signalés en ce qui concerne les produits cosmétiques dont 57% par des médecins dermatologues selon le rapport de l'ANSM. Parmi ceux-ci, 13 effets indésirables sont répertoriés comme graves. (25)

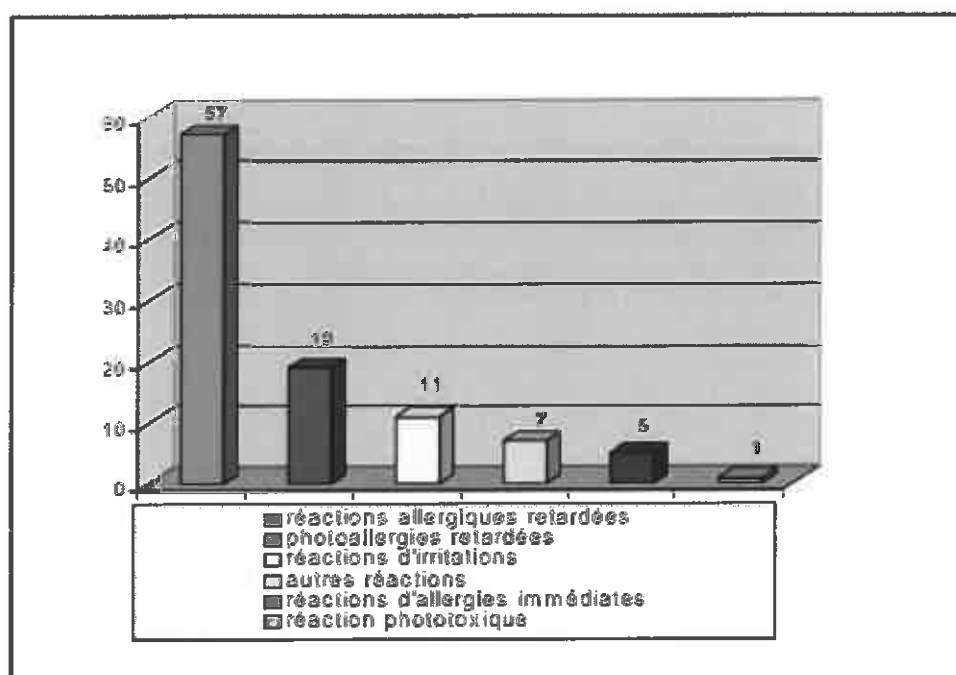


Figure 2 : Nature des effets indésirables, rapport ANSM de 2010 (25)

2.3 Compositions des cosmétiques

Un produit cosmétique contient entre 20 et 50 composants. Il est à noter que le nombre de substances entrant dans la composition d'un produit cosmétique n'est pas proportionnel à la qualité de celui-ci, au contraire, les effets allergiques sont majorés. (22)

Un cosmétique est composé d'un ou plusieurs principes actifs, d'une phase excipiente et d'additifs : (26-30)

- Le principe actif est le composant possédant un effet thérapeutique.

- L'excipient : la majorité des excipients est composé à 70% d'eau et à 15% d'un corps gras. Ils définissent la forme et la texture du cosmétique et permettent la pénétration du cosmétique à travers l'épiderme.
- Les additifs : ce sont des substances ajoutées pour stabiliser le cosmétique dans le but de conserver, de parfumer et colorer le produit fini. Parmi ces additifs, nous retrouvons les colorants, les parfums, les conservateurs, les agents fixateurs, les antioxydants, les agents de consistances.

Depuis quelques années, les conservateurs, pourtant destinés à endiguer la prolifération des micro-organismes dans les milieux propices que sont les cosmétiques, sont décriés par les médias. Nous allons nous intéresser à trois d'entre eux, les parabènes, isothiazolinone et le phénoxyéthanol. (27,31)

3. Polémique autour des conservateurs

Dernièrement le monde de la cosmétique a été balayé par de nombreuses polémiques remettant en cause l'utilisation de certains composés dénoncés pour leurs effets indésirables cutanés ou systémiques. Nous avons choisi de sélectionner trois de ces substances aux potentiels nocifs différents afin de faire un état des lieux actuel de nos connaissances à leur sujet. Le but étant de déterminer la justesse de leurs responsabilités respectives au vue des connaissances actuelles, et d'étudier les différentes alternatives. Il s'agit de trois conservateurs, le parabène, l'isothiazolinone et le phénoxyéthanol. (32-36)

Les conservateurs sont des substances qui inhibent le développement des micro-organismes. Aussi, ils sont indispensables à la vie d'un produit cosmétique. La liste de ceux qui peuvent être utilisés se trouve dans l'Annexe V du Règlement N° 1223/2009, relatif aux produits cosmétiques du Parlement Européen. Ils sont au nombre de 57 dont 3 sont interdits pour un usage destiné aux enfants de moins de 3 ans (acide salicylique et ses sels, Iodopropynyl butylcarbamate, silver chloride) (3). Ils ont des propriétés propres. Le choix d'un conservateur se fait selon les critères suivants : (37) :

- Innocuité
- Efficacité

- Cout
- Solubilité dans le produit
- Faible coefficient de partage eau/huile : la majorité des cosmétiques étant composée d'un corps gras et d'eau, ce coefficient de partage correspond à la concentration à l'équilibre du conservateur au sein de ces 2 solvants non miscibles l'un dans l'autre.
- La stabilité en fonction du pH et de la température
- La compatibilité du conservateur avec un processus de fabrication et matériel

Du point de vu du fabricant, il s'agit de trouver le conservateur répondant au mieux à tous ces critères en limitant au mieux la prolifération des micro-organismes de tout ordre (bactéries, champignons, moisissures...). (38)

Un des effets les plus décriés est l'effet perturbateur endocrinien. Selon l'OMS, les perturbateurs endocriniens sont « des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants ».

Les sources d'exposition de la population générale aux perturbateurs endocriniens sont nombreuses, notamment via l'eau, l'alimentation, les médicaments et les cosmétiques. L'estimation de leurs effets sur la santé humaine est très difficile en raison de nombreuses interrogations sur leurs mécanismes d'action, la multiplicité des substances concernées et des voies d'exposition, l'exposition à de faibles doses, dans la durée ou à des périodes critiques du développement (gestation, lactation, puberté, par exemple). (39)

Ces xénobiotiques, c'est-à-dire ces substances étrangères à nos organismes, peuvent agir au niveau des récepteurs hormonaux, mais aussi au niveau de la synthèse, du transport, du métabolisme et de l'élimination des hormones naturelles. Il est difficile de faire la distinction entre des effets primaires, directs ou indirects, et des effets secondaires résultant d'une cascade d'événements, dont la traduction peut parfois se manifester tardivement, lorsque l'individu a atteint l'âge adulte. (40)

D'après les travaux de Matthieu Rolland, épidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), la concentration du sperme des Français en spermatozoïdes a chuté d'environ 32 % entre 1989 et 2005. Cette diminution pourrait être liée à des facteurs environnementaux tels que les perturbateurs endocriniens. (41) L'hypothèse d'une pathologie nommée « syndrome de dysgénésie testiculaire », regroupant l'altération de la qualité du sperme, les cryptorchidies, les hypospadias et le cancer du testicule, a été avancée par le Centre de Référence Médico-Chirurgical des Maladies Rares du Développement et de la Différenciation Sexuels. (42) Ce syndrome serait en lien avec l'exposition des femmes pendant leur grossesse à des perturbateurs endocriniens. D'après le bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'InVS, le recensement dans le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de cas d'hypospadias et de cryptorchidies opérés en France entre 1998 et 2008 est augmenté. Le PMSI est un dispositif permettant de mesurer l'activité et les ressources des établissements via un système de cotation des actes réalisés. Cependant l'attribution de cette augmentation peut être le témoin d'une augmentation de la prévalence des pathologies tout comme elle peut être le reflet d'une modification des pratiques médicales ou de codage du PMSI au cours du temps, ou une combinaison de chacune de ces raisons. (43)

Ces évolutions préoccupantes ont-elles été souvent attribuées à certaines substances chimiques, comme les phtalates ou le bisphénol A, qui peuvent soit avoir un effet toxique direct sur les organes de la reproduction, soit perturber le fonctionnement du système hormonal reproductif et affecter l'adulte, le jeune enfant, l'embryon ou le fœtus lors de son développement prénatal. (44)

L'évaluation de l'exposition aux perturbateurs endocriniens et leur impact sur la santé humaine fait face à plusieurs difficultés méthodologiques, qui contribuent à expliquer l'origine de certaines controverses leur sujet :

- les faibles doses : en dehors des expositions à forte dose (affaire de l'exposition au distilbène ou expositions professionnelles), l'exposition aux perturbateurs endocriniens au quotidien existe à très faibles doses, ce qui rend l'estimation de l'exposition complexe (45). En revanche, certains perturbateurs endocriniens sont soumis à un phénomène de bioaccumulation. Ils sont retrouvés à des taux non négligeables dans l'un organisme, et notamment dans les graisses. (39)

- la nature chronique de l'exposition : les perturbateurs endocriniens sont omniprésents autour de nous, que ce soit dans l'air, l'eau ou le sol ; dans les aliments, les médicaments et les cosmétiques entre autre. L'organisme est exposé chaque jour durant toute la vie à ces contaminants, par inhalation, ingestion, ou contact. C'est donc un effet à long terme qu'il faut tenter d'évaluer. (39)
- L'effet « cocktail » : il existe une multiplicité de molécules perturbatrices endocriniennes et les effets biologiques de ces substances peuvent interagir entre eux.

L'évaluation des risques sanitaires ou environnementaux est complexe et il est indispensable de prendre en compte les effets à long terme de mélanges de polluants détectés à des concentrations faibles.

3.1 Parabènes

3.1.1 Généralités

Les parabènes sont une famille de substances issues de l'estérification d'un alcool, l'acide para-hydroxy-benzoïque. Les parabènes sont de conformations proches et diffèrent principalement par leurs structures chimiques et la taille de leurs chaînes alkyles. Ces subtilités de structures leur confèrent des différences de spectres d'action et d'effets indésirables. Les parabènes comprennent également les sels sodiques, potassiques ou calciques de ces substances. Les plus communément utilisés sont :

- Paraoxybenzoate de butyle : butylparabène
- Paraoxybenzoate d'isobutyle : isobutylparabène
- Paraoxybenzoate de méthyle : méthylparabène (E218 et E219 pour les sels)
- Paraoxybenzoate de propyle : propylparabène (E216 et E217 pour les sels)
- Paraoxybenzoate d'éthyle : ethylparabène (E214 et E215 pour les sels)
- Paraoxybenzoate d'isopropyle : isopropylparabène

Cette liste est consultable à la douzième entrée de l'annexe V du règlement cosmétique n° 1223/2009. Ils peuvent être utilisés seuls ou en mélange dans le but de décupler leur action. La concentration d'utilisation était limitée jusqu'alors à

0,4% d'acide pour un ester seul et à 0.8% en cas de mélange d'ester au sein du produit cosmétique. (3,14,46) Depuis septembre 2014, cette limite a été diminuée par la Commission Européenne (CE) à 0,14 %, qu'ils soient utilisés seuls ou en mélange. Cette mesure s'appliquera aux produits mis en rayon après le 16 avril 2015. (47)

Leur première utilisation remonte à 1920. Le but de leur apparition est le remplacement d'autres conservateurs, les formaldéhydes, jugés dangereux.(48)

3.1.2 Propriétés

Du fait de leurs propriétés antibactérienne et antimycosique, c'est un conservateur omniprésent. Il est retrouvé dans 80% des cosmétiques. Néanmoins, sa concentration est réglementée à une dose 100 fois inférieure à celle entraînant des effets nocifs. Les parabènes sont souvent utilisés en associations les uns avec les autres afin d'obtenir une efficacité majorée par effet synergique.

Cette large utilisation est expliquée par les nombreux avantages attribués aux parabènes :

- Faible toxicité et sécurité d'emploi théorique
- Un spectre d'action large: action sur les levures, moisissures, champignons ainsi que bactéricide, d'avantage pour les bactéries gram positif que négatif
- Synergie d'action lors de l'emploi de plusieurs parabènes associés
- Inertie chimique et stabilité
- Absence d'odeurs, de gout ou de décoloration dans les produits finis
- Biodégradabilité rapide
- Faible coût
- Excrétion urinaire rapide (5 à 72 heures) sans accumulation des parabènes et de leurs métabolites dans l'organisme avec excrétion urinaire rapide (49)
- Absence d'interférence avec les autres substances
- Acceptation mondiale comme conservateur (31,37)

- Non sensibilisant ou irritant sur peau saine : paradoxal car les parabènes sont responsables de réactions allergiques chez ces même personnes lorsqu'ils sont utilisés sur une peau lésée. Ce phénomène appelé « paradoxe des parabènes » serait expliqué par la pénétration facilitée des allergènes sur une peau endommagée. (50)

3.1.3 Toxicité des parabènes

- **Absorption, métabolisation et excrétion par voie cutané**

Chez l'animal, la pénétration cutanée est estimée entre 5 et 25% de la dose sur une peau saine. La métabolisation est rapide, dans l'heure qui suit l'absorption. (51,52)

Chez l'Homme, l'exposition aux méthyl-, éthyl-, propyl-, et butylparabènes a été évaluée dans un échantillon représentatif de la population générale des Etats-Unis (personnes âgées de 6 ans et plus) entre 2005 et 2006. Les méthyl- et propylparabènes ont été détectés dans plus de 90 % des échantillons d'urines recueillis, l'éthyl- et le butyl- dans un peu moins de 50%. Les adolescentes et les femmes adultes avaient des concentrations significativement plus fortes que les adolescents et hommes adultes. Une estimation à partir des différentes sources possibles d'exposition indique un taux de 1 300 µg/kg/jour pour la population américaine. (49) La confirmation de la capacité des parabènes d'être absorbés systématiquement à partir d'applications topiques a été démontrée chez l'homme. Le n-butylparabène est détecté dans le sérum en 1 h et dans l'urine avec un pic à 8-12 h. Les autorités européenne de sécurité des aliments (EFSA) ont défini une dose journalière tolérable pouvant aller jusqu'à 10 000 µg/kg/jour pour le mélange méthyl- et éthylparabènes. (48,51)

- **Effet irritant, sensibilisant**

Dès juin 2004, l'AFSSaPS, en collaboration avec l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments), devenue depuis l'ANSES, (l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) et l'InVS, a toutefois engagé une évaluation de la sécurité d'utilisation de ces substances et mis

en place un groupe d'experts. Sur la base de l'analyse des données de la littérature et des données de pharmacovigilance, elle a considéré que les parabènes étaient peu toxiques et bien tolérés, bien que des réactions allergiques puissent survenir chez certaines personnes. (53) Ces réactions allergiques ont principalement lieu sur une peau endommagée comme l'explique Fisher dans sa théorie du « paradoxe des parabènes ». (cf. 3.1.2.)

- Effet perturbateur endocrinien

Un des principaux effets de perturbation hormonale des parabènes est dû à ses caractéristiques proches des œstrogènes influençant ainsi un désordre endocrinien. Cet effet est majoré avec la longueur de la chaîne alkyle. (48) Plusieurs études semblent corroborer ces accusations (voir tableau VII) :

Tableau VII : Etudes in vitro des effets œstrogéniques des parabènes.(48)

Auteurs	Paramètres observés	Parabènes	Activité œstrogénique
Routledge et al. (1998) (54)	Pouvoir œstrogénique et comparaison avec le 17-β œstradiol (œstrogène naturel)	Méthylparabènes Ethylparabènes Propylparabènes Butylparabènes 4-n-dodecyl Acide p-hydroxybenzoïque	2 500 000 plus faible (0.00004%) 150 000 plus faible (0.0007%) 30 000 plus faible (0.003%) 10 000 plus faible (0.01%) Aucune activité œstrogénique Aucune activité œstrogénique
Blair et al. (2000) (55)	Affinité de liaison relative avec le récepteur à œstrogène par rapport au le 17-β œstradiol (%)	2-Ethylexylparabène Heptylparabène Benzylparabène Butylparabène Propylparabène Ethylparabène Méthylparabène	5 555 plus faible (0.018%) 12 500 plus faible (0.008%) 33 333 plus faible (0.003%) 111 111 plus faible (0.0009%) 166 666 plus faible (0.0006%) 166 666 plus faible (0.0006%) 250 000 plus faible (0.0004%)
Okubo et al. (2001) (56)	Pouvoir œstrogénique et comparaison avec le 17-β œstradiol (œstrogène naturel)	Méthylparabènes Ethylparabènes Propylparabènes Butylparabènes Isopropylparabènes Isobutylparabènes	10 000 à 1 000 000 fois plus faible (0,01 à 0.0001%)
Byford et al. (2002) (57)	Inhibition compétitive entre le parabène et avec le 17-β œstradiol (rapport molaire parabène/œstradiol = 10 ⁶)	Méthylparabènes Ethylparabènes Propylparabènes Butylparabènes	21% d'inhibition 54% d'inhibition 77% d'inhibition 86% d'inhibition

Les résultats de chaque étude sont exprimés dans des unités différentes, ce qui empêche leurs comparaisons. En revanche, toutes s'accordent sur l'effet œstrogénique des parabènes, toutefois inférieur à celui du 17- β œstradiol. Notons par ailleurs que cet effet est majoré par la longueur de la chaîne alkyle. (48)

En ce qui concerne les études *in vivo*, les résultats sont présentés dans le tableau VIII :

Tableau VIII : études *in vivo* des effets œstrogéniques des parabènes.

Auteurs	Animaux Expériences	Parabènes	Doses	Paramètres observés	Résultats
Routledge et al. (1998) (54)	Rats immatures	Méthylparabène	800 mg/kg/j par voie orale ou sous-cutanée pendant 3 jours	Poids de l'utérus	Aucun effet
	Essai utéro-trophique	Butylparabène	1 200 mg/kg/j par voie orale pendant 3 jours		Augmentation significative (p<0.01)
Darbre et al. (2002) (58)	Souris immatures	Isobutylparabène	12 mg/souris/j par voie sous-cutanée pendant 3 jours	Poids de l'utérus	Augmentation significative (p = 0.002)
	Essai utéro-trophique	Benzylparabène	33 mg/souris/j par voie sous-cutanée pendant 3 jours		
Lemini et al. (1997) (59)	Souris immatures Essai utéro-trophique	Acide p-hydroxybenzoïque	5 mg/kg/j par voie sous-cutanée pendant 3 jours	Pouvoir œstrogénique comparé à celui du 17- β œstradiol	1 000 fois plus faible
Hossaini et al. (2000) (60)	Souris immatures Essai utéro-trophique	Acide p-hydroxybenzoïque	5 mg/kg/jours par voie sous-cutanée pendant 3 jours	Pouvoir œstrogénique comparé à celui du 17- β œstradiol	Aucun

Ces études s'accordent à confirmer l'action œstrogéniques des parabènes à chaînes longues *in vivo*. En revanche, aucune activité de cet ordre n'est observée pour les parabènes à chaînes courtes (méthyl- et éthylparabène) au cours d'essais utéro-trophiques sur la base d'administrations, orales ou sous-cutanées, de fortes doses à des souris ou des rats. (48)

En conclusion, ces conservateurs pourraient être à l'origine d'une perturbation, jugée faible, du système endocrinien. (44)

- **Cancérogène. mutagène. tératogène**

En 2004, la mise en évidence des cinq parabènes les plus utilisés (méthyl-, éthyl-, n-propyl-, n-butyl- et isobutylparabènes) dans la graisse de carcinomes mammaires a déclenché un débat scientifique et sociétal concernant l'effet possible de certains composés de la famille des parabènes utilisés en application cutanée locale sous les aisselles (notamment du fait de leur présence dans les déodorants) sur le risque de survenue de cancer du sein. Cette étude initiée par Darbre *et al* a été critiquée du fait qu'elle comportait peu de cas et pas de témoins. (61) Par ailleurs, deux études épidémiologiques de Mirick *et al* (2002) et de McGrath (2003) (62,63) n'apportent pas d'éléments concernant l'impact possible des parabènes présents dans les déodorants ou anti-transpirants sur la survenue de cancer du sein. La première, une étude cas témoins, ne rapporte aucune augmentation du risque associé à l'usage de déodorants/anti transpirants. La seconde constate seulement chez les femmes présentant un cancer du sein, une relation entre l'âge de survenue et la précocité de l'utilisation des déodorants/anti-transpirants (associée au rasage). Ces deux études ne permettent ni d'écarter l'impact ni de confirmer la plausibilité sur l'impact des parabènes présents dans les anti-transpirant et déodorants sur la survenue de cancer du sein. (51)

En conclusion, aucune étude n'a, à ce jour, démontré un lien entre l'apparition de cancers et les parabènes.

3.1.4 Législation

Les produits cosmétiques sont régis au niveau européen par le règlement (CE) n° 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques, dont l'objectif est de garantir la sécurité des consommateurs et l'intégrité du marché intérieur. Quels que soient leurs processus de fabrication ou leurs canaux de distribution, les produits cosmétiques mis sur le marché de l'Union ne doivent présenter aucun risque pour la santé. C'est au fabricant qu'il incombe de garantir l'innocuité des produits et de

veiller à ce qu'ils fassent l'objet, à cet effet, d'une évaluation scientifique par des experts avant d'être mis sur le marché. (47)

En décembre 2009, selon le comité de développement durable en santé et l'ANSM, l'emploi de l'éthyl- et du méthylparabène était acceptable chez l'enfant de moins de 3 ans. En revanche, en ce qui concerne le butyl- et le propylparabène, aucune conclusion n'avait été publiée dans l'attente d'études nationales supplémentaires, notamment en ce qui concerne la réversibilité des effets et du devenir des parabènes dans l'organisme (évaluation de la distribution, de l'accumulation éventuelle, de l'élimination). Enfin, concernant les autres esters d'alkyle de l'acide parahydroxybenzoïque, notamment le benzylparabène, la commission de cosmétologie avait émis des réserves concernant leur utilisation compte tenu du manque de données permettant d'écarter un risque reprotoxique. (44,53)

En décembre 2010, le CSSC a adopté un avis sur les parabènes, suivi d'une clarification en octobre 2011 en réponse à la décision du Danemark d'interdire le butylparabène et le propylparabène, leurs isoformes et leurs sels dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans, en raison de leur potentielle activité endocrinienne.

En Mai 2013, le CSSC a mis à jour ses recommandations à propos du propylparabène et butylparabène. Il confirme ces préoccupations précédemment formulées et ses demandes antérieures sur l'amélioration des données concernant l'exposition et la toxicocinétique de ces 2 parabènes. (64) Ces avis ont été remis en question par une étude des autorités françaises menée par Gazin *et al* en 2013 (65) ne trouvant aucun impact du propylparabène sur les organes de reproduction mâles du rat à la dose maximale de 1 000 mg/kg/j, soit la dose NOAEL (dose maximale sans effets indésirables observables). (65) Pour le butylparabène, les différentes études disponibles offrent des résultats divergents allant d'une LOAEL (dose minimale avec un effet nocif observé) de 10 mg /kg/jour à une NOAEL de 1 000 mg/kg/jours. (64)

En avril 2014, le CSSC, a effectué une évaluation approfondie des risques présentés par les substances en question avant de recommander leur restriction ou interdiction, a confirmé l'innocuité du méthylparabène et de l'éthylparabène

aux concentrations maximales autorisées. Il a par ailleurs noté que l'industrie n'avait pas toujours fourni d'informations aux fins de l'évaluation de l'innocuité de l'isopropylparabène, de l'isobutylparabène, du phénylparabène, du benzylparabène et du pentylparabène et que, lorsqu'elle l'avait fait, ces informations étaient limitées. Par conséquent, les risques de ces composés pour la santé humaine ne peuvent être évalués. Ces substances ont donc été supprimés de l'annexe V des conservateurs autorisés (tableau X) par le parlement européen et, compte tenu du fait qu'elles pourraient être utilisées comme agents antimicrobiens, elles figurent désormais dans l'annexe II comme étant clairement interdites dans les produits cosmétiques (tableau IX).

Aucun doute n'a été exprimé sur l'innocuité de l'acide 4-hydroxybenzoïque et de ses sels (calcium parabène, sodium parabène et potassium parabène). (66)

À l'annexe II, les entrées 1374 à 1378 sont ajoutées :

Tableau IX : Annexe II du règlement (CE) no 1223/2009

Numéro d'ordre	Identification de la substance Nom chimique/ DCI
1374	Isopropylparabène Sel de sodium ou sels d'isopropylparabènes
1375	Isobutylparabène Sel de sodium ou sels d'isobutylparabène
1376	Phénylparabène
1377	Benzylparabène
1378	Pentylparabène

Tableau X : Annexe V du règlement (CE) no 1223/2009 (65)

Numéro d'ordre / Nom chimique	Identification des substances
12 : Acide 4-hydroxybenzoïque, ses sels et esters, autres que les esters d'isopropyle, d'isobutyle, de phényle, de benzyle et de phényle	4-hydroxybenzoïque acide
	Méthylparabène
	Butylparabène
	Potassium éthylparabène
	Propylparabène
	Sodium méthylparabène
	Sodium éthylparabène
	Sodium propylparabène
	Sodium butylparabène
	Ethylparabène
	Sodium parabène
	Potassium méthylparabène
Potassium propylparabène	
Calcium parabène	

Puis, en septembre 2014, la commission européenne a abaissé la concentration maximale autorisée pour ces deux agents conservateurs, le propylparabène et le butylparabène : la limite autorisée, qui était de 0,4 % lorsque ces agents conservateurs sont utilisés seuls et de 0,8 % lorsqu'ils sont mélangés à d'autres esters, est passée à 0,14 %, qu'ils soient utilisés seuls ou en mélange. L'utilisation de ces deux agents conservateurs a été interdite dans les produits sans rinçage destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de trois ans étant donné que le risque de pénétration percutanée est plus élevé en présence d'une irritation et occlusion de la peau qu'avec une peau intacte. Les nouvelles règles s'appliqueront aux produits mis en rayon après le 16 avril 2015. (47)

3.2 Isothiazolinone

3.2.1 Généralités

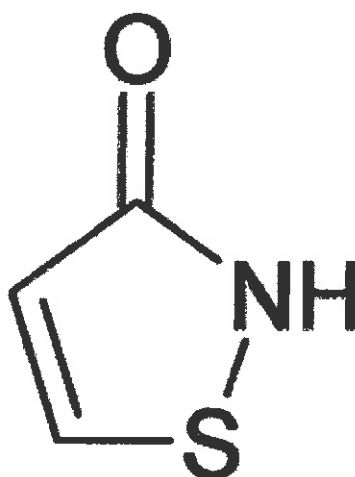


Figure 3: structure chimique du méthylisothiazolinone.

Le méthylisothiazolinone (MI) est un conservateur antimicrobien. Leur utilisation a beaucoup augmenté depuis l'interdiction du méthyldibromoglutaronitrile et les interrogations autour du parabène. Le recours à la famille de conservateurs des isothiazolinones se multiplie. C'est le cas du méthylisothiazolinone, de plus en plus présent dans les produits de consommation : cosmétiques et produits de nettoyage notamment. (67)

3.2.2 Propriétés

Ce conservateur agit comme antibactérien et préserve la durée de vie des produits. Son plus proche cousin est le MCI (méthylchloroisothiazolinone), ils sont d'ailleurs parfois utilisés ensemble, le MI est aussi utilisé avec d'autres biocides. Mais son usage seul se répand. Depuis 2005, l'Union européenne a revu à la hausse la quantité autorisée de MI dans les produits cosmétiques, il est donc plus utilisé depuis cette date. (67,68)

3.2.2.1 Toxicité

Au cours des dernières années, la prévalence de l'allergie de contact du MI a été hautement dénoncée.

En 2012, l'étude de Ripert *et al* (69) concluait à « une explosion actuelle des eczémas de contact aux isothiazolinones » facilement identifiable dans les cosmétiques mais méconnus dans les cas d'expositions professionnelles, industrielles ou domestiques.

Les premiers rapports sur l'allergie de contact de MI sont apparus en 1987. (70) Après 2000, le MI a été introduit dans les produits industriels (par exemple, peintures, colles, vernis et fluides de refroidissement) à des concentrations plus élevées pour préserver l'effet conservateurs. Des allergies de contact professionnelles au MI ont été signalées dès 2004. (71,72)

Les premiers signalement dans le monde cosmétique ont commencé en 2010 (73) avec les lingettes pour bébés, les cosmétiques capillaires (shampoings) et pour le visage (74), déodorants (75) et les écrans solaires (76). Le nombre de cas publiés d'allergies de contact et de dermatites dues au MI a inexorablement croît depuis 2009. (Les marques commerciales citées dans ces déclarations sont étrangères et ne sont pas connues en France). Il en est de même pour le mélange MCI/MI en Europe. (71)

Aux États-Unis et en Europe des mises en garde se multiplient à son sujet et la progression réactions à ce composé est problématique. En 2013, le MI a été nommé « allergène de l'année » par la Société Américaine des Allergènes par

Contact. (67) Dans ce même pays, en 2010, le nombre de cosmétiques contenant du MI était estimé à 2400, soit le double de 2007. Selon cette autorité, le MI devrait être considéré comme un allergène potentiellement suspect chez les patients atteints de dermatite cosmétique, dermatite faciale et allergie aux crèmes solaires. (67,77)

En 2014, l'étude épidémiologique rétrospective de Schwensen *et al* (78) sur les danois atteints de dermatites parle d'une épidémie d'allergies par contact aux isothiazolinones. Le constat effectué chez les patients montre une augmentation de l'allergie par contact au MI. La prévalence est passée de 1,8% en 2009 à 4,2% en 2012. Les professions les plus à risque seraient les peintres, les soudeurs, les opérateurs de machines et les personnes travaillant dans la cosmétologie. En Allemagne, plus de 12 000 patients sont testés chaque année : 2,3% étaient positifs au MCI ou MI en 2009 contre 3,9% en 2011. Toujours en Allemagne, parmi des patients suspectés d'exposition aux cosmétiques ou professionnelles, la réactivité au MI est grimpée à 4,4% en 2011 contre 1,8% en 2009, particulièrement chez les femmes (188% d'augmentation) et les patients souffrant de dermatite faciale (augmentation de 200%). Cela suggère que les cosmétiques jouent un rôle dans cette évolution, et confirme le potentiel allergisant du MI, notamment lors d'exposition professionnelle. (67,78)

La non disponibilité des données lors des évaluations ou encore les temps de latence entre la parution d'une étude et son acception par les organismes en charge des évaluations puis par le législateur augmente d'autant la présence sur le marché de composés qui ne devraient peut-être plus s'y trouver ou au moins être assortis de mises en garde pour les publics potentiellement les plus sensibles à leurs effets. (67)

Les données cliniques actuelles indiquent que le seuil de 100 ppm de MI dans les produits cosmétiques n'est pas sans danger pour le consommateur. Pour les produits sans rinçage (y compris les lingettes), aucune concentration sécuritaire de MI n'a été mise en évidence. Pour les produits cosmétiques rincés, une concentration de 15 ppm de MI est considéré comme sûre pour le consommateur du point de vue de l'induction de l'allergie de contact. (71)

3.2.3 Législation

L'usage du MI date du début des années 2000. A cette époque, le MI était autorisé dans les produits cosmétiques, seul et en mélange. En 2003 et 2004, le CSSC a rendu 2 avis autorisant la présence de MI dans les cosmétiques à hauteur maximale de 100 ppm. Cette limite a été intégrée dans le Règlement cosmétiques 1223/2009/CE, tout comme la limite maximale de 15ppm du mélange de MI et MCI (ratio 3:1 pour les 2 substances). Autoriser le MI en plus de ce mélange revenait en réalité à augmenter la quantité de MI autorisée dans un seul produit selon la Société Américaine des Allergies par Contact. (67)

Dès 2010, le MI attire l'attention des spécialistes des allergies par contact et des autorités. Par ailleurs, dans plusieurs pays européens ainsi qu'aux Etats-Unis, les constats faits sur le MI et les allergies par contact ont été autant d'alertes. La Commission Européenne a envisagé en 2013 de restreindre l'utilisation du MI seul dans les produits cosmétiques non rincés. Elle a lancé une consultation en août 2013, suite à un premier avis du CSSC. (67)

En décembre 2013, des fabricants de cosmétiques recommandaient de ne plus utiliser de MI dans les produits non rincés (lotions, crèmes, eaux de toilettes, lait de toilette...) sur la base des constats des dermatologues. Le MI était à l'ordre du jour d'une réunion de l'ANSM, sujet qui a été débattu de nouveau lors de la séance du 8 juillet 2014 durant laquelle ni interdiction ni restriction d'usage n'a été prononcée. (79)

En mars 2014, le CSSC rattaché à la Commission Européenne a rendu un nouvel avis sur le MI. Les données cliniques montrent que 100 ppm de MI dans les cosmétiques ne sont pas sûres pour le consommateur. Pour les cosmétiques rincés, une concentration de 15 ppm de MI est considérée sûre pour le consommateur en prenant en compte l'induction d'allergie par contact. En revanche, pour les produits non rincés, y compris les lingettes, aucune concentration sûre de MI pour l'induction d'allergie par contact n'a pu être démontrée.

En Septembre 2014, la Commission Européenne a interdit le mélange de MCI/MI dans les produits sans rinçage comme les crèmes pour le corps. Cette mesure vise à réduire le risque de développement d'allergies cutanées et l'incidence de ces allergies. L'agent conservateur en question peut continuer à être

utilisé dans les produits à rincer comme les shampoings et les gels-douches à une concentration maximale de 15 ppm d'un mélange dans un rapport 3:1 de MCI/MI. La mesure s'appliquera aux produits mis sur le marché après le 16 juillet 2015. Mais les anciens produits pourront rester en vente jusqu'au 16 avril 2016. (47,68)

Le MI ne devrait pas être ajouté dans des cosmétiques contenant déjà un mélange de MCI/MI. Une revue plus fréquente de la littérature devrait avoir lieu pour surveiller la fréquence des sensibilisations au MI et aux autres conservateurs à base d'isothiazolinone: une meilleure observation de la situation des consommateurs permettrait une intervention à temps. (67)

3.3 Phénoxyéthanol

3.3.1 Généralités

Le phénoxyéthanol est un dérivé de l'éthylène glycol qui appartient à la famille des éthers de glycol. Il possède un noyau benzénique et une fonction alcool.

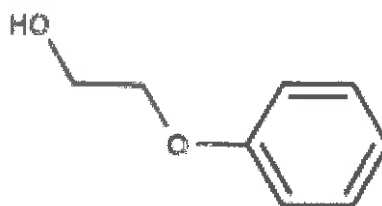


Figure 4 : Structure chimique du phénoxyéthanol

Les éthers de glycol sont des co-solvants eau-huile utilisés dans de nombreuses applications industrielles y compris cosmétique notamment les lotions pour le corps, les crèmes pour le visage, les produits capillaires, les produits de maquillage. On le retrouve sous d'autres appellations telles que « phénoxytol » ou « EGPhE » ou « 2-phénoxyéthanol ». (80)

3.3.2 Propriétés

Le phénoxyéthanol est légèrement visqueux, incolore et de faible odeur aromatique. Il présente une bonne tolérance aux variations de pH, une compatibilité avec la plupart des matières premières cosmétiques et une grande stabilité. (81)

Il est utilisé dans plusieurs domaines, notamment dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique et des biocides (antibiotique, pesticides, antiparasitaires). Le spectre d'activité du phénoxyéthanol est très large, mais il est particulièrement efficace vis-à-vis des bactéries à Gram négatif dont le *Pseudomonas aeruginosa*. À des concentrations plus élevées, il semble efficace contre les germes Gram positif, et les levures. Le site d'action du phénoxyéthanol est la membrane cellulaire où il provoque une augmentation de la perméabilité aux ions potassium. Outre ses propriétés antibactériennes intrinsèques, la perturbation de l'intégrité de la membrane cellulaire des bactéries semble lui permettre de potentialiser l'action de nombreux conservateurs comme les parabènes, auxquels il est fréquemment associé. Le phénoxyéthanol possède par ailleurs un effet inhibiteur direct sur la synthèse de l'ADN et l'ARN plutôt qu'un effet indirect sur les substrats ou précurseurs métaboliques de l'adénine triphosphate (ATP). (80,81)

Le phénoxyéthanol est utilisé comme conservateur dans une trentaine de spécialités pharmaceutiques. Il est utilisé dans des médicaments administrés par voie cutanée ou rectale ainsi que dans des vaccins (Annexe II).

Le phénoxyéthanol est utilisé en tant que conservateur dans les produits cosmétiques. Il est à ce titre soumis à la réglementation européenne relative aux produits cosmétiques (18) (annexe V du règlement CE 1223/2009, entrée 29) qui limite sa concentration maximale d'utilisation à 1 % dans les produits cosmétiques. Le phénoxyéthanol est l'un des conservateurs les plus utilisés dans l'industrie cosmétique seul ou en association avec d'autres conservateurs et ce, depuis de nombreuses années. (80)

L'ANSM a réalisé des contrôles sur les produits cosmétiques disponibles sur le marché national. Parmi les 130 produits contrôlés lors d'une enquête, la moitié contenaient du phénoxyéthanol. L'association la plus fréquemment

rencontrée est le phénoxyéthanol et les parabènes (33 produits), mais d'autres associations sont également possibles (phénoxyéthanol et sodium benzoate ou méthyldibromoglutaronitrile...). Aucun des produits contrôlés n'a présenté de non-conformité à la réglementation cosmétique en vigueur. La concentration moyenne en phénoxyéthanol dosée dans ces produits était de 0,46 % +/- 0,21% ; la majorité des produits ayant une concentration en phénoxyéthanol supérieure à 0,4 %. Ces résultats sont confirmés par la campagne d'inspection des produits destinés aux enfants réalisée par l'ANSM en 2009. (53) En conséquence, l'exposition humaine doit être déterminée sur la base des *scenarii* d'exposition aux agents conservateurs tels que décrits dans les recommandations du CSSC (2006), c'est-à-dire en considérant que tous les produits cosmétiques utilisés dans une journée peuvent contenir du phénoxyéthanol à 1 %. (80,82)

3.3.3 Toxicité

Reconnu comme allergisant, le phénoxyéthanol peut provoquer de l'eczéma et de l'urticaire chez certains. Il serait également cancérigène, responsable de trouble de la fertilité masculine et toxique pour le fœtus. Il serait nocif pour le sang et le foie de bébé. (83)

Par courrier en date du 30 juillet et du 1er septembre 2008, le Comité pour le développement durable en santé (C2DS) a appelé l'attention de l'ANSM sur la toxicité de certaines substances, dont le phénoxyéthanol, entrant dans la composition d'échantillons de produits cosmétiques destinés aux bébés et distribués dans les maternités aux femmes. L'ANSM a donc procédé à une évaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans. L'évaluation du risque pour les produits destinés au siège a conclu à une marge de sécurité insuffisante ne permettant pas de garantir la sécurité d'utilisation de ces produits. Suite à cette évaluation, et en l'absence d'une expertise complète du phénoxyéthanol par des instances réglementaires internationales, l'ANSM a jugé nécessaire d'actualiser son évaluation du risque et s'est autosaisie du dossier. (53,80)

L'absorption et la distribution cutanée du phénoxyéthanol sur la peau humaine a été étudié par l'étude de Roper et al (84) selon 2 *scénarii*. Le premier

traite de l'usage d'un produit rincé et le second, de l'usage d'un produit sans rinçage, avec une concentration de phénoxyéthanol à 0,2% puis 1 % pour chacun des scénarii. La quantité de phénoxyéthanol dans les différents compartiments a été ensuite analysée. Les résultats sont présentés dans le tableau XI.

Ainsi, le phénoxyéthanol pénètre facilement à travers la barrière cutanée. En outre, l'examen de la cinétique d'absorption montre une pénétration précoce et rapide. Que le produit soit rincé ou non, l'absorption est quasi totale au premier point de prélèvement 3 heures après l'application. Dans tous les cas, la fraction conservée dans l'épiderme et le derme est très faible (< à 1 %). (84) Pour les formulations rincées, le CSSC considère généralement qu'il est raisonnable de tenir compte pour l'absorption d'un coefficient de 10 %. Cependant, la rapide pénétration par voie percutanée du phénoxyéthanol utilisé dans les produits rincés, comme indiqué dans cette étude et qui correspond à environ à la moitié de la quantité absorbée du produit non-rincé, plaide pour la prise en considération plutôt des données expérimentales. Ainsi, les valeurs d'absorption retenues pour l'évaluation du risque sont respectivement de 40 % et 80 % pour les produits rincés et non rincés. (80)

Tableau XI : Absorption cutanée du phénoxyéthanol à travers la peau humaine. (85)

Concentration de phénoxyéthanol	Produit rincé (gel nettoyant) 30 minutes de contact		Produit non rincé (Lotion pour le corps) 24 heures de contact	
	0.2 %	1 %	0.2 %	1 %
Excès	66 %	63 %	9 %	12 %
Epiderme (E)	0.1 %	0.1 %	0.1 %	0.2 %
Derme (D)	0.2 %	0.2 %	0.5 %	0.4 %
Liquide récepteur (LR)	33.7 %	36.7 %	80.4 %	77.2 %
Absorption (E + D + LR)	34 %	37 %	81 %	78 %

Ainsi, le phénoxyéthanol pénètre facilement à travers la barrière cutanée. En outre, l'examen de la cinétique d'absorption montre une pénétration précoce et rapide. Que le produit soit rincé ou non, l'absorption est quasi totale au premier point de prélèvement 3 heures après l'application. Dans tous les cas, la fraction

conservée dans l'épiderme et le derme est très faible (< à 1 %). (84) Pour les formulations rincées, le CSSC considère généralement qu'il est raisonnable de tenir compte pour l'absorption d'un coefficient de 10%. Cependant, la rapide pénétration par voie percutanée du phénoxyéthanol utilisé dans les produits rincés, comme indiqué dans cette étude et qui correspond à environ à la moitié de la quantité absorbée du produit non-rincé, plaide pour la prise en considération plutôt des données expérimentales. Ainsi, les valeurs d'absorption retenues pour l'évaluation du risque sont respectivement de 40 % et 80 % pour les produits rincés et non rincés. (80)

En ce qui concerne la tolérance locale, le phénoxyéthanol, à la concentration testée, n'est pas irritant en application unique ou répétée. Aucune hypersensibilité retardée de contact n'a été observée. (81) Quelques cas de sensibilisation cutanée sont rapportés chez l'Homme avec le phénoxyéthanol.

Le phénoxyéthanol est un éther aromatique utilisé, entre autres, dans les produits cosmétiques en tant qu'agent conservateur à une concentration réglementée maximale de 1 % dans le cadre de la directive cosmétique 76/768/CEE. Le phénoxyéthanol est absorbé par voie orale et cutanée. Il est métabolisé, principalement par le foie, en acide phénoxyacétique et est éliminé essentiellement dans les urines.

La toxicité aiguë du phénoxyéthanol a fait l'objet de nombreuses études. La plupart d'entre elles ont été conduites pour des évaluations quantitatives de la toxicité (doses toxiques et surtout doses létales). Les données qualitatives rapportées concernant les effets observés après administration de la substance (cliniques, biologiques ou histologiques) sont généralement très succinctes. Plusieurs études utilisant des patch-tests avec une solution de phénoxyéthanol indiquent que le phénoxyéthanol n'est pas une substance sensibilisante. Il provoque une irritation oculaire modérée à sévère. (80,86)

Le phénoxyéthanol semble induire un faible potentiel de sensibilisation. Les notifications restent peu nombreuses, si l'on se réfère à l'utilisation récurrente de ce conservateur dans les produits cosmétiques. Les cas rapportés sont le plus souvent en rapport avec une utilisation régulière dans des produits cosmétiques dont la composition est constituée de plusieurs substances (87) rendant

l'imputabilité de manière générale difficile. Néanmoins, dans certain cas publiés, l'imputabilité des lésions dermatologiques à l'éther de glycol est probable. En revanche, le mécanisme allergique invoqué est non élucidé et la dermite pourrait souvent être expliquée par l'effet irritant du solvant. (80)

Le phénoxyéthanol provoque une hémolyse érythrocytaire chez les rats à des doses égales ou supérieures à 1000 mg/kg/j par applications cutanées répétée pendant 14 jours ou à 100 mg/kg/j par administration orale pendant 10 jours. D'une manière générale, les effets hémolytiques du phénoxyéthanol se caractérisent par une hémolyse intravasculaire avec anémie régénérative (augmentation du taux de réticulocytes et parfois érythroblastose sanguine), chute du taux d'haptoglobine sanguine, hémoglobinurie. Cette hémolyse est précédée par une augmentation du volume des globules rouges, se traduisant par une augmentation du volume globulaire moyen (VGM). (80,88)

Une atteinte rénale a également été observée dans de nombreuses études. L'administration répétée de phénoxyéthanol produit des altérations hépatiques (diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique, modulation d'activités enzymatiques avec augmentation des concentrations sériques de la phosphatase alcaline, augmentation du poids du foie). Cet effet s'accompagne d'une diminution de la cholestérolémie, effet irréversible après cinq semaines. (80,89)

Aucune étude concernant la toxicité chronique n'est disponible.

Si l'on écarte les signes de dépression du système nerveux central observés dans les études où le phénoxyéthanol est administré à fortes doses, très peu de publications rapportent des effets neurotoxiques de cette substance. Une seule concerne spécifiquement la neurotoxicité du phénoxyéthanol. L'étude de Musshoff (90) a examiné, *in vitro*, les effets des 17 éthers de glycol. Le seul ayant montré un effet notable est le phénoxyéthanol. Cette observation est en faveur d'une neurotoxicité potentielle du phénoxyéthanol, compatible avec les observations cliniques rapportées aux fortes doses. Cependant, l'absence de données supplémentaires ne permet pas à ce stade des connaissances scientifiques de conclure sur les effets neurotoxiques. (80)

En se référant aux les études disponibles, le phénoxyéthanol ne semble pas présenter de potentiel génotoxique *in vitro* ou *in vivo*. (80,81,86)

La capacité du phénoxyéthanol à entraîner une toxicité testiculaire a été évaluée dans une étude de Nagano *et al* (91) sur 5 semaines chez des souris mâles après administration par gavage de doses de 500, 1000 ou 2000 mg/kg/j. Aucun effet significatif sur la reproduction n'a été rapporté quelle que soit la dose. Cependant, les résultats demeurent contradictoires et ont été remis en question par d'autres études, ce qui ne permet pas de conclure. (81)

Les paramètres spermatiques (mobilité, concentration, morphologie) de la souris n'ont pas été modifiés par une exposition alimentaire au phénoxyéthanol à 2,5 %. (92) En revanche, une baisse du poids corporel, des testicules et des vésicules séminales des souriceaux nés de parents issus de l'étude a été observée, néanmoins sans effet observé sur le sperme et les spermatozoïdes. De plus, une diminution du nombre des petits par portée a été constatée à la forte dose pour la première génération. Cependant, cet effet n'a pas été confirmé par les tests d'accouplements croisés. (92)

La toxicité sur le développement foetal a été étudiée chez le lapin. Les foetus ont été examinés pour les altérations externes, viscérales et squelettiques. Aucune anomalie n'est notée chez les foetus quelle que soit la dose. Le phénoxyéthanol n'a pas entraîné d'effet tératogène, d'embryotoxicité ou de foetotoxicité même à des doses supérieures ou égales à 600 mg/kg/j, doses qui ont entraînées une toxicité pour la mère. (92) Ces conclusions ont été confirmées par l'étude Unilever sur les rats. (80,93)

Ainsi, les informations disponibles relatives aux effets toxiques sur la reproduction chez le mâle et la femelle suggèrent que le phénoxyéthanol induit une reprotoxicité mais uniquement aux doses fortes. (80) Aucune activité œstrogénique n'a été rapportée dans les essais en ce qui concerne le phénoxyéthanol. (80)

Il convient de confirmer ou d'infirmer les doutes existants sur la reprotoxicité du phénoxyéthanol en apportant des informations complémentaires. Le phénoxyéthanol est suspecté d'entraîner des effets toxiques sur la reproduction et sur le développement foetal. À ce jour, et en l'état actuel des connaissances,

excepté quelques rares effets indésirables locaux rapportés, il n'existe pas de publication de cas d'effets systémiques attribuables au phénoxyéthanol consécutivement à l'utilisation de produits cosmétiques chez l'Homme.

Concernant le potentiel cancérigène, aucune étude n'est disponible. Aucune alerte en génotoxicité ni dans les études de toxicité répétée sur 90 jours n'a été identifiée. De plus, des études prédictives *in silico* n'ont pas montré l'existence d'alerte pour le phénoxyéthanol. (80)

Bien que les données fournies par l'Industrie cosmétique ainsi que les formules quantitatives des produits cosmétiques inspectés montrent que les concentrations maximales autorisées ne sont que très rarement atteintes, la concentration maximale de 1 % a été retenue pour l'évaluation de l'exposition. Les valeurs de l'absorption cutanée retenues sont 80 % pour les produits non rincés et 40 % pour les rincés (voir tableau XII).

Chez l'enfant, l'exposition au phénoxyéthanol a été calculée en prenant comme scénario l'utilisation du phénoxyéthanol dans tous les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans. Le CSSC 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. A cet égard, l'industrie cosmétique a été interrogée afin de dresser une liste de ces dernières. Les valeurs d'exposition sont calculées en considérant le poids d'un nouveau-né de 3,4 kg.

Tableau XII : Catégories de produits cosmétiques utilisées chez les enfants de moins de trois ans avec leur fréquence maximale d'utilisation et les quantités maximales d'utilisation. (80)

Type de produits	Fréquence maximale d'utilisation quotidienne	Quantité maximale d'utilisation (g/L)
Produits sièges non rincés (hors rougeurs)	6	1.32
Produits destinés aux rougeurs du siège	6	2.64
Produits corps entier rincés	1	0.063
Produits corps entier non rincés	1	1
Lingettes sièges, mains, visage	12	1.1

Calcul des marges de sécurité La marge de sécurité (MoS) a été calculée selon les recommandations du CSSC (20), différemment pour l'adulte et l'enfant,

prenant en compte des scénarios d'exposition simple ou cumulée en considérant le conservateur comme étant susceptible d'être présent à la concentration maximale de 1 % dans tous les produits cosmétiques. (voir 2.2.1 pour le calcul de la MoS) :

La SED a été calculée en prenant en compte différents scénarios d'exposition du plus pénalisant au moins pénalisant selon les produits selon la formule suivante :

Équation 2 : calcul de la SED

$$\frac{QPA \times 1000 \times (CSA/100) \times \% \text{ d'absorption}}{\text{Poids (kg)}}$$

Avec : QPA = Quantité de produit appliquée

CSA : Concentration de substance appliquée

La concentration de substance appliquée a été fixée à 1%, dose maximale susceptible d'être présente dans les produits. Le pourcentage d'absorption a été déterminé en fonction des résultats des études à propos de l'absorption du phénoxyéthanol par la peau soit 80% pour les produits pour le corps non rincés et les lingettes pour le siège, visage ou main, 40 % pour les produits pour le corps rincés et majoré à 100% pour les produits destinés aux sièges en raison des conditions particulières et de l'occlusion. En ce qui concerne les quantités de produits appliquées, des hypothèses ont été formulées sur la base du nombre d'applications par jour sur une quantité de peau donnée afin de déterminer la quantité de produit consommée par jour. Le poids considéré d'un nouveau-né est de 3,4 kg.

Le tableau XIII indique les marges de sécurité dans les différentes catégories de produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans en fonction des scénarios. (80)

Selon le CSSC, une marge de sécurité suffisante doit être supérieure à 100 soit, la dose d'exposition doit être fois inférieure à la NOAEL pour pouvoir parler d'innocuité. (20)

Tableau XIII : Marges de sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans.

Scénario	Types de produits	SED (mg/kg/j)	MoS
1	Tous types de produits	16.662	10
2	Produits sièges non rincés (hors produits pour les rougeurs)	3.882	42
	Produits destinés aux rougeurs du siège	7.765	21
	Produits corps entier rincés	0.074	2 200
	Produits corps entier non rincés	2.353	70
	Lingettes sièges, mains, visage	2.588	64

Scenario 1 "worst-case scenario" (exposition cumulée) : en considérant que l'enfant est exposé, tous les jours, à toutes les catégories de produits cosmétiques, l'exposition théorique journalière maximale au phénoxyéthanol est de 16,662 mg/kg/j.

Scénario 2 (exposition simple) : En considérant que l'enfant est exposé, tous les jours, à une seule catégorie de produits cosmétiques. La marge de sécurité n'est suffisante que pour les produits corps entier rincés. (80)

L'évaluation du risque, basée sur une NOAEL de 164 mg/kg/j et sur une exposition déterminée à partir des scénarii d'exposition aux conservateurs tels que décrits dans les recommandations du CSSC, conclut à des marges de sécurité insuffisantes en dehors des produits pour le corps rincés.

3.3.4 Législation.

Une expertise collective sur les éthers de glycol conduite par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) en 1999, portant sur l'évaluation des risques liés aux éthers de glycol, a souligné les effets néfastes de certains d'entre eux pour la santé. (94)

Un avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France (CSHPF) du 7 novembre 2002 a proposé l'interdiction de 7 éthers de glycol classés reprotoxiques. Parmi ces 7 éthers de glycol, 4 sont ajoutés à l'Annexe II des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques de la directive relative aux produits cosmétiques 76/768/CEE modifiée depuis 2004. Les 3 autres y figurent depuis 2005.

L'ANSM a saisi dès 2001 la commission de cosmétologie en vue de procéder à la réévaluation du risque lié à l'utilisation des éthers de glycol dans les produits cosmétiques afin de définir les marges de sécurité et éventuellement de restreindre les conditions d'utilisation de ces composés. En particulier, les 4 éthers de glycol de la série E (dérivés de l'éthylène glycol, comme le phénoxyéthanol) utilisés dans les produits cosmétiques, jugés plus dangereux que ceux de la série P (dérivés du propylène glycol), ont été évalués en premier lieu. Sur la base des données toxicologiques disponibles et après avis de la commission de cosmétologie du 12 mai 2005, le Directeur général de l'ANSM a pris la décision de police sanitaire visant à réglementer sur le territoire français trois éthers de glycol : l'EGBE, le DEGBE et le DEGEE. Concernant le phénoxyéthanol, la réglementation appliquée dans les conditions d'utilisation n'a pas été remise en cause à cette occasion. Toutefois, l'ANSM a procédé à l'évaluation du phénoxyéthanol dans les produits destinés aux enfants de moins de 3 ans.

Ces 4 derniers éthers de glycol sont les seuls à être utilisés dans les cosmétiques. Néanmoins, le phénoxyéthanol est le seul qu'un nouveau-né peut théoriquement rencontrer puisque les autres sont utilisés dans les teintures capillaires. (80,82,95)

A l'issue de l'évaluation du phénoxyéthanol dans les produits destinés aux enfants de moins de 3 ans qui a révélé des marges de sécurité insuffisantes, une restriction a été proposée pour permettre de conserver l'usage du phénoxyéthanol

en l'interdisant dans les produits destinés au siège et en restreignant la concentration dans tous les autres types de produits destinés aux enfants de moins de trois ans à la concentration maximale de 0,4 %. Ces propositions font office de recommandations. La concentration légale autorisée demeure à 1%. (80)

La commission de cosmétologie attire l'attention sur le fait que toute limitation de la concentration finale en phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques devra toutefois être compatible avec l'efficacité microbiologique attendue pour un conservateur. De plus, la commission de cosmétologie estime nécessaire de transmettre le rapport d'évaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques à la Commission européenne en vue d'une évaluation communautaire. (80,81)

Ces propositions de réduction de la concentration maximale à 0.4 % et d'interdiction du phénoxyéthanol dans les produits destinés au siège ne font office que de recommandations. Les conclusions de l'enquête de l'ANSM publiée en 2012 sont toujours en évaluation par le CSSC. En attendant les conclusions de l'instance européenne, la concentration autorisée demeure à 1% et l'emploi du phénoxyéthanol est toléré dans les produits pour le siège.

DISCUSSION

1. Facteurs d'influences sur le choix du produit cosmétique

1.1 Marketing, packaging : Promotion des produits

Les consommateurs de produits cosmétiques sont confrontés à un marché en pleine expansion dans lequel les laboratoires font preuve d'innovations pour être de plus en plus attractifs. Le principe de précaution, appliqué par les parents à l'égard de leurs enfants, est instinctif. L'emploi d'un produit dont la sécurité d'emploi est incertaine selon eux, est contraire à la bienveillance dont fait preuve un parent envers son nouveau-né dans la majorité des cas. Tous ne sont pas informés de la même manière, soit par des différences d'accès ou des différences d'intérêts. De plus, pour les parents désireux d'informations, les éléments sont contradictoires selon les sources et non unanimes.

Le positionnement pour des personnes non initiée est donc difficile, d'autant plus lorsque l'accès à l'information est incomplet. Les conseils prodigués par les professionnels de santé sont du même acabit, très personnels et extraits des méandres d'informations controversées, polémique entretenue par les médias.

Face à des parents avides d'innocuité, les professionnels des cosmétiques mettent en œuvre des astuces marketing afin de séduire les consommateurs et de rendre le produit plus attractif qu'un autre.

D'une part, l'espace de distribution du produit cosmétique influe sur l'aspect sécuritaire du produit. En effet, un produit vendu en officine semble plus sécuritaire au premier abord, car issu d'un distributeur géré par des professionnels de la santé qui assurent aussi la délivrance de médicaments. (96,97) Le fait que la réglementation fasse dépendre les cosmétiques de la même agence de sécurité sanitaire que les médicaments, l'ANSM, entraîne souvent une confusion dans la perception par le grand public des risques liés aux cosmétiques. (98,99)

D'autre part, en réponse à cette désinformation et de façon concomitante à une tendance sociétale de retour vers le naturel, se développe des gammes cosmétiques « bio ». Ce phénomène introduit de nouvelles interrogations : ces

nouvelles cosmétiques biologiques sont-elles réellement plus saines et leur composition garantie t'elle une meilleure innocuité ? Comme s'interroge Pauline Espanol dans sa thèse de pharmacie, est-ce une révolution santé ou un argument marketing ? (1)

Pourtant, le bio ou naturel n'est pas un gage de sécurité ou d'innocuité. De nombreuses substances végétales sont notamment incluent à l'annexe II du règlement 1223/2009 comme étant interdites d'usage dans les cosmétiques. (1)

Une famille d'ingrédient dispose de peu d'équivalents dans le milieu naturel, il s'agit des conservateurs. Pourtant les labels bio et naturels proscrivent un grand nombre de conservateurs chimiques et doivent trouver une alternative pour une conservation fiable.

Une étude de l'AFSSaPS datant de 2009 a étudié la conformité de 28 produits « sans conservateurs » portant le label « bio ». Parmi ces 28 produits, 12 affirment être sans conservateurs et 16 sans parabènes et/ou phénoxyéthanol. Sur l'ensemble des produits testés issus du marché français, seul un produit a présenté une non conformité, de part une importante contamination par une bactérie opportuniste (*Pseudomonas putida*). Ce produit a fait l'objet de mesures par les services de la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) (un retrait de 2 lots en stock et rappel de produits).

Les 8 autres produits ayant fait l'objet de remarques concernent pour 7 d'entre eux les essais physicochimiques et pour 1 les essais microbiologiques. En physico-chimie ces remarques portent sur la présence de traces de conservateurs de sels d'acide benzoïque ou sorbique ou de méthylparabène à des teneurs comprises entre 0,01 et 0,04% dans les produits finis. Un produit a fait l'objet également d'une remarque en lien avec une protection antimicrobienne insuffisante qui serait susceptible d'induire des risques microbiologiques pendant son utilisation.

Parmi les produits revendiquant l'absence de parabène et/ou de phénoxyéthanol, La présence des conservateurs suivants été constatée : sel de l'acide benzoïque ou sorbique, alcool benzoïque et acide déhydroacétique.

Sur 7 produits, la présence de traces de ces conservateurs ainsi que de méthylparaben a été mesurée à des teneurs de 20 à 60 fois plus faible que ne l'autorise la réglementation. Ces traces pourraient s'expliquer par l'utilisation de ces conservateurs dans les matières premières, notamment, celles d'origine végétale, et ne seraient pas destinés à protéger le produit fini. (100)

Outre l'aspect naturel des produits, l'éviction de certaines substances est également mise en avant sur le packaging des produits, toujours dans le but de rassurer le consommateur. Pourtant, une composition sans risque pour un enfant ne doit pas se limiter au retrait d'un composant. Un produit se revendiquant « sans parabène », comme il est fréquent d'en trouver, est certes louable pour l'éviction de ces conservateurs, mais nous pouvons nous demander si le conservateur de substitution est moins toxique.

Un autre facteur influence les choix en matière de cosmétique des parents : les marques utilisées à la maternité. Tous les produits offerts et utilisés au sein d'une maternité sont cautionnés par le personnel médical qui en a l'usage et, pour les parents, c'est un gage d'innocuité. Pourtant, d'après une étude du C2DS de 2008, parmi les produits présents dans les boîtes de naissances offerte en maternité, nous retrouvons aisément des parabènes, MCI/MI et phénoxyéthanol et autres substance polémiques dans les compositions. (101)

Du côté de la liste des composants, le lexique est technique et plusieurs dénominations sont utilisables pour la même substance. Ainsi, on retrouve le méthylparabène également sous le terme de « paraoxybenzoate de méthyle » ou « E218 », ce qui peut tromper des consommateurs à l'égard des compositions.

Les marques usent de talents sémantiques pour séduire les consommateurs. On retrouve des slogans rassurants tels que : « Testé cliniquement », « hypoallergénique », « N° 1 des soins en pharmacie », « partenaire des maternités », « le spécialiste de la peau des bébés », « pureté et douceur dermatologique », « s'utilise dès la naissance », « préserve l'équilibre naturel cutané », « protège la peau des bébés », « formulés sous contrôle médical » qui, loin d'assurer l'innocuité des produits, permet de rassurer le consommateur. (101) Il en est de même sur les arguments retrouvés sur les boîtes roses distribués par les professionnels de la santé à la naissance :

- « La Boîte Rose est remise depuis plus de 50 ans aux Mamans »
- « 94% des maternités distribuent la Boîte Rose en France »
- « 98% des mamans ont plaisir à découvrir le contenu du colis » selon une enquête réalisée en Octobre 2006 sur un échantillon représentatif de 1200 femmes enceintes et mères d'enfants de 0 à 6 mois. (101)



Figure 5 : La boîte rose

En ce qui concerne le packaging, les marques soignent l'aspect de leurs produits avec des couleurs et des polices colorées, des logos d'ours ou de bébé, de quoi attendrir et simuler une image de douceur.




Les parfums des cosmétiques sont aussi étudiés afin d'avoir des senteurs de « bébé » et de séduire l'odorat des parents.

1.2 Obligation d'Étiquetage

Les règles d'étiquetage du récipient et de l'emballage de chaque unité de produit cosmétique figurent à l'article 19 du règlement cosmétique. (2)

Le récipient et l'emballage de chaque unité de produit cosmétique mis à disposition sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, doivent comporter de manière lisible, clairement compréhensible et indélébile, dans la langue nationale ou officielle de l'Etat concerné, les mentions suivantes :

- Le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable établie dans la Communauté.

- Le pays d'origine des produits lorsqu'ils sont importés, c'est-à-dire provenant d'un pays tiers à l'Union européenne.
- Le contenu nominal, en masse ou en volume, au moment de leur conditionnement.
- La date de durabilité minimale : date jusqu'à laquelle le produit cosmétique, conservé dans des conditions appropriées, continue à remplir sa fonction initiale et reste sûr pour la santé humaine. Elle est obligatoire pour les produits dont la durabilité n'excède pas 30 mois. Cette date ou l'indication de l'endroit de l'étiquetage où elle figure est précédée de la mention « A utiliser de préférence avant fin » ou du symbole 
- La durée d'utilisation après ouverture ou « Période Après Ouverture (PAO) », obligatoire sur l'étiquetage uniquement pour les produits dont la durabilité minimale est supérieure à 30 mois. Il s'agit de la durée d'utilisation pendant laquelle le produit est sûr après ouverture et peut être utilisé sans dommages pour le consommateur. Cette période est indiquée par un symbole représentant un pot de crème ouvert, suivi de la durée d'utilisation (exprimée en mois et/ou années). 
- Les précautions particulières d'emploi, et au minimum les conditions d'emploi et avertissements, ainsi que d'éventuelles indications concernant des précautions particulières à observer pour les produits cosmétiques à usage professionnel. En l'absence de place suffisante, elles doivent être reportées sur une notice, une étiquette, une bande, une carte jointe ou attachée au produit. Dans ces cas, le consommateur y est renvoyé soit par une indication abrégée, soit par un symbole figurant sur le récipient ou l'emballage : 
- Le numéro de lot de fabrication ou la référence permettant l'identification de la fabrication. Cette indication peut ne figurer que sur l'emballage si les dimensions du produit cosmétique sont réduites.
- La fonction du produit (crème hydratante, après-shampooing, ...)
- La liste des ingrédients dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale au moment de leur incorporation dans le produit. Cette liste est précédée du mot « ingrédients ». Les ingrédients en concentration inférieure à 1% peuvent être mentionnés dans le désordre après ceux dont la concentration est supérieure à 1%.

Les parfums et les compositions parfumantes et aromatiques et leurs matières premières sont mentionnés par le mot "parfum" ou "aroma". De plus, si ces substances aromatiques apparaissent dans l'Annexe III du règlement 1223/2009 (pouvant être contenus dans les produits cosmétiques avec des restrictions) (2), elles doivent être clairement identifiées en plus de la dénomination « parfum ». Il s'agit d'indiquer dans la liste, la présence d'une ou de plusieurs substances parmi les 26 substances parfumantes, identifiées comme susceptibles d'entraîner des réactions allergiques de contact chez des personnes qui y sont sensibles, et ce, quelle que soit leur fonction dans le produit, s'il contient plus de :

- 10 ppm de chacune de ces 26 substances parfumantes, pour les produits non rincés ;
- 100 ppm de chacune de ces 26 substances parfumantes, pour les produits rincés.

Les colorants (autres que ceux destinés à colorer les cheveux ou le système pileux du visage sauf les cils) peuvent être mentionnés dans le désordre après les autres ingrédients. Ils sont désignés soit par leur numéro, soit par leur dénomination.

Les ingrédients sont mentionnés selon leur dénomination commune figurant dans un glossaire des dénominations communes des ingrédients établi par la Commission et publié au journal officiel de l'Union européenne. Il s'agit généralement de leur dénomination INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients). En l'absence de dénomination commune, les ingrédients sont mentionnés selon une nomenclature reconnue.

Enfin, dans certains cas, l'étiquetage peut comporter des mentions particulières relevant d'autres réglementations comme par exemple pour les générateurs d'aérosols contenant des composés inflammables. (102-105)

1.3 Alternatives à ces conservateurs

Face à ces problématiques autour des conservateurs utilisés dans les cosmétiques pour les enfants, les industriels tentent d'affiner l'innocuité en trouvent de nouvelles méthodes de conservations :

C'est une des priorités des différents laboratoires de recherche des marques de cosmétiques pédiatriques. Nous assistons à l'émergence de nouveaux conservateurs de remplacement, pourtant, rien n'assure leur caractère plus sécuritaire que les anciens. Comme le phénoxyéthanol a été le remplaçant des parabènes, n'allons-nous pas découvrir avec des années de recul et des études supplémentaires que ceux-ci sont également nocifs ?

Comme dans les produits Mustela® revendiquant l'éviction des 3 conservateurs présentés dans ce travail, de nombreux fabricants ont choisi de nouvelles substances conservatrices comme l'acide citrique, le caprylyl glycol, la capryloyl glycine, et autres glycols (butylène glycol, propylène glycol, pentylène glycol, polyéthylène glycol, polypropylène glycol...)

Dans le monde de la cosmétique biologique, la famille des conservateurs trouve peu d'équivalents. Un bon nombre de conservateurs est proscrit par les labels et pourtant, il faut trouver des solutions de conservation du produit. Parmi les alternatives disponibles, on retrouve l'emploi d'huiles essentielles aux propriétés antimicrobiennes mais parfois très allergisantes, d'alcool bien qu'asséchant et irritant pour les peaux sensibles, et les conservateurs retrouvés à l'état naturel dans la mesure où leur utilisation est clairement indiquée sur l'emballage. Selon la certification du label bio, l'emploi de conservateurs de synthèse, retrouvés à l'état naturel est plus ou moins toléré, en voici la liste :

- Acide benzoïque
- Acide déhydroacétique et ses sels
- Acide formique et son sel iodé
- Acide propionique et ses sels
- Acide salicylique et ses sels (interdit chez les enfants de moins de 3 ans)
- Acide sorbique et ses sels
- Alcool benzylique (1)

Pour éviter l'emploi de conservateurs toxiques, d'autres méthodes de conservations sont étudiées. (106,107)

Plusieurs facteurs influencent le développement des micro-organismes : la température, le pH, la phase aqueuse conditionne leur prolifération. Le froid permet une conservation d'une ou deux semaines, difficilement compatible avec

notre usage moderne. Le maintien d'un pH inférieur à 3 ou supérieur à 10 inhibe la prolifération des micro-organismes, néanmoins ces pH sont inadéquates avec le pH physiologique de la peau. En ce qui concerne la portion aqueuse faible, elle rend difficile la conservation de la texture des produits cosmétiques. En revanche, c'est la technique de conservation des pains de savon.

La conservation passe également par le conditionnement. Les laboratoires développent des « packaging » (emballages) adaptés, d'une part, on retrouve les doses uniques, bien que peu écologiques, c'est un conditionnement monodose qui est stérile. Il peut donc être utilisé pour contenir des formules qui ne contiennent aucun conservateur. Ce conditionnement garantit l'efficacité des actifs qu'il contient pendant trois jours maximum. Au-delà de cette date, la stérilité n'est plus assurée car ce conditionnement n'empêche pas l'entrée d'air. Il peut donc être dangereux d'utiliser ce produit au-delà des trois jours. À l'ouverture du tube, la formule pourra être soumise à une rétro contamination. Pour une utilisation et une sécurité optimale, il est préférable d'utiliser ce produit une seule fois et de le jeter ensuite.

D'autre part, le flacon-pompe airless (protection de l'air et de la lumière) est un conditionnement multidoses mais qui n'est pas stérile. Il n'est donc pas adapté à des formules ne contenant aucun conservateur. En revanche, le conditionnement protecteur permet un usage restreint de conservateurs. Le doseur airless permet d'éviter l'oxydation de la formule car il n'y a pas d'entrée d'air possible. Il garantit donc l'efficacité des actifs tout au long de l'utilisation (pouvant aller jusqu'à 12 mois une fois le produit ouvert). Il existe dans ce flacon airless, au niveau de la tête doseuse, un espace mort qui permet une rétro contamination. Pour cette raison, il est obligatoire que la formule contenue dans ce type de conditionnement intègre des conservateurs.

Les laboratoires Pierre Fabre ont mis au point, en 2009, le Dispositif Exclusif Formule Intacte D.E.F.I. (ANNEXE III Une autre alternative aux conservateurs est la stérilisation U.H.T. (Ultra Haute Température) Le principe de la stérilisation à Ultra Haute Température (U.H.T.) consiste à produire un cosmétique en conditions contrôlées mais non stériles, puis d'effectuer une stérilisation après production avant de le conditionner en bloc stérile (méthode utilisée principalement pour le lait). Pour résumer, on porte la formule à très haute

température (135°C) pendant une durée très courte (3 à 7 secondes) puis on refroidit, ce qui permet une élimination quasi-complète des micro-organismes et la non-altération des principes actifs. Cette méthode de conservation pour les cosmétiques est brevetée par les Laboratoires Dermatherm. Les soins qu'ils proposent sont donc stériles grâce à cette méthode, et sont ensuite conditionnés dans des flacons-pompes « airless » dont le bouchon est recouvert par un film antimicrobien qui nettoie la valve et qui est bactéricide. Ce film recrée une zone stérile sous le bouchon lorsque celui-ci est repositionné. (31)

Ces nouvelles méthodes de conservations apportent de l'espoir dans l'univers des cosmétiques en laissant présager un avenir avec moins de conservateurs. Malheureusement, ces nouvelles techniques de conservations demandent beaucoup de recherches de la part des laboratoires sur les packagings et les modifications des formulations, ce qui rend l'accès à ces technologies long, et plus onéreux que des cosmétiques traditionnels.

2. Avis personnel

Cosmétiques et médicaments sont bien en effet deux groupes de produits composés de substances chimiques, mais si on peut accepter pour les médicaments une toxicité, dans la mesure où le bénéfice en termes de soins l'emporte, il ne peut pas en être de même pour les cosmétiques. Les cosmétiques doivent être dénués de toute toxicité secondaire, car le bénéfice qu'ils peuvent apporter n'est pas vital, et ce d'autant plus que la population exposée est une population sensible comme les bébés ou les jeunes enfants. La règle devrait donc être, encore plus qu'ailleurs, l'application du principe de précaution. Une substance devrait être bannie d'un usage cosmétique dans la mesure où il y a suspicion de toxicité. Il est donc particulièrement préoccupant de trouver dans les cosmétiques des substances induisant chez l'animal des effets, reprotoxiques ou pouvant potentiellement être classés comme tel dans la mesure où ils induisent une perturbation du système hormonal. L'attitude des autorités sanitaires qui attendent trop souvent d'avoir la preuve chez l'homme n'est pas acceptable, encore moins quand il s'agit d'une population sensible comme l'enfant. (101)

L'utilisation de produits accessoires aux effets secondaires avérés sur une population fragile paraît donc peu raisonnable.

- **Recommandations et conseils :**

Des premières recommandations ont été émises par l'AFSSaPS en Mai 2010. D'après les travaux effectués, les facteurs à prendre en compte pour garantir l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans sont liés :

- Au rapport surface/masse corporelle plus important que celui de l'adulte et dont l'immaturation fonctionnelle des différents systèmes métaboliques peut aller jusqu'à l'âge de 2 ans
- A certaines conditions d'exposition spécifique, en particulier au niveau de la zone du siège très exposée
- A certaines catégories de produits, en particulier ceux « sans rinçage » susceptibles d'être appliqués plusieurs fois par jour sans limitation de durée dans le temps.

Lors de la formulation d'un produit cosmétique destiné aux enfants de moins de 3 ans, l'Agence recommande :

- D'utiliser pour un même produit le plus faible nombre d'ingrédients différents et de choisir ceux pour lesquels le profil toxicologique est parfaitement connu et dont le recul - d'utilisation permet d'assurer la sécurité ;
- De décliner les données toxicologiques nécessaires en fonction des facteurs de risque identifiés (zone d'application [siège] et/ou la catégorie de produits [rincés /non rincés]), afin de disposer de l'ensemble des données toxicologiques nécessaires et suffisantes pour justifier de la maîtrise de ces risques.

En ce qui concerne l'évaluation des produits finis, l'ANSM recommande :

- De porter une attention particulière à la sécurité des conditionnements primaires et les systèmes d'ouverture/fermeture des produits ainsi qu'à la qualité physico-chimique et microbiologique.
- De réaliser des tests cliniques chez l'Homme adulte afin de confirmer la tolérance et l'acceptabilité cutanée du produit fini, dans un objectif d'extrapolation des résultats à la population des enfants de moins de 3 ans.

L'Agence recommande de ne pas utiliser de produits cosmétiques chez le prématuré, considérant la perméabilité cutanée et l'immaturation métabolique de ces enfants. (108)

Si nous devons tirer des recommandations de ce travail, il s'agirait, tout d'abord, d'être vigilant à la composition des produits cosmétiques, d'être attentif à la liste des ingrédients et de ne pas se fier aux slogans d'appel du consommateur comme « Sans parabènes » qui cachent parfois des phénoxyéthanol dans la composition. Dans cette optique, il faudrait choisir des produits avec le moins d'ingrédients possibles et des ingrédients dont l'innocuité n'est pas remise en question.

En ce qui concerne les produits en eux-mêmes, il faudrait éviter l'utilisation de produits sans rinçage, qui, de ce fait, restent en contact prolongé avec la peau. Aussi, l'emploi de lingettes, lotion, eau de toilette, lait de toilette et crème ne devraient plus figurer dans la trousse de toilette quotidienne des nouveau-nés.

Le change d'un nouveau-né, pour être le moins délétère possible, devrait être réalisé avec des compresses ou des cotons imbibés d'eau ou de liniment oléo-calcaire (mélange d'huile d'olive et d'eaux de chaux) si les selles sont difficilement nettoyables. Veiller à ce que la composition ne soit pas entachée de conservateur. Le liniment est également réalisable simplement. Un lavage du siège quotidien à l'eau et au savon reste indispensable. Notons qu'un séchage minutieux afin d'éviter la macération et les lésions est important.

Une toilette quotidienne des plis, périnée, siège, mains et visage, zones exposées aux bactéries ou à la sueur, est nécessaire. Pour le visage, un coton

imbibé d'eau est suffisant. Pour le reste, la toilette doit s'effectuer à l'eau savonneuse. Il n'est pas indispensable de baigner un enfant tous les jours, un bain 2 à 3 fois par semaine est suffisant.

Pour ce qui est de la trousse de toilette idéale d'un nouveau-né, elle doit contenir le strict minimum. Un produit lavant unique pour le corps et les cheveux est raisonnable jusqu'à l'âge de 6 mois, comme un pain de savon neutre, produit qui permet d'éviter un maximum de conservateurs par son absence de phase aqueuse. Un savon d'Alep ou de Marseille (la recette traditionnelle) peut-être utilisé sur la peau des nouveau-nés, d'autant que la composition originelle ne possède que le minimum d'ingrédients et est dépourvue de conservateurs. En revanche, ces 2 savons ont un pH très alcalin qui dessèche la peau. En ce qui concerne les gels nettoyant moussants, l'emploi de la gamme Dermatherm® semble approprié pour la composition excluant les conservateurs grâce au système de conservation UHT. Malheureusement, le prix est plus élevé que les savons des autres gammes pédiatriques, ce qui engendre des problèmes d'accessibilité auprès des familles. La santé des nouveau-nés devient dépendante des moyens financiers des parents.

Le liniment oléo-calcaire, fabriqué maison (avec seulement de l'huile d'olive et de l'eau de chaux) pour éviter les conservateurs souvent ajoutés par les marques dans cette préparation, est un indispensable pour le siège du bébé où il permet de décoller facilement les selles sèches et laisse un film protecteur luttant contre l'érythème fessier. Il peut également être utilisé pour hydrater la peau de l'enfant (et même démaquiller sa maman !) et à l'avantage d'être très économique. Si une crème hydratant doit faire parti de la trousse minimum d'un nouveau-né à la peau sèche le nécessitant, celle-ci doit être attentivement choisie car elle reste en contact prolongé avec la peau et ces ingrédients sont donc absorbés en quantité importante. Je conseillerais également la crème de soin hydratante protectrice de la gamme « baby cream » de Dermatherm® pour sa composition garantie sans conservateur.

Sur un nouveau-né sain, l'emploi de tout autre produit cosmétique est superflu.

CONCLUSION

En résumé, les parabènes ont un faible pouvoir irritant et sensibilisant sur peau saine avec le paradoxe de l'être sur peau endommagée. Un effet œstrogénique faible des parabènes a été démontré par différentes études, à l'exception de ceux à chaînes courtes (méthyl- et éthylparabène). Aucun effet cancérigène n'a été mis en avant.

En ce qui concerne le MCI et le MI, les études sont unanimes et reconnaissent le potentiel allergène de ces conservateurs.

Pour le phénoxyéthanol, la pénétration cutanée est reconnue précoce et rapide. Les différentes études mettent en évidence des risques d'hémolyses intravasculaire et une atteinte rénale et hépatiques. Des doutes ont été émis sur une potentielle activité neurotoxique et reprotoxique. Aucune activité œstrogénique n'a été mise en avant. En revanche, les marges de sécurité actuellement utilisées pour la fabrication des cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans sont insuffisantes.

Il existe un décalage entre la publication des études scientifiques et l'intégration dans la législation des informations sur la nocivité des substances qui ressortent de ces études par les autorités. Ainsi, les laboratoires perpétuent l'emploi de substances à la sécurité d'emploi incertaine dans la composition de leurs produits.

Les enfants de moins de 3 ans possèdent des spécificités physiologiques majorant l'absorption et le risque de toxicité. En effet, le rapport surface/poids est augmenté chez le nouveau-né et la zone du siège réunit des conditions favorisant l'absorption cutanée avec l'occlusion induite par le change. De plus, les systèmes métaboliques sont immatures avant l'âge de 2 ans. Un enfant né prématurément a une peau davantage immature et est, à plus forte raison, sensible. (109) Ces derniers augmentent le risque d'exposition systémique d'une substance par voie percutanée chez l'enfant de moins de 3 ans. Les produits destinés aux nouveau-nés doivent donc bénéficier d'une évaluation spécifique de sécurité.

En conclusion, aucun de ces 3 conservateurs ne peut-être employé avec sécurité, et, *a fortiori*, pas sur la peau d'un nouveau-né dont la fragilité et l'immaturation amplifient les effets indésirables de ces derniers.

Il est, de ce fait, indispensable de préserver la santé de nos enfants en évitant les expositions premièrement, aux conservateurs, mais plus largement, à toutes les substances ayant bénéficié d'une évaluation insuffisante de la sécurité pour leurs organismes ou leur développement.

Par ailleurs, les enfants sont exposés aux problématiques de toxicité répétée ou à long terme en cas d'applications multiples, pluriquotidiennes ou non rincées. L'exposition concomitante à plusieurs substances pose le problème des interactions probables. Celles-ci peuvent être à l'origine d'une toxicité accrue par synergie ou multiplication des effets. Ainsi, il faut limiter l'emploi de cosmétiques sur nos enfants, éviter les préparations sans rinçage et restreindre la trousse de toilette d'un nouveau-né à un pain de savon, du liniment oléo-calcaire et éventuellement une crème. Pour cette dernière, étant un produit sans rinçage qui reste en contact avec la peau pendant plusieurs heures, il faut être attentif à sa composition pour en choisir une avec peu d'ingrédients et sans conservateurs pour garantir son innocuité. Sur un nouveau-né sain, l'emploi de tout autre produit cosmétique est superflu.

Des alternatives de conservation émergent. De nouveaux conditionnements, isolant la préparation de l'environnement extérieur et de surcroit la protégeant de la contamination par les micro-organismes, offrent de nouvelles possibilités de conservation plus sécuritaires.

S'il faut être vigilant aux conservateurs issus des produits cosmétiques destinés aux nouveau-nés, pourquoi ne pas étendre notre attention à leurs autres emplois ? Ces même conservateurs ou autres substances perturbatrices endocriniennes, sont partout dans notre environnement, aussi bien dans les gammes cosmétiques du reste de la famille que dans l'alimentaire, les produits vétérinaires, les biocides, les solvants (peinture, laques, encres...), produits ménagers, les médicaments *etc...* Comment se forger un environnement sain et sécuritaire alors que nous sommes perpétuellement confrontés à substances potentiellement toxiques pour notre santé ? C'est tout un mode de vie et de consommation qui serait à adapter.

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : particularités anatomiques de la peau du nouveau-né.....	6
Tableau II : Influence de l'épaisseur de la couche cornée en fonction de la localisation.....	7
Tableau III : Principaux paramètres modifiant le degré d'absorption	8
Tableau IV : Rapport surface/poids	8
Tableau V : Colonisation bactérienne par la flore anaérobie chez 25 nouveau-nés en fonction de la zone anatomique.....	9
Tableau VI: Données requises pour l'inscription d'un ingrédient cosmétique à une des annexes de la directive cosmétique	14
Tableau VII : Etudes <i>in vitro</i> des effets œstrogéniques des parabènes.....	26
Tableau VIII : études <i>in vivo</i> des effets œstrogéniques des parabènes.	27
Tableau IX : Annexe II du règlement (CE) no 1223/2009.....	30
Tableau X : Annexe V du règlement (CE) no 1223/2009 (65).....	30
Tableau XI : Absorption cutanée du phénoxyéthanol	38
Tableau XII : Catégories de produits cosmétiques utilisées chez les enfants de moins de trois ans avec leur fréquence maximale d'utilisation et les quantités maximales d'utilisation.....	42
Tableau XIII : Marges de sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans.....	44

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Coupe de la peau d'un nouveau-né	3
Figure 2 : Nature des effets indésirables, rapport ANSM de 2010	19
Figure 3: structure chimique du méthylisothiazolinone.....	31
Figure 4 : Structure chimique du phénoxyéthanol.....	35
Figure 5 : La boîte rose.....	50
Figure 6 : Système D.E.F.I. de Pierre Fabre.....	77

INDEX DES EQUATIONS

Équation 1: Calcul de la marge de sécurité (MoS).....	15
Équation 2 : calcul de la SED	43

INDEX DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

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

ARN : Acide RiboNucléique

ATP : Adénosine TriPhosphate

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

C2DS : Comité pour le Développement Durable en Santé

CE : Commission Européenne

CEE : Commission Economique Européenne

CSHPPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France

CSA : Concentration de Substance Appliquée

CSP : Code de Santé Publique

CSHPPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France

CSSC : Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (ou SCCS, ou SCCP)

D.E.F.I. : Dispositif Exclusif Formule Intacte

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

EFSA : "European Food Safety Authority" (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments)

INCI : "International Nomenclature of Cosmetic Ingredients" (nomenclature internationale des composants des cosmétiques)

INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation à la Santé

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

LOAEL : "Lowest Observed Adverse Effect Level" (Dose Minimale avec un Effet Nocif Observé)

MCI : MéthylChloroIsothiazolinone

MI : MéthylIsothiazolinone

Mos : "Marge Of Security" (Marge de Sécurité)

NOAEL : "No Observed Adverse Effect Level" (Dose Maximale Sans Effets Indésirables Observables)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAO : Période Après Ouverture

PC : Poids corporel

pH : Potentiel Hydrogène

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

ppm : Partie Par Million

QPA : Quantité de Produit Appliquée

SED : "Systemic Exposure Dosage" (Exposition Systémique Prévues pour l'Ingrédient)

U.H.T : Ultra Haute Température

UV : Ultra-Violet

VGM : Volume Globulaire Moyen

BIBLIOGRAPHIE

1. Espanol P. Les cosmétiques naturels et bio : arguments marketing ou révolution santé ? [Thèse : Pharm]. Montpellier; 2012
2. Règlement (CE) N° 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques (J.O. 22 décembre 2009)
3. Code de la santé publique [En ligne]. [Consulté en février 2014]; <http://www.legifrance.gouv.fr/>
4. INPES. Exposition à domicile de substances chimiques dangereuses [En ligne]. 2010 Mai [Consulté en février 2014]; <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1310-3j.pdf>
5. Wittner L, Le Heno H. Les meilleurs cosmétiques pour les bébés : La sélection de l'observatoire des cosmétiques. Paris: Médicis; 2010.
6. Borowski N. Evaluation de la perception des cosmétiques par les mères de famille : enquête à la maternité de Nantes. La revue de la sage-femme. 2011 Oct;10(2):59-66.
7. JF Stalder. Les soins de la peau du nouveau-né. Arch Pediatr. 2006 Nov;13:2-5.
8. Taib A, Enjolras O, Vabres P, Wallach D. Dermatologie Néonatale. Paris : Maloine; 2009.
9. Biolane. Coupe de la peau d'un nouveau-né [En ligne]. 2010 Février [Consulté en février 2014] <http://biolane.fr/la-peau-de-bebe-une-peau-delicate-a-preserver/>
10. ANSM. Rapport d'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans [En ligne]. 2010 Avr [Consulté en avril 2014] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/65a2d1f252e866d6c12ba9f41091c175.pdf
11. Méliopoulos A, Levacher C. La peau : Structure et physiologie. 2ème ed. Paris: Lavoisier; 2012.
12. OMS. La protection thermique du nouveau-né [En ligne]. 1997. [Consulté en Mars 2014] http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_RHT_MSM_97.2_fre.pdf
13. Rocken M. Atlas de poche de Dermatologie. Paris: Lavoisier; 2013.
14. Charnay G. Exigences des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans : une réglementation en constante évolution. [Thèse : Pharm]. Lyon; 2013.
15. Baudoin A. Les cosmétiques du nouveau-né, du nourrisson et du jeune enfant. [Thèse : Pharm]. Tour; 2012.

16. Botrel C. Biberons et produits cosmétiques pour bébés : nos enfants en danger? [Thèse : Pharm]. Rennes 1; 2010.
17. ANSM. Bonnes pratiques de laboratoire [En ligne]. 2007 Décembre [Consulté en octobre 2014]. [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/(offset)/3)
18. Directive du conseil 76/768/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques (J.O. 30 Aout 2007)
19. ANSM. Recommandations relatives aux caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans [En ligne]. 2010 Avril [Consulté en Septembre 2014]http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/15cea0c14af0db3e575273e17ff20551.pdf
20. Scientific Committee on Consumer Products. The sccp's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation [En ligne]. 2006 Décembre. [Consulté en novembre 2014] http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_s_04.pdf
21. 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 [En ligne]. 2006 [Consulté en Aout 2014] http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/94578f3810ca24fbba18fdbcc08af4fa.pdf
22. ANSM. Cosmétovigilance [En ligne]. 2007 Mai. [Consulté en janvier 2015] [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0)
23. Theron M. Cosmétiques et femmes enceintes : étude prospective et multicentriques auprès de 250 femmes. [Mémoire : Sage-Femme]. Rouen; 2012.
24. Barbaud A. Cosmétovigilance. EMC (Elsevier Masson, Paris), Dermatologie, 50-260-A-10, 2010.
25. ANSM. Cosmétovigilance : bilan des effets indésirables déclarés à l'AFSSaPS en 2010. [En ligne]. 2011Juillet [Consulté en janvier 2014] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fa503bb200488080274cd39f9f1dcbab.pdf
26. Martini M, Seilleur M. Actifs et additifs en cosmétologie. 3ème ed. Paris: Lavoisier; 2006.
27. Agence régionale de l'environnement de Haute-Normandie. La face cachée des cosmétiques [En ligne]. 2009 [Consulté en Aout 2014] <http://www.arehn.asso.fr/dossiers/cosmetiques/cosmetiques.html>
28. Hernandez M, Mercier-Fresnel M. Le nouveau précis d'esthétique, cosmétique, parfumerie. 10ème ed. Paris: Maloine; 2011.

29. Produits cosmétiques et produits d'hygiène corporelle. Paris: Les éditions du journal officiel; 1997.
30. Lafforge C, Thiroux J. Produits cosmétiques mode d'emploi : comprendre pour mieux conseiller. Rueil-Malmaison: Arnette; 2008.
31. Chenevoye C. Face à la polémique des parabènes, la cosmétique bio est-elle la bonne alternative ? [Thèse : Pharm]. Grenoble; 2011.
32. Réseau des femmes en environnement. Comment les produits d'usage courant menacent notre santé [En ligne]. 2009 [Consulté en Aout 2014] <http://www.sabotage-hormonal.org/>
33. Observatoire des cosmétiques. Site de l'observatoire des cosmétiques [En ligne]. [Consulté en 2014] <http://www.observatoireDESCOSMETIQUES.COM/>
34. Greenpeace. Guide Cosmetox [En ligne]. 2005 Octobre [Consulté en Avril 2014] <http://www.greenpeace.org/belgium/Global/belgium/report/2010/2/guideCOSMETOX.pdf>.
35. ANSM. Produits cosmétiques pour bébés contenant du phénoxyéthanol : les recommandations de l'ANSM [En ligne]. 2012 Novembre [Consulté en Octobre 2014] <http://www.service-public.fr/actualites/002575.html>
36. WECF. Protéger sa santé en créant un environnement intérieur sain [En ligne]. [Consulté en Mars 2014] <http://www.projetnesting.fr/Cosmetiques.html>
37. Madoux N. Les parabènes dans les produits cosmétiques en 2010. [Thèse : Pharm]. Clermont-Ferrand; 2010.
38. Mussart J. Les parabènes, des conservateurs omniprésents, un risque pour la santé ? [Thèse : Pharm]. Nantes; 2006.
39. Fénichel P. Perturbateurs endocriniens et risque de cancer [En ligne]. 2013 Mars [Consulté en Septembre 2014] <http://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx>
40. InVS, DRASS PACA. Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon. Etude des cryptorchidies et des hypospadias opérés à partir des données du PMSI de 1998 à 2001 [En ligne]. 2004 Octobre [Consulté en décembre 2014] http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5605
41. Rolland M. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26 609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. European Society of Human Reproduction and Embryology [En ligne]. 2012 Décembre <http://humrep.oxfordjournals.org/content/early/2012/12/02/humrep.des415.short?rss=1>
42. Assistance publiques des hôpitaux de Paris. Centre de Référence Médico-Chirurgical des Maladies Rares du Développement et de la Différenciation Sexuels [En ligne]. [Consulté en Décembre 2014] <http://ads.aphp.fr/>

43. Suzan F, Paty A-C, Gomes do Esperito Santo E. Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998-2008). Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2011 Mai
44. Lachaud Y. Rapport fait au nom de la commission des affaires sociales sur la proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols [En ligne]. 2011 Avril [Consulté en Janvier 2015] <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rapports/r3306.pdf>
45. Gérin M, Gosselin P, Cordier S. Environnement et santé publique. Fondements et pratiques. Revue d'épidémiologie et de santé publique. Tec&doc. Paris: Elsevier-Masson; 2003.
46. Gain A. Toxicité des parabènes sur les fonctions de reproduction. [Thèse : Pharm]. Rennes 1; 2010.
47. Commission européenne. Consommateurs: la Commission rend les produits cosmétiques plus sûrs [En ligne]. 2014 Mai [Consulté en Décembre 2014] http://europa.eu/rapid/press-release_IP-14-1051_fr.htm
48. Corre C, Dalvai J, Dampfhoffer M, Lamberlin M, Terrasson R. Les parabènes : quelles problématiques en santé publique ? Ecole des hautes études en santé publique [En ligne]. 2009 Avril [Consulté en Janvier 2015] http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ehesp/memoires/ase_igs/2009/parabens.pdf
49. Ye X, Bishop A, Reidy J, Needham L, Calafat A. Parabens as Urinary Biomarkers of Exposure in Humans. Environ Health Perspect. 2006 Dec;114(12):1843-6.
50. Fisher A. Esoteric contact dermatitis part I and II: the paraben paradox. Cutis. 1996 Mar;57(3):135-8.
51. INSERM. Reproduction et environnement [En ligne]. 2011 Mai [Consulté en février 2015] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=73>
52. Soni M. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). Food Chemical Toxicol. 2005 Jul;43(7):985-1015.
53. AFSSaPS. Ingrédients dans les produits cosmétiques incriminés par le Comité pour le développement durable en santé (C2DS) Analyse des données d'exposition recueillies auprès de l'Industrie et évaluation du risque pour les enfants de moins de trois ans. [En ligne]. Décembre 2009 [Consulté en Janvier 2015] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9c9005c3e4124e61633455da06a64a07.pdf
54. Routledge E, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter J. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1998 Nov;153(1):12-9.
55. Blair R, Fang H, Branham W, Hass B, Dial S, Moland C, *et al.* The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. Toxicol Sci. 2000 Mar;54(1):138-53.

56. Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Kano I. ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR. *Food Chem Toxicol.* 2001 Dec;39(12):1225-32.
57. Byford J, Shaw L, Drew M, Pope G, Sawyer M, Darbre P. Oestrogenic activity of parabens in MCF-7 human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002 Jan;(80):49-60.
58. Darbre PD, Byford J, Shaw L, Horton R, Pope G, Sauer M. Oestrogenic activity of isobutylparaben in vitro and in vivo. *J Appl Toxicol.* 2002 Jul- Aug;22(4):219-26.
59. Lemini C, Silva G, Timossi C, Luque D, Valverde A, Gonzales-Martinez M, *et al.* Estrogenic effects of p-hydroxybenzoic acid in CD1 mice. *Environ Res.* 1997 Nov;75(2):130-4.
60. Hossaini A, Larsen J, Larsen J. Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic assays. *Food Chem Toxicol.* 2000 Apr;38(4):319-23.
61. Darbre PD, Aljarrah A, Miller W, Coldham N, Sauer M, Pope G. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol.* 2004 Jan-Feb;24(1):5-13.
62. Mirick D, Davis S, Thomas D. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct;96(20):1578-80.
63. McGrath K. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev.* 2003 Dec;12(6):479-85.
64. European commission. Opinion on Parabens : Updated request for a scientific opinion on propyl - and butylparaben [En ligne]. 2013 mai [Consulté en février 2015] http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_132.pdf
65. Gazin V, Marsden E, Marguerite F. Oral propylparaben administration to juvenile male wistar rats did not induce toxicity in reproductive organs. *Toxicological Sciences.* 2013 Sept;1361(2):392-401.
66. Règlement (UE) n° 358/2014 de la commission du 9 avril 2014 modifiant les annexes II et V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (J.O. du 4 Septembre 2014)
67. Projet Nesting. Méthylisothiazolinone (MI), allergène et sensibilisant: MI pas mimi! (Partie 1 et 2) [En ligne]. 2014 Mai [Consulté en Février 2015] <http://www.projetnesting.fr/Methylisothiazolinone-MI-allergene.html>
68. Heuls. Compte rendu de séance groupe de travail produits cosmétiques, les substances et produits biocides et produits de tatouage. ANSM [En ligne]. 2014 Juin [Consulté en Janvier 2015] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/392abb6dad3d77760c94637276d56581.pdf

69. Ripert C, Leleu C, Boulitrop C, Bel B, Jeudy G, Dalac-rat S, *et al.* Allergie de contact aux isothiazolinones : il n'y a pas que les cosmétiques. *Ann Dermatol Venereol.* 2012 Oct;139(12s):123.
70. Bruze M, Dahlquist I, Freqert S, Gruvberger B, Persson K. Contact allergy to the active ingredients of Kathon CG. *Contact Dermatitis.* 1987 Apr;4:183-8.
71. SCCS. Opinion on methylisothiazolinone. [En ligne] 2013 Decembre [Consulté en Février 2015] http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_145.pdf
72. Isaksson M, Gruvberger B, Bruze M. Occupational contact allergy and dermatitis from methylisothiazolinone after contact with wallcovering glue and after a chemical burn from a biocide. *Dermatitis.* 2004 Décembre;15(4):201-5.
73. García-Gavín J, Vansina S, Kerre S, Naert A, Goossen A. Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics? *Contact Dermatitis.* 2010 Aug; 63(2):96-101.
74. Lundov M, Thyssen J, Zachariae C, Johansen J. Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis.* 2010 Sept. 63(3):164-7.
75. Amaro C, Santos R, Cardoso J. Contact allergy to methylisothiazolinone in a deodorant. *Contact Dermatitis.* 2011 May;64(5):298-9.
76. Castanedo-Tardana M, Zug K. Methylisothiazolinone. *Dermatitis.* 2013 Jan;24(1):2-6.
77. Worcester S. Methylisothiazolinone: contact allergen of the year. *Internal Medicine News.* ACDS Annual Meeting. 2013 apr.
78. Schwensen J, Menné T, Andersen K, Sommerlund M, Johansen J. Occupations at risk of developing contact allergy to isothiazolinones in Danish contact dermatitis patients: results from a Danish multicentre study (2009-2012). *Contact Dermatitis.* 2014 Nov;71(5):295-302.
79. ANSM. GT Produits cosmétiques, les substances et produits biocides et produits de tatouage - GT16201401 [En ligne]. 2014 Juin [Consulté en Février 2015] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/392abb6dad3d77760c94637276d56581.pdf
80. ANSM. Evaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques [En ligne]. 2012 Mai [Consulté en Février 2015] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0b46fedc09e8bb174a40b7b6f16d04c.pdf
81. Cosmetic Ingredient Review. Final report on the safety assessment of phenoxyethanol. *Int J Toxicol.* 1990 Mar;(9):259-77.

82. ANSM. L'ANSM recommande de restreindre la concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans - Point d'information [En ligne]. 2012 Septembre [Consulté en décembre 2014] <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>
83. Consoglobe. Faut-il avoir peur du phénoxyéthanol ? [En ligne]. 2013 [Consulté en Décembre 2014] <http://www.consoglobe.com/phenoxyethanol-cg>
84. Roper C, Howes D, Blain P, Willianms F. Percutaneous penetration of 2-phenoxyethanol through rat and human skin. *Food Chem Toxicol.* 1997 Nov;35(11-11):1009-16.
85. Podesta M. International consultants. 2-phénoxyéthanol in vitro percutaneous absorption through human skin. *Fédération des industries de la parfumerie*; 2002.
86. European centre for ecotoxicology and toxicology of chemicals. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man (fourth edition) Volume I and II [En ligne]. 2005 Mars [Consulté en Février 2015] http://www.ecetoc.org/index.php?mact=MCSOap,cntnt01,details,0&cntnt01by_category=5&cntnt01template=display_list_v2&cntnt01order_by=Reference%20Desc&cntnt01display_template=display_details_v2&cntnt01document_id=273&cntnt01returnid=89
87. Lujan D, Hernandez Machin B, Penate Y, Borrego L. Contact urticaria due to phenoxyethanol in an aftershave. *Dermatitis.* 2009 Jul-Aug;20(4):E10.
88. Starek A, Jaroz J, Szymczak W. Comparison of the hemolytic activity of isopropoxyethanol and phenoxyethanol. *Int J Occup Med Environ Health.* 2004;17(3):339-46.
89. Clark D. Phenoxyethanol, 13 weeks subacute oral toxicity study in rats with a 5 weeks recovery period. Unilever research UK: Environmental safety laborato. 1996; Non publié
90. Musshoff U, Madeja M, Binding N, Witting U, Speckmann E. Effects of 2-phenoxyethanol on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated ion currents. *Arch Toxicol.* 1999 fevrier;73(1):55-9.
91. Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T. Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers. *Sangyo Igaku.* 1979 Jan;21(1):29-35.

92. Heindel J, Gulati D, Russell V, Reel J, Lawton A, Lamb J 4th. Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol.* 1990 Nov;15(4):683-96.
93. Unilever. Teratogenicity of phenoxyethanol by subcutaneous injection in Colworth Wistar rats. UK: Unilever Research; 1984.
94. INSERM. Ether de glycol : quels risques pour la santé ? [En ligne]. 1999 [Consulté en Février 2015] <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/29>
95. ANSM. Produits cosmétiques pour bébés contenant du phénoxyéthanol : les recommandations de l'ANSM [En ligne]. 2012 Novembre [Consulté en Janvier 2015] <http://www.service-public.fr/actualites/002575.html>
96. Ledreney-Grosjean L. ABC ... du conseil dermocosmétique en pharmacie. Rueil-Malmaison: Le moniteur de pharmacie; 2012.
97. Morredu F. Le conseil pédiatrique à l'officine. 2ème édition. Rueil-Malmaison: Pro-officina; 2012.
98. Mirabail L. Les cosmétiques à la frontière des médicaments : quelles définitions, quel marketing ? [Thèse : Pharm]. Toulouse III; 2009.
99. Mergui A. Création d'une gamme cosmétique : aspects législatifs et marketings. [Thèse : Pharm]. Paris : Université Paris-Descartes V; 2004.
100. AFSSaPS. Surveillance du marché produits cosmétiques sans conservateur "labellisés BIO" [En ligne]. 2009 Mars [Consulté en Mars 2015] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0a74c52ab788bc5ea5e3c59fc3ca3e2.pdf
101. C2DS. L'industrie des cosmétiques bébé s'assure la caution des maternités ! [En ligne]. 2008 Septembre [Consulté en Février 2015] <http://c2ds.eu/uploads/DP-cosmetiques-bebe-29sept08.pdf>
102. ANSM. Réglementation des produits cosmétiques : Questions/réponses [En ligne]. 2014 Novembre [Consulté en Février 2015] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c1a748cefbf692ad5c4245d64527a62f.pdf
103. Rouen Business School. Segmentation, Ciblage et Positionnement. 2013.
104. Rouen Business School. La décision communication. 2013.
105. Baudoin A. Les cosmétiques du nouveau-né, du nourrisson et du jeune enfant. [Thèse : Pharm]. Tour; 2012.
106. Lerouge O. Développement des gammes "sans parabènes" en cosmétique. [Thèse : Pharm]. Rouen; 2008.
107. Mateos L. De l'intérêt des parabènes dans la formulation des produits cosmétiques. [Thèse : Pharm]. Aix-Marseille II; 2011.

108. ANSM. Recommandations relatives aux caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans [En ligne]. 2010.[Consulté en Février 2015] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/15cea0c14af0db3e575273e17ff20551.pdf
 109. Charnay G. Exigences des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans : une réglementation en constante évolution. [Thèse : Pharm]. Lyon; 2013.
 110. Ligue nationale pour la liberté des vaccinations. Composant des vaccins [En ligne]. 2015. [Consulté en Janvier 2015] <http://www.infovaccin.fr/composants.html>
-

ANNEXE I



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 <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Grossesse en cours : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Profession : []	
Produit : N° Lot : [] Nom complet : [] Société /marque : [] Usage /fonction du produit : [] Lieu d'achat : []		Exposition particulière au produit : Usage professionnel : OUI <input type="checkbox"/> Mésusage : OUI <input type="checkbox"/>	
Utilisation Date de 1 ^{ère} 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 <input type="checkbox"/> Réaction à distance de la zone d'application : Oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> peau zone(s) corporelle (s) concernée(s) : [] <input type="checkbox"/> ongles <input type="checkbox"/> cheveux <input type="checkbox"/> dents <input type="checkbox"/> yeux <input type="checkbox"/> muqueuses : oculaire *; auriculaire *; nasale *; buccale *; pharyngée *; pulmonaire *; génitale*; anale *	
Conséquences de l'effet indésirable : <input type="checkbox"/> Consultation pharmacien <input type="checkbox"/> Consultation médecin <input type="checkbox"/> Consultation dentiste <input type="checkbox"/> Gêne sociale (préciser) : [] <input type="checkbox"/> Arrêt de travail <input type="checkbox"/> Intervention médicale urgente (préciser) : [] <input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Séquelles, invalidité ou incapacité <input type="checkbox"/> Autres (préciser) : []		Signes d'accompagnement : <input type="checkbox"/> respiratoires <input type="checkbox"/> digestifs <input type="checkbox"/> généraux <input type="checkbox"/> 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, dispositifs et de tatouage, 143/147 Bd A, France, F-90000 Saint-Denis cedex
Tél 01 55 87 42 59 - Fax 01 55 87 42 60

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 suspects :

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 :

Autre(s) cause(s) possible(s): _____ Oui Non Peut être

Commentaires : _____

ANNEXE II

Spécialités vaccinales contenant du phénoxyéthanol (110) :

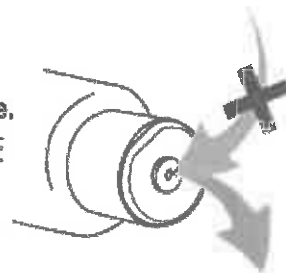
- Avaxim® : hépatite A
- DTPolio de Sanofi-Pasteur MSD : diphtérie, tétanos, poliomyélite (vaccin suspendu en 2008)
- Havrix® : hépatite A
- Imovax® Polio : poliomyélite
- Infanrix® tetra : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche
- Infanrix® quinta : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *haemophilus influenza B*
- Infanrix® hexa : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche *haemophilus influenza B*, hépatite B)
- Pediacel® : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *haemophilus influenza B*
- Pentavac® : coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite, *haemophilus influenza B*
- Repevax® : coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite
- Revaxis® : diphtérie, tétanos, poliomyélite
- Tetravac-Acellulaire® : coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite
- Twinrix® : hépatite A, hépatite B
- Tyavax® : hépatite A, typhoïde

ANNEXE III

COSMETIQUE STERILE

Efficacité assurée et Sécurité garantie

- **Un procédé unique en dermo-cosmétique : la stérilisation tout au long de la fabrication.**
La stérilisation intégrale du matériel de production.
La stérilisation brevetée des formules.
Le conditionnement en bloc stérile
- **Un système de fermeture breveté parfaitement hermétique.**
D.E.F.I. DISPOSITIF EXCLUSIF FORMULE INTACTE
Interdisant aux bactéries de contaminer les formules
Assurant le maintien de la stérilité tout au long de l'utilisation
- **Une sélection rigoureuse et limitée aux ingrédients essentiels.**

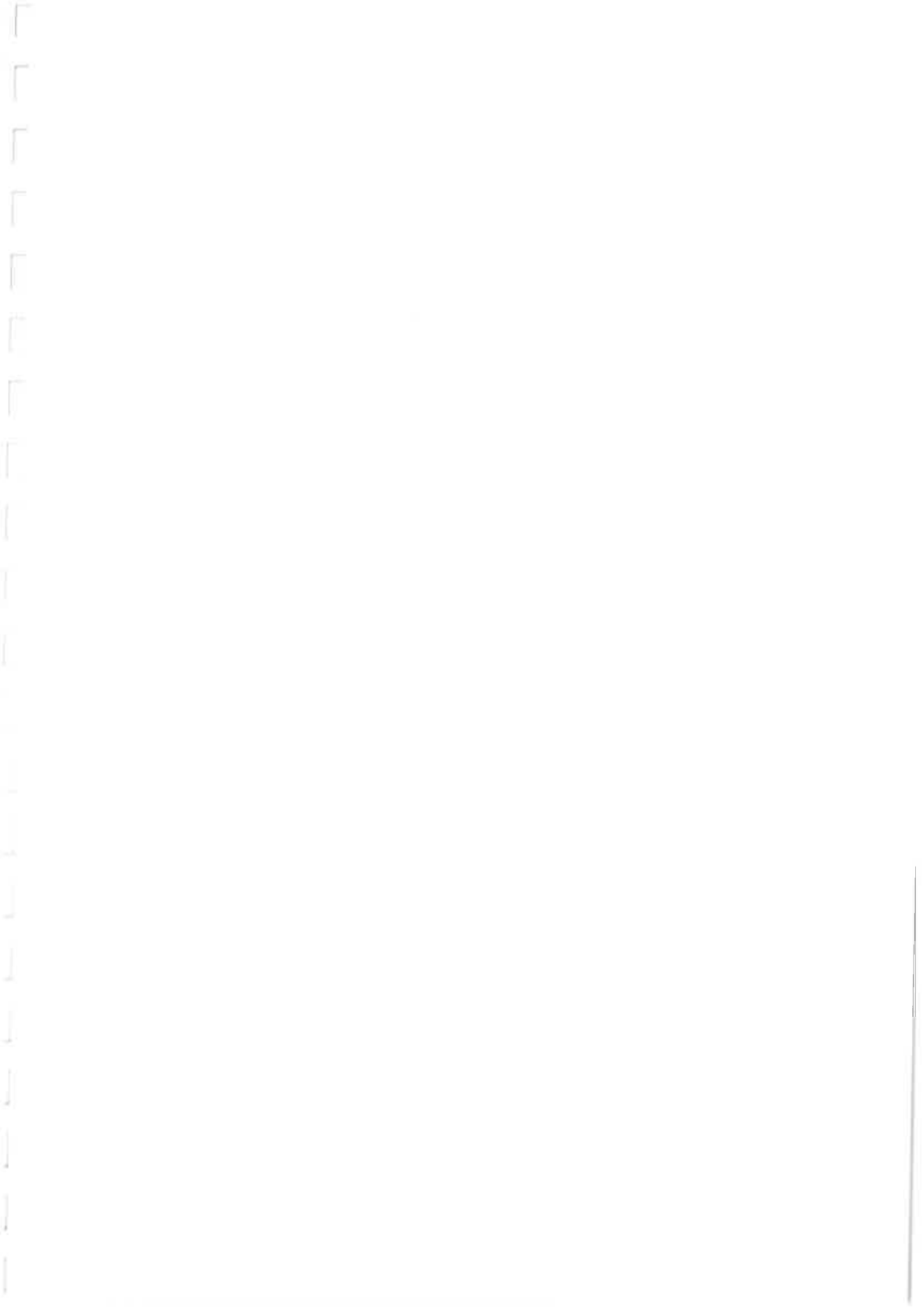


Résultats : cette association unique au monde, issue de la Recherche Pierre Fabre vous garantit un soin :

- qui reste stérile et protégé tout au long de l'utilisation.
- formulé sans paraben, sans conservateur et sans substance à fonction de conservateur.

Les soins **COSMETIQUE STERILE** ne contiennent donc que les actifs essentiels pour votre peau

Figure 6 : Système D.E.F.I. de Pierre Fabre



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100