



HAL
open science

L'usage des produits cosmétiques controversés pendant la grossesse et la lactation : revue de la bibliographie

Nadjma Abdou

► **To cite this version:**

Nadjma Abdou. L'usage des produits cosmétiques controversés pendant la grossesse et la lactation : revue de la bibliographie. Gynécologie et obstétrique. 2016. dumas-01370804

HAL Id: dumas-01370804

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01370804>

Submitted on 3 Jan 2017

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.

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

L'USAGE DES PRODUITS COSMETIQUES CONTROVERSEES

PENDANT LA GROSSESSE ET LA LACTATION

Revue de la bibliographie

Présenté et publiquement soutenu devant

l' Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

Le 09 septembre 2016

Par

ABDOU Nadjma

Née le 18 décembre 1991

Pour l'obtention du Diplôme d' Etat de Sage-Femme

Année Universitaire 2015 / 2016

Membres du jury :

- Mme COMTE Florence, sage-femme enseignante, directeur de mémoire
- Mme NINA Cécile, sage-femme enseignante
- Mme ZABEO Laurie, sage-femme

**Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée
AIX - MARSEILLE UNIVERSITE**

**L'USAGE DES PRODUITS COSMETIQUES CONTROVERSEES
PENDANT LA GROSSESSE ET LA LACTATION
Revue de la bibliographie**

ABDOU Nadjma

Née le 18 décembre 1991

**Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme d'Etat de Sage - Femme
Année universitaire 2015 - 2016**

Validation 1ère session 2016 :

Mention :

Validation 2ème session 2016 :

VISA DE L'ECOLE

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements,

A Florence Comte, pour sa disponibilité et ses précieux conseils.

A mes parents, ma sœur, mon frère pour leur soutien.

A Cécile pour son aide.

SOMMAIRE

| | |
|---------------------------------|--------------|
| INTRODUCTION | p. 1 |
| PRESENTATION DE L'ETUDE | |
| Matériel et méthode | p. 4 |
| Résultats | p. 7 |
| Analyse et discussion | p. 9 |
| Conclusion de l'étude | p. 22 |
| BIBLIOGRAPHIE DU MEMOIRE | p. 24 |
| ANNEXES | p. 31 |

Liste des abréviations

- AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- AFSSET** : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
- 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
- ASEF** : Association santé environnement France
- 3-BC** : 3 Benzylidène camphor
- BP** : Butylparabène
- BP-3** : Benzophénone-3
- CE** : Commission Européenne
- CSSC** : Comité scientifique européen pour la sécurité du consommateur
- DBP** : Dibutyl phtalate
- DEHP** : Di-2-ethylhexylphtalate
- DEP** : Diethyl phtalate
- ECHA** : European chemicals agency / Agence européenne des produits chimiques
- HMB** : 2-hydroxy-4-methoxybenzone
- INPES** : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
- INRS** : Institut national de recherche et de sécurité
- INSERM** : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- InVS** : Institut national de veille sanitaire
- 4-MBC** : 4-méthylbenzylcamphor
- MIT** : Methylisothiazolinone
- NOAEL** : Dose sans effet toxique observable
- OCDE** ; Organisation de coopération et de développement économiques
- OMC** ; Octyl methoxycinnamate
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- PE** : Perturbateur endocrinien
- RES** : Réseau environnement santé
- TiO2** : Dioxyde de titanium
- UE** : Union Européenne
- UNEP** : United Nations Environment Programme / Programme des Nations Unies pour l'environnement

WHO : World Health Organization

WECF : Women in Europe for a Common Future

ZnO : Dioxyde de zinc

INTRODUCTION

En 2007, selon une étude de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), dans les pays à haut niveau de revenus, dont la France, 2 à 5% des états pathologiques pourraient être dus à des facteurs environnementaux tels que la pollution de l'air, des substances toxiques, les nuisances sonores et la qualité de l'habitat. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 7 à 20% des cancers seraient également imputables à des facteurs environnementaux, tels que l'alimentation, la qualité de l'air intérieur et extérieur, ainsi que les cosmétiques. Les voies d'intoxications sont multiples : ingestion, inhalation, contact cutané (OMS, 2010 et 2013).

Des études épidémiologiques mettent notamment en évidence une évolution de la fréquence des infertilités et des pathologies qui touchent les organes de la reproduction, aussi bien dans l'espèce animale que dans l'espèce humaine. Les chercheurs interrogent une relation possible avec les perturbateurs endocriniens (PE) (Dabre et al., 2003 / OMS, 2013). Les PE sont « des substances chimiques naturelles ou artificielles capables d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et d'induire des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants » (OMS, 2013). Ainsi, ces molécules ont une forme architecturale qui leur permet de mimer l'action d'hormones naturelles telles que l'œstrogène ou la testostérone (agonistes) ou de bloquer leur action (antagonistes). Ils ont différentes origines : pharmaceutiques (contraception), naturelles (phyto-œstrogènes), agricoles (pesticides) et industrielles (plastifiants, Bisphénol A, une partie des ingrédients cosmétiques). La part attribuable de leurs effets dans l'accroissement de certaines pathologies fait actuellement l'objet de controverses scientifiques. C'est dans ce sens que l'OMS reconnaît les PE comme une « menace mondiale » pour la santé (OMS, 2013). La problématique de l'émergence de substances qui perturbent le système endocrinien est donc un enjeu majeur du 21ème siècle (OMS, 2013 / ANSES 2013).

Le lien de causalité direct entre l'environnement et certaines pathologies rencontrées (diminution de la fertilité, malformations de l'appareil génito-urinaire, cancers, allergies...) ne peut être établi de façon certaine (Desmots S. et al., 2005). En effet, pour des raisons éthiques, les données établissant ce lien sont des observations épidémiologiques et des expérimentations animales, ce qui rend difficile et discutable l'extrapolation de certains effets observés à l'homme (Shanks N. et al, 2009). De plus, la grande variété de substances chimiques environnantes, la multiplicité des voies d'exposition, la diversité des sources d'exposition et les nombreux déterminants de la

santé globale d'un individu, notamment sur le plan social (mode de vie, environnement de travail, tabac, substances toxiques, alimentation...) compliquent encore l'étude des conséquences des facteurs environnementaux sur la santé humaine (OMS, 2013).

Malgré ces difficultés d'évaluation, une proportion considérable des ingrédients entrant dans la composition des produits cosmétiques, sont suspectés d'avoir des effets néfastes sur la santé. En effet près de 40% des produits d'hygiène et de beauté contiendraient des PE (Institut Indépendant de Notation-NOTEO, 2013). En 2003, Dabre et al. avaient mis en évidence un potentiel oestrogénique pour les parabènes, associé à une augmentation du risque de cancer du sein. Dans la même année, Harvey et al. s'étaient penchés sur ces travaux et émirent l'hypothèse que l'exposition aux parabènes via les produits de soins quotidiens pouvaient être à l'origine d'une augmentation de l'incidence du cancer du sein (Dabre, 2008). Mais, qu'est-ce-qu'un produit cosmétique, existe-t-il une législation qui encadre sa composition ?

D'après le code de santé publique, dans l'article L.5131.1, un produit cosmétique se définit ainsi : « Toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres, 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. ».

La surveillance du marché est contrôlée par des structures compétentes au niveau national et européen (Règlement CE n°1223/2009), telles que l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA). L'objectif est de permettre au consommateur d'être informé de la composition des produits auxquels il est exposé ou qu'il a l'intention de consommer et des précautions à prendre. La Commission Européenne (CE) a établi des listes régissant la composition des produits cosmétiques : substances autorisées, composés interdits, substances soumises à certaines restrictions et conditions, colorants autorisés, agents conservateurs autorisés, filtres UV autorisés (EUR-Lex, 2009).

Cependant, il n'existe pas d'autorisation préalable de mise sur le marché pour les produits cosmétiques, ni de marquage « conforme aux exigences » (CE), contrairement aux médicaments. Il incombe aux fabricants de garantir avant leur commercialisation que leurs produits cosmétiques satisfassent aux exigences législatives et réglementaires et ne présentent aucun danger pour la santé du consommateur (ANSM, 2011).

En Europe, la surveillance et l'enregistrement des effets indésirables, liés à l'usage des produits cosmétiques, présents sur le marché, constituent la cosmétovigilance et permet

de prendre des mesures appropriées dans toute l'UE. Cette surveillance s'étend aux nanoparticules et aux PE (ANSM, 2010).

Des mesures législatives et des propositions de loi visant à réduire l'exposition de la population à certaines substances chimiques potentiellement toxiques ont été appliquées ou sont cours de discussion, et l'évaluation des risques liés aux PE est devenue prioritaire. Cela a conduit à la mise en place de plusieurs programmes de recherche, comme le « CREDO cluster » (groupe pour la recherche sur les PE) créé en 2003 à la demande de la CE, dont le principal objectif est la mise au point de tests dans la population humaine afin de détecter toute activité perturbant le système endocrinien (Commission Européenne, 2009). En France, le Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE) a été mis en place en 2005 par le Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable. Cependant, les conséquences chez la femme enceinte et le fœtus restent encore peu étudiées et donc mal évaluées. Ainsi, peut-on considérer l'usage des produits cosmétiques pendant la grossesse comme dangereux pour la santé de la femme enceinte et le développement fœtal ?

Pourtant l'utilisation de produits cosmétiques, comportant des PE, est très largement répandue. En effet, l'Europe est le leader mondial du marché des cosmétiques avec près de 72 milliards d'euros de chiffre d'affaire, dont plus de 9 milliards d'euros avec la vente de produits cosmétiques hors des frontières communautaires chaque année (Planétoscope. Conso 2014). La France représente, quant à elle, un marché de consommation très important, puisque les produits cosmétiques représentent le 4ème secteur de l'économie française (Planétoscope. Conso Globe, 2014).

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, quels sont les ingrédients cosmétiques dont l'utilisation est controversée, et présentent-ils un danger pour la santé de la femme enceinte, le développement fœtal et la lactation ?

Afin de répondre à cette question de recherche, ce mémoire se propose à l'aide d'une revue de la littérature, d'identifier les classes de produits cosmétiques controversées, ainsi que d'étudier les effets potentiels de l'usage de ces produits cosmétiques pendant la grossesse sur la santé de la femme enceinte, le déroulement de la grossesse, le développement fœtal et la lactation à partir d'une étude bibliographique.

MATERIEL ET METHODE

Les ingrédients cosmétiques controversés ont été identifiés par une recherche préalable de la littérature à l'aide de la base de données toxicologiques TOXNET, s'intéressant à l'intoxication environnementale mais également à partir de rapports publiés par l'ANSM dans la rubrique cosmétiques et le site internet vigitox.

L'étude consiste en une revue de la bibliographie des articles parus entre 2000 et 2016, à partir de la base de données biomédicales Pub Med. Cette recherche bibliographique concerne les produits cosmétiques dont l'utilisation et les conséquences présentent une controverse sur le déroulement de la grossesse, le développement foetal, la lactation et les conséquences possibles à long terme chez l'individu exposé in utero. Leur usage en dehors de la grossesse n'a pas été traité dans ce travail.

Une traduction des mots-clés en langage MeSH (Medical subject heading), thesaurus médical en français et en anglais a permis d'obtenir les termes pour :

- « produits cosmétiques » : « cosmetic products »
- « grossesse » : « pregnancy »
- « toxicité foetale » : « foetal toxicity »
- « développement foetal » : « foetal development »
- « lactation » : « lactation »
- « allaitement maternel » : « breastfeeding »
- « perturbateurs endocriniens » : « endocrine disruptors ».

La première sélection a été réalisée à l'aide des différents mots-clés et critères d'inclusion décrits ci-dessous, permettant une recherche initiale d'articles. Puis, les informations fournies par la lecture du titre et du résumé de l'article ont permis d'effectuer une lecture rapide. Les articles ne répondant pas aux critères de sélection, n'ont pas été retenus. La grille de lecture rapide est présentée en Annexe 1.

Les **critères d'inclusion** qui ont été utilisés sont :

- Les articles traitant des conséquences de l'usage des produits cosmétiques controversés en période périnatale (28 semaines d'aménorrhées jusqu'au 7^{ème} jour suivant la naissance)
- Les articles traitant de leurs conséquences sur la lactation et l'allaitement maternel
- Les articles traitant des conséquences à long terme chez l'individu exposé in utero
- Les articles correspondant aux critères d'inclusion, parus en anglais et français entre 2000 et 2016

Les **critères de non-inclusion** qui ont été utilisés sont :

- Les articles traitant de l'usage des produits cosmétiques controversés en dehors de la grossesse
- Les articles traitant de l'usage des produits cosmétiques chez le nouveau-né et l'enfant
- Les articles parus autrement qu'en anglais ou en français.

Le **critère d'exclusion** principal a été l'exclusion secondaire d'un article ne correspondant pas à la question de recherche.

Pour cette recherche d'articles, **4 séries de mots-clés** ont été utilisés :

- Cosmetic products AND (pregnancy [MeSH Terms])
- Cosmetic products AND (fetal toxicity [MeSH Terms])
- Cosmetic products AND (lactation [MeSH Terms])
- Endocrine disruptors AND (cosmetics [MeSH Terms]) and (lactation [MeSH Terms])

Il faut noter qu'il est apparu très rapidement des **biais potentiels** importants mais prévisibles :

- La plupart des études portaient sur l'exposition par voie orale
- La plupart des études ont été menées chez l'animal (rat)
- La plupart des études évaluaient la toxicité d'une seule substance.

Il a été répertorié dans le tableau ci-dessous le nombre de résultats obtenus à partir des mots-clés et le nombre d'articles sélectionnés à l'aide de la grille de lecture rapide.

| Mots-clés | Nombre de résultats obtenus | Nombre d'articles sélectionnés |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|
| Cosmetic products AND (pregnancy [MeSH Terms]) | 80 articles de recherche et revues | 5 articles |
| Cosmetic products AND (fetal toxicity [MeSH Terms]) | 24 articles de recherche et revues | 3 articles |
| Cosmetic products AND (lactation [MeSH Terms]) | 12 articles de recherche et revues | 1 article |
| Endocrine disruptors AND (cosmetics [MeSH Terms]) AND (lactation [MeSH Terms]) | 2 articles de recherche et revues | 1 article |

Tableau 1 : Nombre de résultats obtenus et d'articles sélectionnés à l'issue de la lecture critique

Au total, **10 articles** ont été retenus à l'issue de la première sélection, puis ont été soumis à la grille de lecture critique basée sur les recommandations Agence Nationale d'Accréditation et d' Evaluation de la Santé (ANAES, 2000).

Afin de faciliter la lecture et l'accès à l'information contenue dans chaque étude, les articles sélectionnés ont été traités et présentés sous forme de tableaux de synthèse comportant :

- Le titre de l'article, le ou les auteur(s), le nom de la revue, l'année de publication
- Le ou les objectif(s) de l'étude
- Le type d'étude et la méthodologie
- Les résultats significatifs
- Les biais et facteurs de confusion potentiels
- Le niveau de preuve de l'étude (Annexe 2) et l'impact factor de la revue dans laquelle il a été publié.

RESULTATS

Ce mémoire se proposait à l'aide d'une revue de la littérature, d'identifier les classes de produits cosmétiques controversées, ainsi que d'étudier les effets potentiels de l'usage de ces produits cosmétiques pendant la grossesse sur la santé de la femme enceinte, le déroulement de la grossesse, le développement fœtal et la lactation par une étude bibliographique.

La revue de la littérature, basée essentiellement sur les données toxicologiques TOXNET, a permis d'identifier les **parabènes**, les **phtalates**, les **alkylphénols**, certains protecteurs de formules et **filtres-UV**, le **triclosan**, le butylated hydroxyanisole (**BHA**) comme étant les ingrédients cosmétiques dont l'utilisation est controversée pendant la grossesse.

Parmi les résultats des **10 articles** retenus dans le cadre de l'étude bibliographique, certains ont pu être mis en évidence à partir des tableaux de synthèse, réalisés afin de faciliter la lecture et l'analyse de chacun des articles sélectionnés (Annexe 3).

Tout d'abord, il avait été mis en évidence dans les études expérimentales menées chez le rat que l'injection sous-cutanée de **butylparabène** chez la mère perturbait de manière significative ($p < 0,05$) le développement de l'appareil reproducteur des mâles exposés in-utero (Kyung-Sun Kang et al., 2002).

En 2000, Louise Parks et al. mettaient en évidence chez les rats exposés in utero au **diethylhexylphtalate** (DEHP) au cours de la différenciation sexuelle une diminution de la production et du taux de testostérone à un niveau comparable à celui des femelles. Dans cette expérimentation les mères avaient reçu par voie orale 750 mg/kg/jour de DEHP, dès 14 jours de gestation. Cette étude démontrait que ces effets étaient causés par les effets anti-androgéniques du DEHP.

Et enfin, l'exposition maternelle par voie orale aux **filtres solaires** :

- Les filtres-UV **4-MBC et 3-BC**, perturbaient le développement de la prostate du fœtus rat de manière significative ($p < 0,05$), selon l'étude de Hofkamp L et al. (2008)
- En ce qui concerne les nanoparticules de **dioxyde de zinc (ZnO)** :

En 2014, l'étude de Jeong-Sup Hong et al. mettait en évidence une diminution significative du poids des mères, après l'administration orale de 400 mg/kg/jour de nanoparticules de (ZnO). Dans le groupe exposé à 200 mg/kg/jour, il avait été mis en

évidence une augmentation dose-dépendante du poids relatif et absolu de la glande surrénale droite ($p < 0,05$) et dans le groupe exposé à 400 mg/ kg/ jour une diminution du poids relatif de la glande surrénale gauche ($p < 0,01$) Pour le ZnO, la dose de 100mg/kg/jour était considérée comme la NOAEL pour l'apparition d'effets indésirables chez la mère et la dose de 400 mg/kg/jour était considérée comme la NOAEL pour les effets adverses sur le développement embryo-fœtal.

Selon l'étude de Eunhye Jo et al. En 2013, l'exposition maternelle par voie orale aux nanoparticules de dioxyde de zinc entraînait chez la rate une augmentation du poids relatif de la glande surrénale gauche ($p < 0,01$) dans le groupe exposé à 400 mg/kg/jour et chez les progénitures des effets significatifs ont été observés à 200 mg/kg/jour avec une diminution du poids relatif du foie ($p < 0,01$) et une augmentation dose-dépendante.

Yuka Okada et al. (2013) avaient également mis en évidence une augmentation significative du turnover de la dopamine (DA) et de la sérotonine (5-HT) dans le cortex préfrontal, le néostriatum, les noyaux accumbens, et les amygdales, des progénitures de souris exposées in utero aux nanoparticules de ZnO.

- En ce qui concerne le **2--hydroxy-4-methoxybenzone (HMB)** :

En 2015, l'étude de Nakamura et al. démontrait que l'exposition aux nanoparticules de HMB pendant la lactation entraînait dans le groupe exposé à 25 000 ppm une diminution significative du poids corporel et des organes à 15 jours de vie ($p < 0,05$). Il avait également été observé chez les rats mâles une diminution significative de la distance ano-génitale à 23 jours de vie ainsi qu'une altération des spermatoocytes à la plus haute dose de 50 000 ppm.

- En ce qui concerne le **dioxyde de titanium (TiO2)** :

Selon les études de Zhang C et al. (2015) et de Hougaard KS et al. (2010), l'exposition maternelle par inhalation aux nanoparticules de TiO2 recouverts de complexes entraînait une modification significative du comportement des rats, et plus particulièrement chez les mâles ($p < 0,01$).

En 2012, Masakazu Umezawa et al. mettaient en évidence l'apoptose des cellules mitrales dans le bulbe olfactif ainsi qu'une accumulation de nanoparticules de TiO2 dans le bulbe olfactif et le cortex cérébral des progénitures.

Et enfin, Hougaard KS et al. (2010) mettaient en évidence après l'inhalation de nanoparticules de TiO2 par des souris gestantes, un dépôt de titanium dans le tissu pulmonaire ainsi qu'une inflammation des poumons durant 27 jours suivant l'inhalation. Cette étude mettait également en évidence une modification significative du comportement des rats après l'exposition prénatale au TiO2 ($p < 0.001$).

ANALYSE ET DISCUSSION

Les biais à considérer pour cette étude bibliographique ont été :

- **Un biais de sélection** : certains articles utiles ont pu être écartés de l'étude à la lecture du titre et du résumé, qui n'étaient pas représentatifs du contenu et des objectifs de l'article. Seuls les articles dont la version intégrale était disponible ont pu être étudiés. De plus, un certain nombre de revues ne sont pas indexées dans la base de données biomédicales utilisée, ce qui a pu constituer une perte d'information.
- **Un biais de publication** : les études dont les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs auraient pu ne pas être publiées, l'accès aux informations utiles était donc plus difficile.
- **Un biais linguistique** : seuls les articles rédigés en anglais ou en français ont été sélectionnés afin de faciliter l'accessibilité et la compréhension des informations.

Les **limites** de cette étude bibliographique concernaient principalement les faits suivants :

- Les études de toxicité chronique sont menées chez l'animal. En effet, pour des raisons éthiques, des essais ne peuvent être menés chez la femme enceinte. Ceci constitue également une limite à l'objectif de recherche du mémoire.
- La voie orale était la principale voie d'exposition explorée.
- L'extrapolation d'effets potentiellement rencontrés chez l'animal (rongeur) à l'être humain est controversée. En effet, l'absorption cutanée est plus faible chez l'homme.
- La plupart des études expérimentales portaient sur un faible effectif.
- Les doses employées dans les études expérimentales n'étaient pas représentatives de celles présentes dans le produit cosmétique fini. En sachant que depuis 2013, la CE interdit les tests destinés à l'industrie cosmétique et aux produits cosmétiques finis chez l'animal.

- Les ingrédients cosmétiques controversés ont d'autres sources d'exposition, il est donc difficile d'estimer la part des produits cosmétiques dans les éventuels effets indésirables.
- La plupart des études sélectionnées concernaient des expérimentations animales et évaluaient la toxicité d'une seule substance. Ces études ne prenaient donc pas en compte les propriétés générales des produits cosmétiques (avec ou sans rinçage, association de plusieurs substances).
- La plupart des études sélectionnées s'intéressaient à l'intoxication environnementale, l'évaluation de l'impact des produits cosmétiques était donc difficile à apprécier.

Les ingrédients cosmétiques controversés et les risques éventuels sur le déroulement de la grossesse et le développement fœtal

- **Les parabènes (acides parahydroxybenzoïque)**

Parmi les articles sélectionnés un seul article concernant les parabènes correspondait à l'objectif de recherche.

En 2002, Kyung-Sun Kang et al. avaient mis en évidence une ouverture vaginale précoce chez le rat exposé in utero au butylparabène (BP), étant le signe d'une **puberté précoce** chez les femelles exposées. Dans ce sens, Routledge et al (1998) mettaient en évidence dans leur étude in-vivo une réponse utéro-trophique positive après l'administration sous-cutanée de BP, mais 100.000 fois moins importante que le 17 bêta-oestradiol.

Kyung-Sun Kang et al. (2002) avaient également mis en évidence une **diminution** significative de la **mobilité et du nombre de spermatozoïdes** chez les mâles exposés in-utero. Dans leur étude in vitro Lemini et al. (1995) et Routledge et al. (1997) démontraient que les quatre parabènes les plus utilisés, notamment dans les produits cosmétiques (methyl, ethyl, propyl, butylparabène) présentaient un fort **potentiel oestrogénique**, en particulier le BP. De même, en 2000, Hossaini A. et al. démontraient que l'administration sous-cutanée de BP à des rats immatures produisait une forte réponse oestrogénique.

- **Les phtalates**

La base de données toxicologiques TOXNET avait permis d'identifier les phtalates comme étant des substances cosmétiques préoccupantes. Cependant la recherche bibliographique à partir de la base de données Pubmed a permis de retenir un seul article avec les phtalates comme substance étudiée.

Ainsi, en 2000, Louise Parks et al. mettaient en évidence chez les rats exposés in utero au di-2-ethylhexylphtalate (DEHP) au cours de la **différenciation sexuelle** une diminution de la production et du taux de testostérone à un niveau comparable à celui des femelles, du fait de l'action **anti-androgénique** du DEHP. Ces résultats étaient en accord avec ceux de Gray et al. (1999). L'article étudié mettait également en évidence, une réduction significative de la distance ano-génitale chez les mâles à 2 jours de vie, provoquée par la réduction du taux de testostérone dans les tissus. Cette observation était en accord avec les résultats de Rhees et al. (1997). Ainsi l'exposition périnatale au DEHP inhibe les effets de la dihydrotestostérone au moment de la différenciation sexuelle.

De plus, il apparaît dans la littérature, d'autres études traitant des effets potentiels des phtalates sur le développement foetal.

En 2011, l'étude de Lin Y et al. mettait en évidence chez le rat une modification significative du métabolisme aux doses de 1.25 et 6.25 mg/kg/jour encadrant la NOAEL (dose à partir de laquelle on n'observe pas d'effet adverse) fixée à 5mg/kg/jour. En effet les femelles exposées in utero au DEHP présentaient une hyperglycémie et un hyperinsulinisme, avec une intolérance sévère à 27 semaines de vie. Ces résultats étaient en accord avec les observations de Alonso-Magdalena P. et al. (2010), qui mettaient en évidence que l'exposition au DEHP pendant la période critique du développement foetal était associée aux **maladies métaboliques chroniques**.

Les études de Sharpe et al. (1995) et Tanaka (2002, 2003, 2005) démontraient chez des rongeurs exposés in utero à divers phtalates, des perturbations de la **croissance** et des biométries foetales (retard de croissance intra-utérin).

Concernant les **malformations génitales**, Gray et al. (2000) avaient démontré que les mâles exposés in utero présentaient des malformations telles que l'hypospadias, le cryptorchidisme et la rétention mammaire. Et à des doses minimales, Arcadie et al. (1998) avaient déjà observé chez le rat, des altérations testiculaires, et Poon et al. (1997) des effets sur les cellules de Sertoli. En 2005, Swan SH et al. mettaient en évidence dans une cohorte d'enfants de sexe masculin une diminution de la distance ano-génitale corrélée à la concentration des métabolites de phtalates, mesurée dans les urines maternelles pendant la grossesse. Dans la continuité de l'étude précédente, l'étude de

Swan SH. et al. (2008) montrait une association positive entre les concentrations en métabolites de DEHP et le risque de cryptorchidie. Foster PM (2006) et Sharpe RM (2008) démontraient que les phtalates notamment ceux présents dans les produits cosmétiques avaient une activité oestrogénique capable de perturber le système endocrinien, responsable de malformations de l'appareil génital chez le mâle exposé in utero notamment l'hypospadias, la cryptorchidie, et la réduction de la distance ano-génitale. Pourtant, à l'inverse l'étude cas-témoin (cohorte mère-enfant) de Chevrier C. et al. (2012) ne montrait aucune association entre la concentration urinaire en métabolites de phtalates mesurée pendant la grossesse et le risque d'hypospadias ou de cryptorchidie. La réalisation d'études épidémiologiques s'intéressant au risque de malformations congénitales est confrontée à des difficultés, d'autant plus importantes que la fenêtre de sensibilité est étroite.

Les phtalates ne semblent pas s'accumuler dans l'organisme, du fait de leur élimination urinaire rapide, mais il a cependant été démontré qu'ils pouvaient franchir le placenta (AFSSET, 2008). Les sources et les voies d'exposition étant multiples, il est difficile de déterminer l'implication des phtalates présents dans les produits cosmétiques dans les phénomènes observés. Les travaux de recherche ont cependant mis en évidence des propriétés toxiques sur la reproduction et le métabolisme chez l'animal.

Ainsi, le Danemark a pris l'initiative depuis 2015 d'interdire quatre phtalates (DEHP, DIBP, DBP, BBP) dans les produits de consommation susceptibles d'entrer en contact avec la peau ou les muqueuses, au nom du principe de précaution. Le réseau environnement santé (RES) rappelle, que « c'est d'une telle dynamique dont les européens ont besoin pour que la part des maladies et des dépenses de santé imputable aux PE, et donc évitable, soit ramenée à zéro. » (RES, 2009).

- **Les alkylphénols**

La banque de données toxicologique TOXNET a permis de les identifier comme agents cosmétiques préoccupants. Cependant, les données de sécurité et les études concernant les conséquences éventuelles de ces composés sur la santé humaine sont lacunaires. L'étude bibliographique, n'a pas permis la sélection d'articles étudiant leurs conséquences sur le déroulement de la grossesse et le développement fœtal.

Pourtant, l'UE reconnaît que les nonylphénols présentent un risque potentiel pour la fertilité et le développement fœtal (ANSM, 2014). En effet les études réalisées chez le rat rapportent une réduction du nombre de spermatozoïdes (ce sont notamment les agents actifs des spermicides), une perturbation de l'équilibre des hormones de la reproduction, des malformations des organes reproducteurs, et pour le 4-octylphénol

une stimulation de la croissance des cellules du cancer du sein a été observée en laboratoire (Cicolella, 2013).

Ainsi, concernant les parabènes, phtalates et alkyphénols, une proposition de loi datant du 3 mai 2011 a été faite par Mr Yvan Lachaud, ancien député de l'Assemblée Nationale, visant à interdire la fabrication, l'importation, la vente, ou l'offre de produits contenant des substances chimiques suspectées d'être des PE et d'avoir des répercussions sur la santé humaine. Jugée trop radicale par les membres de la discussion générale de l'assemblée, il a alors été proposé et adopté en première lecture, les termes de « suspension jusqu'à preuve scientifique du contraire » et de « mise sur le marché à titre onéreux ». Les membres de la discussion justifient ces termes par la nécessité « de favoriser de nouvelles évaluations car les données scientifiques sont aujourd'hui encore insuffisantes » (Assemblée Nationale, 2011).

- **Les filtres solaires**

L'étude bibliographique a permis de sélectionner 8 articles étudiant les conséquences des filtres solaires, présents dans les cosmétiques, sur le déroulement de la grossesse et le développement fœtal.

Nanoparticules de dioxyde de zinc (ZnO)

En 2014, l'étude de Jeong-Sup Hong et al. mettait en évidence des effets néfastes pendant la gestation principalement chez les mères avec une diminution significative de leur **poids**, après l'administration orale de nanoparticules de ZnO. En 2007, Chung MK et al. montraient que le poids des organes et le poids corporel étaient des indicateurs sensibles, du potentiel toxique des agents chimiques dans les études de toxicité sur la reproduction. Jeong-Suo Hong et al. (2014) mettaient en évidence une augmentation dose-dépendante du poids des glandes surrénales. Les auteurs déduisaient que ces effets pourraient être lié à la perte de poids. Ces résultats étaient en accord avec ceux de Odio MR et Maickel RP (1985) et Ulrich-Lia YM et al. (2006) qui démontraient que la fonction et le poids des glandes surrénales pouvaient être affectés par divers facteurs de stress. Yang H et al. (2009) mettaient notamment en évidence une relation entre la toxicité et les caractéristiques (taille, forme, composition chimique) des nanoparticules de ZnO.

Ainsi, les résultats de l'étude de Jeong-Sup Hong et al. (2014) montraient de manière significative des effets adverses chez la mère, sans effets retrouvés sur leurs progénitures. Les informations concernant les effets des nanoparticules de ZnO sur les organes de la reproduction des progénitures restent donc à l'heure actuelle insuffisantes.

L'étude de Eunhye Jo et al. (2013) identifiait **le foie et les reins** comme les principales cibles de l'accumulation du zinc chez les progénitures. Ces résultats étaient en accord avec ceux de Sharma et al. (2012) et Lee et al. (2012). Kulvietis et al. (2011) et Ma et al. (2013) démontraient que la toxicité des nanoparticules de zinc sur le développement des progénitures souris serait causée par leur accumulation suite au passage de la barrière placentaire et hémato-lactée. Ainsi, le transfert de nanoparticules à travers le placenta et pendant la lactation se feraient de manière active entre la mère et l'enfant, pouvant être responsable d'effets toxiques chez les progénitures. Ce phénomène pourrait se produire chez les progénitures d'autres espèces notamment chez l'être humain (Nations et al., 2011). Cependant des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer les mécanismes de toxicité et de tératogénicité des nanoparticules de ZnO, chez l'homme.

Yuka Okada et al. (2013) avaient notamment mis en évidence une augmentation significative du turnover de la **dopamine** (DA) et de la **sérotonine** (5-HT) dans le cortex préfrontal, le néostriatum, les noyaux accumbens, et les amygdales, des progénitures de souris exposées in utero aux nanoparticules de ZnO. Oades et al. (2008) reportaient que ce turnover métabolique était également important chez les patients atteints de déficit de l'attention et d'hyperactivité. Dans ce sens, Chung et al., (2005) et Son et al. (2006) observaient que l'exposition prénatale à des facteurs de stress pourrait causer de profonds désordres neurologiques et l'apparition de déficits des fonctions cérébrales. Barton et al. (2008) reportaient que l'augmentation du turnover de la 5-HT était élevé dans le cas des patients dépressifs, ce qui suggère que l'exposition prénatale au ZnO favoriserait les comportements dépressifs. En 2008, Zhu et al. démontraient que les nanoparticules de ZnO possédaient le plus haut potentiel toxique sur le développement neurologique des progénitures, en comparaison aux nanoparticules de TiO₂ et d'aluminium (AlO₃).

Des études supplémentaires sont nécessaires afin de préciser les effets des nanoparticules sur le comportement et la santé mentale des progénitures., notamment en clarifiant le mécanisme moléculaire perturbant les neurotransmetteurs monoaminergique.

Nanoparticules de 2--hydroxy-4-methoxybenzone (HMB)

En 2015, l'étude de Noriko et al. démontrait que l'exposition aux nanoparticules de HMB pendant la lactation entraînait dans le groupe exposé à 25 000 ppm une diminution significative du **poids** corporel et des organes. Ces résultats étaient en accord avec ceux retrouvés en 1992 par le National Toxicology Program, mettant notamment

en évidence le potentiel PE du HMB. Afin de transposer les doses utilisées au cours des expérimentations animales à l'exposition humaine, Janjua et al. (2008) analysèrent chez la femme, la concentration plasmatique d'un filtre solaire 24 heures après l'application cutanée : 10 000 ppm. Dans la même étude, en transposant l'exposition orale des rats et l'exposition cutanée chez la femme enceinte, cette dose se trouvait être deux fois supérieure à l'exposition humaine. Ainsi, les deux plus hautes doses de l'étude de Nakamura N et al. (2015) étaient considérées comme excessives. Bien que la comparaison des niveaux d'expositions au HMB entre l'animal et l'homme soit difficile, il semblerait que les doses comprises entre 3000 et 10 000 ppm soient celles qui se rapprochent le plus de l'exposition humaine.

Nakagawa et Suzuki (2002) et Suzuki et al. (2005) suggéraient à l'issue de leur étude expérimentale un **potentiel oestrogénique** plus important pour les métabolites de l'HMB en particulier le 2,4-dihydroxybenzophénone (DHB), que pour l'HMB. En 2010, Nashev et al. mettaient en évidence que cette activité oestrogénique était capable d'inhiber la production de testostérone. Cependant, les effets sur la production de testostérone restent difficiles à évaluer. Dans l'étude de Noriko et al. (2015), les effets adverses apparaissaient à des doses plus importantes que le niveau d'exposition de l'homme. En effet, Il n'apparaissait pas d'effets indésirables sur l'appareil reproducteur des rats exposés à des doses inférieures ou égales à 10.000 ppm de HMB. Dans les groupes exposés à de fortes doses, le HMB pouvait engendrer un retard de croissance en période post-natale, responsable d'effets adverses sur le développement de l'appareil reproducteur ; cependant ce mécanisme reste obscur.

Nanoparticules de dioxydes de titanium (TiO₂)

Hougaard KS et al. (2010) mettaient en évidence après l'inhalation de nanoparticules de TiO₂ par des souris gestantes, un dépôt de titanium dans le tissu pulmonaire ainsi qu'une inflammation des **poumons** durant 27 jours suivant l'inhalation. Dans ce sens, Ravenzwaay V. et al. (2009) et Maynard AD et al. (2005) conclurent à l'issue de leur étude expérimentale que l'inhalation de nanoparticules pendant la grossesse pouvait affecter le développement fœtal de manière directe ou indirecte, avec le dépôt de particules dans les poumons. Hougaard KS et al. (2010) remarquaient aussi une inflammation pulmonaire chez les souris mères suivie du passage placentaire de cytokines pro-inflammatoires, comme le démontrait Jonakait GM en 2007 Il a été démontré que des fractions très limitées de nanoparticules dans le sang maternel étaient transmises au fœtus, et ce d'autant plus pour les particules de petite taille (Challier JC et al., 1973 / Semmler-Behnke M et al., 2007).

Hougaard KS et al. (2010) mettaient également en évidence une modification significative du **comportement** des rats après l'exposition prénatale au TiO₂. En effet, Jonakait GM (2007) et Meyer U et al. (2009) démontraient que le phénomène inflammatoire chez la mère pouvait interférer de manière indésirable avec le développement neurologique du fœtus et entraîner des anomalies de structure et de fonctions à l'âge adulte. Ainsi, l'inhalation de nanoparticules de TiO₂ entraîne à long terme chez les souris mères une inflammation pulmonaire et chez les progénitures des altérations modérées du comportement neurologique. En 2012, Masakazu Umezawa et al. mettaient en évidence, l'apoptose des cellules mitrales dans le bulbe olfactif ainsi qu'une accumulation de nanoparticules de TiO₂ dans le bulbe olfactif et le cortex cérébral, phénomène déjà observé par l'étude expérimentale de Takeda et al. en 2009. En accord avec les travaux de Takahashi et al. (2010), Masakazu Umezawa et al (2012) mettaient également en évidence une augmentation du taux de DA, et de leurs métabolites dans le striatum et le cortex cérébral. Ainsi, cette étude soutient l'hypothèse que l'exposition maternelle aux nanoparticules de TiO₂ entraîne des altérations du cortex cérébral, du bulbe olfactif, et des régions intimement liées au système dopaminergique des progénitures de souris.

- **Le triclosan**

Ce composant cosmétique a été identifié par la banque de données toxicologiques TOXNET comme préoccupant pour la santé humaine. Cependant, les mots-clés utilisés pour la recherche bibliographique, n'ont pas permis la sélection d'articles traitant des effets de cet agent anti-bactérien sur le déroulement de la grossesse, le développement fœtal ou bien la lactation.

Leurs conséquences à long terme sur la santé humaine, ne sont actuellement pas précisées. Allmyr M et al. (2006) évaluaient dans une population suédoise de mères allaitantes, la concentration en triclosan dans le plasma et le lait maternel. Ainsi, 36 échantillons différents avaient été collectés et analysés. Il avait alors été démontré que le triclosan et ses métabolites étaient omniprésents dans les échantillons de sang et de lait maternel analysés. Le questionnaire qui leur avait été proposé a permis de constater que les concentrations étaient plus importantes parmi les femmes utilisant des produits cosmétiques contenant du triclosan. Ainsi, l'exposition à partir des produits cosmétiques a été identifiée comme une source d'exposition considérable. Par ailleurs, les concentrations mesurées dans le sang étaient moins importantes que celles présentes dans le lait maternel.

- **Le butylated hydroxyanisole (BHA)**

Il n'a été retrouvé aucune étude concernant l'utilisation et les risques potentiels du BHA pendant la grossesse.

- **Impact sur la lactation**

La recherche bibliographique a permis d'étudier un article traitant de l'exposition à des composés cosmétiques controversés pendant la période de lactation, avec une recherche de l'impact sur son déroulement.

Cho WS et al. (2013) démontraient que l'exposition cutanée et l'inhalation de nanoparticules conduisaient à leur absorption et leur transport vers différents organes. L'augmentation du flux sanguin dans la glande mammaire, au cours de la lactation, pourrait donc faciliter leur transfert de la circulation systémique à la glande mammaire (Williamson DH et al., 1995).

L'induction d'un stress oxydatif a également été mis en évidence chez les souris mères, après l'inhalation de nanoparticules, responsable d'une inflammation et de dommages significatifs dans le tissu de la glande mammaire (Lykkesfeldt et Svendsen O, 2007 / Sordillo LM et Aitken SL, 2009). Chengke Zhang et al. (2015) faisaient la même observation en mettant en évidence un stress oxydatif plus important dans la glande mammaire qu'au niveau des autres organes. Ainsi, le stress oxydatif induit par les nanoparticules de TiO₂ et la faible capacité antioxydante de la glande mammaire suggéraient la possibilité d'une détérioration de la glande mammaire des souris au cours de la lactation. Mohammadipour A et al. (2016) démontraient qu'au cours de la lactation, les progénitures exposées in utero au TiO₂ présentaient de manière significative des troubles de la mémoire spatiale et de l'apprentissage. En 2011, Gao X et al. expliquaient ce fait chez le rat, par le développement de l'hippocampe et la mise en place du neurocomportement au cours de la période de lactation.

L'ANSM évoquait également à l'issue de son enquête en 2014 la présence des phtalates de di-2-éthylhexyle et de di-N-butyle (PNOD) retrouvés dans le lait maternel, avec un taux inférieur de 2 à 7 % à la dose journalière admissible. L'ANSM concluait que l'allaitement reste cependant bénéfique (ANSM, 2014).

Le lait maternel est un bon reflet de l'exposition humaine et de la charge interne maternelle aux substances liposolubles, bio-accumulables et persistantes (Mead M.N. et al., 2008). Il est donc possible d'évaluer chez l'enfant allaité l'absorption de filtres UV, parabènes, triclosan et autres molécules artificielles.

Actuellement, il existe peu d'études concernant l'impact des ingrédients cosmétiques sur l'allaitement maternel et la lactation. Les articles étudiés ont montré que l'allaitement

maternel est à privilégier. En effet, si l'exposition in utero aux produits cosmétiques controversés peut avoir des conséquences néfastes sur le développement fœtal et la santé de l'enfant, l'allaitement maternel conserve cependant tous ses bénéfices.

En France, il n'apparaît pas clairement de recommandations concernant l'usage de produits d'hygiène et de soins quotidiens au cours de l'allaitement maternel. Il est par ailleurs déconseillé de s'exposer aux rayonnements solaires, afin d'éviter l'utilisation de composants controversés, notamment les filtres solaires (Mead M.N. et al., 2008).

- **Les alternatives à l'usage des produits cosmétiques controversés**

Les difficultés

La pénétration de la peau et des muqueuses conditionne l'efficacité et la toxicité potentielle des cosmétiques. Elle est principalement liée à l'état physiologique de la peau (saine ou lésée, caractéristiques de l'individu), aux propriétés physico-chimiques des composés et à leur mode d'application sur la peau (avec ou sans rinçage). Pourtant, la peau est considérée comme une barrière suffisante, ce qui contribue notamment à poser des incertitudes sur la toxicité des produits d'hygiène et de beauté, contenant des PE. De plus, le circuit de fabrication des produits cosmétiques et leur présence sur le marché n'imposent aucun test de toxicité chronique ou recherchant l'effet de perturbation endocrinienne, à l'exception de certaines substances (ANSM, 2011).

Bien que des pistes restent à explorer, il a été mis en évidence qu'une exposition périnatale à des composants perturbant le système endocrinien pourrait avoir des conséquences à l'âge adulte voire après plusieurs générations, avec une modification transgénérationnelle de l'épigénôme. Ce phénomène est nommé **DOHaD** (developmental origins of health and diseases = origine développementale des maladies humaines adultes) (Wolff et al., 2008).

En 2013, l'association UFC (union fédérale des consommateurs) - Que choisir évaluait la sécurité des ingrédients cosmétiques, des produits d'hygiène et de consommation courante. Il avait alors été réalisé un test impliquant 66 produits de soins quotidiens, présents sur le marché européen. L'analyse a pu prendre en considération le risque inhérent de dangerosité et de toxicité de chacune des substances étudiées, et leurs effets en cas d'exposition cumulée. Il a ainsi été mis en évidence parmi les dentifrices testés au cours d'expérimentations animales, un dentifrice dont la teneur en triclosan était susceptible de perturber le fonctionnement de la thyroïde. Contrairement à la recommandation du Comité Scientifique européen pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC), il a été retrouvé une dose supérieure de propylparabène dans un gel douche.

L'inquiétude se porte sur la combinaison de composants dont l'activité endocrinienne est avérée ou suspectée. Cet « **effet cocktail** » apparaissait plus marqué pour le propylparabène : en effet, il était présent dans au moins 9 familles de produits cosmétiques et d'hygiène différents. De même avec les filtres solaires, notamment l'octyl methoxycinnamate (OMC), qui est un PE.

Le 22 février 2016, cette même association mettait en évidence au moins 185 produits cosmétiques contenant des substances préoccupantes (PE, allergènes, toxiques). En effet, parmi ces produits, 62 produits contenaient des allergènes, dont 55 contenaient du méthylisothiazolinone (MIT), un allergène majeur. Par ailleurs, l'association rapporte que pas moins de 101 produits cosmétiques contenaient des substances perturbatrices du système endocrinien parmi lesquels 44 sous la forme d'éthylhexyl methoxycinnamate, un filtre UV perturbant le fonctionnement oestrogénique et thyroïdien. Il y avait également 26 produits contenant des parabènes. Cette étude nous montre bien la réalité de « l'effet cocktail », favorisant alors l'atteinte d'un niveau de risque significatif (Annexe 4).

Le règlement européen en vigueur stipule qu'il est interdit d'utiliser des substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) de catégorie 1 et 2 (article 15, annexe VI, partie 3) dans les produits cosmétiques (Annexe 5). Cependant, force est de constater que certains cosmétiques actuellement présents sur le marché contiennent des substances susceptibles de nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans des conditions normales d'utilisation, et en particulier chez les femmes enceintes et le fœtus.

Le principe de précaution

Selon la CE, le principe de précaution est posé lorsque les effets potentiellement dangereux d'un produit ou d'un procédé ont été identifiés par une évaluation scientifique objective, sans que les données scientifiques ne permettent de déterminer le risque avec suffisamment de certitude (Cicoletta, 2013). Ainsi, la CE spécifie que « les Etats membres doivent prendre toutes les mesures provisoires nécessaires pour assurer le niveau de protection de la santé qui doit prévaloir au sein de l'UE, dans l'attente d'une évaluation plus complète du risque ».

Ainsi, le principe de précaution devrait s'imposer pour les produits cosmétiques afin de respecter la balance des bénéfices par rapport aux risques. Le cadre de la cosmétovigilance constitue donc à minima, une surveillance des produits d'usage quotidien au niveau national et européen. Et, le règlement européen affirme prendre en considération les spécificités de la période périnatale (Règlement n°1223/2009).

Des produits de substitution

Les évaluations menées par la DGCCRF et l'ANSM démontraient que les agents de substitution actuellement présents dans les produits cosmétiques ou à l'étude ne sont pas moins toxiques que les substances controversées (ANSM, 2014). C'est notamment le cas du **phénoxyéthanol**, utilisé comme conservateur dans les produits cosmétiques, pour lequel il a été mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction et le développement foetal chez l'animal (Martina et al., 2012). Cependant, en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de cas d'effets systémiques attribuables au phénoxyéthanol en lien avec l'utilisation de produits cosmétiques chez l'homme (ANSM, 2014).

De même, la **MIT** était depuis quelques années présentée comme l'agent antimicrobien capable de remplacer le parabène (Règlement européen n°1223/2009). Cependant, il a été mis en évidence, que les concentrations employées, nécessaires pour atteindre son pouvoir antibactérien étaient trop fortes. Il serait ainsi responsable de réactions allergiques, tel que de l'eczéma (ANSM, 2014). Ce phénomène est d'autant plus important que le MIT compose principalement les produits non rincés. En février 2016, la Ministre de l'Environnement, Mme Royal adressait une demande officielle auprès de l'UE demandant l'interdiction de la MIT dans les produits cosmétiques sans rinçage, et plus particulièrement concernant les produits pour nourrissons et une « forte diminution de la dose autorisée pour les autres produits cosmétiques », comme le préconise l'ANSES. L'ANSM et les autorités européennes incitent donc les industriels à privilégier des méthodes de conservation physique plutôt que chimique (ANSM, 2014).

Des solutions ?

Les recommandations de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) et du Ministère de la Santé, spécifient que les femmes enceintes et allaitantes doivent éviter l'exposition aux produits chimiques en général et veiller plus particulièrement à l'exposition aux produits de bricolage, de décoration, d'ameublement et aux produits cosmétiques (INPES, 2000). L'INPES insiste auprès des femmes enceintes sur le fait que les cosmétiques ne sont pas indispensables (INPES, 2008). Il est donc nécessaire de faire la différence entre les produits de soins et d'usage quotidien qui sont nécessaires (shampooing, gel douche, dentifrice) et les produits cosmétiques (rouge à lèvres, vernis à ongles). Face à ce problème, l'INPES avait été chargé en 2009 d'élaborer un pictogramme informant les femmes enceintes de la toxicité des produits d'usage courant notamment des produits cosmétiques (Annexe 6). L'Institut avait

également pour mission de développer un plan de communication afin de faire connaître ce pictogramme auprès des femmes enceintes et en âge de procréer. Cependant, force est de constater que ces logos sont peu connus du grand public, notamment des femmes enceintes et que leur mise en place n'est pas effective. Les résultats préoccupants des enquêtes récentes vont-ils permettre leur application afin de faciliter l'accès à l'information et permettre aux patientes d'avoir le choix d'appliquer le principe de précaution pour elle-même et leur enfant ?

Il est donc nécessaire de soutenir la formation des professionnels de santé notamment ceux en contact avec les femmes enceintes et leurs enfants. Il a ainsi été mis en place une formation continue en « Santé environnementale et pratiques de soins » par l'Institut de Formation en Santé Environnementale (IFSEN) en collaboration avec le « Women in Europe for a Common Future » (WECF). Les programmes proposés ont pour principal objectif de répondre aux nouveaux enjeux sanitaires que représentent les perturbateurs environnementaux, en intégrant le champ de la santé environnementale dans la pratique quotidienne des professionnels médicaux, paramédicaux et sociaux (ifsenformation). Ces dispositions permettraient donc de faire face aux questions des futurs parents (guide cosmétique en Annexe 7) et de proposer des moyens d'éviter l'exposition à certaines substances toxiques, notamment en l'absence de preuve scientifique établie.

En conclusion, les articles étudiés au cours de cette recherche bibliographique concernaient l'animal, et les effets significatifs apparaissaient à des doses supérieures à celles retrouvées dans les produits cosmétiques. Ainsi, d'une part cela n'a pas permis de clairement définir les conséquences de l'exposition à ces composants via les produits de soins quotidiens chez la femme enceinte et le fœtus. D'autre part, ces substances sont peu persistantes dans l'organisme et les sources d'exposition sont multiples, il est donc difficile d'estimer leur implication dans les phénomènes sanitaires observés ces dernières années. Cependant, les études toxicologiques et épidémiologiques de larges portées ont démontré que la présence d'une activité endocrinienne, le caractère toxique et allergisant de substances régulièrement utilisées dans les produits cosmétiques amènent à atteindre un niveau de risque significatif.

Actuellement, il existe peu d'études concernant la lactation, il a tout de même été établi chez l'animal un risque considérable en ce qui concerne les effets des nanoparticules sur le développement neurologique. Cependant, la balance bénéfice/risque reste en faveur de l'allaitement maternel, en restant attentif aux règles de bonne pratique.

CONCLUSION

La principale préoccupation se porte sur la présence dans les produits de soins quotidiens de substances susceptibles de perturber le fonctionnement du système endocrinien. Ainsi, la période d'exposition apparaît comme un facteur déterminant : femme enceinte, embryogenèse, puberté. L'association UFC - Que Choisir a récemment révélé l'omniprésence de substances potentiellement toxiques dans les produits de soins quotidiens, avec un risque majoré « d'effet cocktail ».

La préoccupation autour de ces facteurs environnementaux amène à réaliser des études de cohortes afin de repérer les facteurs de risque et de comprendre les mécanismes qui les soutiennent. L'EDEN (étude de cohorte généraliste sur les déterminants pré et post natals précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'enfant) avait pour objectif de rechercher l'importance des déterminants précoces de la santé des individus, en particulier l'effet des facteurs environnementaux pendant l'enfance. Les études épidémiologiques mettent en évidence que des événements survenant avant la naissance ou dans la première année de vie peuvent avoir des conséquences sur la santé à long terme d'un individu, même s'ils ne semblent pas affecter sa santé immédiate. Face à l'émergence de constats préoccupants, des mesures de restriction, voire d'interdiction concernant les nouveau-nés et les enfants en bas âges, ont été appliquées ou sont discutées auprès des instances compétentes. Mais qu'en est-il de la femme enceinte ? Les consultations anténatales pourraient être l'occasion de faire le point sur les risques d'intoxications environnementales, d'où l'importance de former et sensibiliser les professionnels de la périnatalité. A partir de la revue de littérature réalisée, un tableau récapitulatif des produits cosmétiques contenant les substances toxiques à éviter pendant la grossesse a été créé afin faciliter la compréhension des effets potentiels de chaque substance controversée, ainsi que les conseils à apporter aux femmes enceintes (Annexe 8).

En outre, la présence de certains composants dangereux pour la santé, qui ne sont pourtant pas indispensables à la formulation du produit cosmétique, mais employés pour prévenir les éventuels mésusages des consommateurs, pose problème. Une meilleure connaissance et l'application des règles de bon usage éviteraient le recours à de tels composants, tels que les filtres UV notamment.

Le produit cosmétique n'a pas de visée thérapeutique, il ne devrait donc apporter aucun effet néfaste lors de son utilisation courante. Or, comme le rappelle l'ANSM en

2011, les substances utilisées sont actives et susceptibles d'entraîner des effets néfastes. Malgré les difficultés à évaluer la part de responsabilité des produits cosmétiques dans les phénomènes de santé observés et celles à les remplacer, la présence de substances potentiellement toxiques et leurs conséquences sur la santé future de l'individu exposé in utero doivent interroger le principe de précaution. Le poids des actions en Santé Publique peut donc sérieusement être remis en question, face à des difficultés économiques (coût des produits de substitution, concurrence et compétitivité industrielles...).

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages et articles

AFSSAPS, 2008. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles, Contribution pour l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques contenant des huiles essentielles.

AFFSSAPS, 2011. Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs.

AFFSSAPS, 2011. Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs.

ANSM, 2012. Pharmacopée Française - Huiles essentielles.

AFSSAPS, 2012. Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'octyl methoxycinnamate dans les produits cosmétiques.

ANSES, Représentations des incertitudes entourant les perturbateurs endocriniens.

ANSES, 2013. Evaluation des risques du bisphénol A pour la santé humaine tome 2.

ANSM, 2009. Produits cosmétiques sans conservateur portant la mention "bio" ou "naturel."

ANSM, 2009. Evaluation du risque lié à l'utilisation du 4-methylbenzylidene camphor dans les produits cosmétiques.

Assemblée Nationale, 2010. Santé : interdiction du Bisphénol A dans les plastiques alimentaires.

ANSES, 2014. Substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) |

Assemblée Nationale, 2014. Stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens.

Axelstad, M., Boberg, J., Hougaard, K.S., Christiansen, S., Jacobsen, P.R., Mandrup, K.R., Nellemann, C., Lund, S.P., Hass, U., 2011. Effects of pre- and postnatal exposure to the UV-filter octyl methoxycinnamate (OMC) on the reproductive, auditory and neurological development of rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 250, 278–290.

- Bertelsen, R.J., Engel, S.M., Jusko, T.A., Calafat, A.M., Hoppin, J.A., London, S.J., Eggesbø, M., Aase, H., Zeiner, P., Reichborn-Kjennerud, T., Knudsen, G.P., Guidry, V.T., Longnecker, M.P., 2014. Reliability of triclosan measures in repeated urine samples from Norwegian pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 24, 517–521.
- Bodin, J., Bølling, A.K., Becher, R., Kuper, F., Løvik, M., Nygaard, U.C., 2014. Transmateral bisphenol A exposure accelerates diabetes type 1 development in NOD mice. *Toxicol. Sci.* 137, 311–323.
- Bozzo, P., Chua-Gocheo, A., Einarson, A., 2011. Safety of skin care products during pregnancy. *Can Fam Physician* 57, 665–667.
- Braun, J.M., Just, A.C., Williams, P.L., Smith, K.W., Calafat, A.M., Hauser, R., 2014. Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 24, 459–466.
- Buckley, J.P., Palmieri, R.T., Matuszewski, J.M., Herring, A.H., Baird, D.D., Hartmann, K.E., Hoppin, J.A., 2012. Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 22, 468–475.
- Charlène, C., Dalvai Julien. Les parabens : quelle problématique pour la santé publique ?
- Chevrier C. U625 INSERM, Université de Rennes I, Rennes, France. La cohorte PELAGIE : un suivi de mères et d'enfants en Bretagne depuis 2002.
- Chevrier C, Petit C, Philippat C, Mortamais M, Rouget F, Calafat AM, 2012. Maternal urinary phthalates and phenols and male genital anomalies. *Epidemiology* 23:353–6.
- Cicolella, A.. Evaluation des risques liés aux perturbateurs endocriniens : le changement de paradigme. 2013.
- Commission Européenne, 2007. ECHA.
- Concin, N., Hofstetter, G., Plattner, B., Tomovski, C., Fiselier, K., Gerritzen, K., Semsroth, S., Zeimet, A.G., Marth, C., Siegl, H., Rieger, K., Ulmer, H., Concin, H., Grob, K., 2011. Evidence for cosmetics as a source of mineral oil contamination in women. *J Womens Health (Larchmt)* 20, 1713–1719.
- Couto, A.C., Ferreira, J.D., Rosa, A.C.S., Pombo-de-Oliveira, M.S., Koifman, S., Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia , 2013. Pregnancy, maternal exposure to hair dyes and hair straightening cosmetics, and early age leukemia. *Chem. Biol. Interact.* 205, 46–52.

Cui, Y., Chen, X., Zhou, Z., Lei, Y., Ma, M., Cao, R., Sun, T., Xu, J., Huo, M., Cao, R., Wen, C., Che, Y., 2014. Prenatal exposure to nanoparticulate titanium dioxide enhances de-pressive-like behaviors in adult rats. *Chemosphere* 96, 99–104.

Darbre, P.D., 2003. Underarm cosmetics and breast cancer. *J Appl Toxicol* 23, 89–95.

Darbre, P.D., Harvey, P.W., 2008. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol* 28, 561–578.

Desmots Sophie, Brulez Catherine, Lemazurier Emmanuel, 2005. Perturbateurs de la fonction endocrinienne et santé : un point non exhaustif sur les connaissances.

Dréno, B. 2009. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes 136 n°S6, 247–251.

Duval Geneviève, Simonot Brigitte. Les perturbateurs endocriniens : un enjeu majeur du XXIème siècle.

Fischer, 1996 Esoteric contact dermatitis : The paraben paradox., *Cutis*. 57:65-66.

Gao, X., Yin, S., Tang, M., Chen, J., Yang, Z., Zhang, W., Chen, L., Yang, B., Li, Z., Zha, Y., Ruan, D., Wang, M. , 2011. Effects of developmental exposure to TiO₂ nanoparticles on synaptic plasticity in hippocampal dentate gyrus area: an in vivo study in anesthetized rats. *Biol Trace Elem Res* 143, 1616–1628.

Garlantézec, R., Warembourg, C., Monfort, C., Labat, L., Pulkkinen, J., Bonvallot, N., Mul-tigner, L., Chevrier, C., Cordier, S., 2013. Urinary glycol ether metabolites in women and time to pregnancy: the PELAGIE cohort. *Environ. Health Perspect.* 121, 1167–1173.

Harvey, P.W., 2003. Parabens, oestrogenicity, underarm cosmetics and breast cancer: a perspective on a hypothesis. *J Appl Toxicol* 23, 285–288.

Hougaard, K.S., Jackson, P., Jensen, K.A., Sloth, J.J., Löschner, K., Larsen, E.H., Birke-dal, R.K., Vibenholt, A., Boisen, A.-M.Z., Wallin, H., Vogel, U., 2010. Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan). A study in mice. *Part Fibre Toxicol* 7, 16.

Isling, L.K., et al., 2014. Late-life effects on rat reproductive system after developmental exposure to mixtures of endocrine disrupters. *Reproduction* 147, 465–476.

INPES, 2007. Baromètre santé environnement 2007.

INPES, 2010. Grossesse et accueil de l'enfant - Fiche action n ° 10 : Exposition à domicile à des substances chimiques dangereuses.

INPES, 2014. Périnatalité. Cosmétiques, produits chimiques, pollution, intoxication.

Jackson, P., Halappanavar, S., Hougaard, K.S., Williams, A., Madsen, A.M., Lamson, J.S., Andersen, O., Yauk, C., Wallin, H., Vogel, U., 2013. Maternal inhalation of surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan) in C57BL/6 mice: effects in prenatally exposed offspring on hepatic DNA damage and gene expression. *Nanotoxicology* 7, 85–96.

Jo, E., Seo, G., Kwon, J.-T., Lee, M., Lee, B. cheun, Eom, I., Kim, P., Choi, K., 2013. Expo-sure to zinc oxide nanoparticles affects reproductive development and biodistribution in offspring rats. *J Toxicol Sci* 38, 525–530.

Journal Officiel De La République Française, 2015. . Décret n° 2015-1417 du 4 Novembre 2015 relatif aux produits cosmétiques et aux produits de tatouage.

Karpuzoglu, E., Holladay, S.D., Gogal, R.M., 2013. Parabens: potential impact of low-affinity estrogen receptor binding chemicals on human health. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 16, 321–335.

Keelan, J.A., 2011. Nanotoxicology: nanoparticles versus the placenta. *Nat Nanotechnol* 6, 263–264.

Kyjovska, Z.O., Boisen, A.M.Z., Jackson, P., Wallin, H., Vogel, U., Hougaard, K.S., 2013. Daily sperm production: application in studies of prenatal exposure to nanoparticles in mice. *Reprod. Toxicol.* 36, 88–97. doi:10.1016/j.reprotox.2012.12.005

Martina, C.A., Weiss, B., Swan, S.H., 2012. Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors. *Neurotoxicology* 33, 1427–1433.

Nakamura, N., Inselman, A.L., White, G.A., Chang, C.-W., Trbojevich, R.A., Sephr, E., Vo-ris, K.L., Patton, R.E., Bryant, M.S., Harrouk, W., McIntyre, B.S., Foster, P.M.D., Hansen, D.K., 2015. Effects of maternal and lactational exposure to 2-hydroxy-4-methoxybenzone on development and reproductive organs in male and female rat offspring. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 104, 35–51.

Noteo, 2013. Institut indépendant de notation, Noteo.

OCDE, 2007. Les perturbateurs endocriniens et la santé humaine.

OMS, 2010. OMS : La santé grâce à un meilleur environnement

OMS, 2013. Rapport historique sur les effets pour l'homme de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chimiques.

Okada, Y., Tachibana, K., Yanagita, S., Takeda, K., 2013. Prenatal exposure to zinc oxide particles alters monoaminergic neurotransmitter levels in the brain of mouse offspring. *J Toxicol Sci* 38, 363–370.

Osmond, M.J., McCall, M.J., 2010. Zinc oxide nanoparticles in modern sunscreens : an analysis of potential exposure and hazard. *Nanotoxicology* 4, 15–41.

Parlett, L.E., Calafat, A.M., Swan, S.H., 2013. Women's exposure to phthalates in relation to use of personal care products. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 23, 197–206.

Philippat, C., Botton, J., Calafat, A.M., Ye, X., Charles, M.-A., Slama, R., 2014. Prenatal Exposure to Phenols and Growth in Boys: *Epidemiology* 25, 625–635.

Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, 2012. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect* 120:464–70.

Philippat, C., Wolff, M.S., Calafat, A.M., Ye, X., Bausell, R., Meadows, M., Stone, J., Slama, R., Engel, S.M., 2013. Prenatal exposure to environmental phenols: concentrations in amniotic fluid and variability in urinary concentrations during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 121, 1225–1231.

Poma, A., Colafarina, S., Fontecchio, G., Chichiricò, G., 2014. Transgenerational effects of NMs. *Adv. Exp. Med. Biol.* 811, 235–254.

Redondo Calderón, J.L., 2012. [Fetal experimentation, transplantations, cosmetics and their connection with induced abortion]. *Cuad Bioet* 23, 695–733.

Règlement (CE) n°1223/2009-EUR-Lex.

Robert Barouki, UNIté INSERM/Université Paris Descartes, Toxicologie, pharmacologie et signalisation cellulaire, Paris, 2015. Les perturbateurs endocriniens.

Rollerova, E., Tulinska, J., Liskova, A., Kuricova, M., Kovriznych, J., Mlynarcikova, A., Kiss, A., Scsukova, S., 2015. Titanium dioxide nanoparticles: some aspects of toxicity/focus on the development. *Endocr Regul* 49, 97–112.

Schug, T.T., Janesick, A., Blumberg, B., Heindel, J.J., 2011. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 127, 204–215. doi:10.1016/j.jsbmb.2011.08.007

Shanks Niall, Greek Ray, Greek Jean, 2009. Les modèles animaux ont-ils une valeur prédictive pour l'homme ?

Sharma, S., Ashley, J.M., Hodgson, A., Nisker, J., 2014. Views of pregnant women and clinicians regarding discussion of exposure to phthalate plasticizers. *Reprod Health* 11, 47.

Shaw, J., deCatanzaro, D., 2009. Estrogenicity of parabens revisited: impact of parabens on early pregnancy and an uterotrophic assay in mice. *Reprod. Toxicol.* 28, 26–31.

Slama Rémy, 2011. *Perturbateurs endocriniens et santé humaine.*

Soni M.G., Carabin I.G., Burdock G.A, 2005 Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/>

Stapleton, P.A., Minarchick, V.C., Yi, J., Engels, K., McBride, C.R., Nurkiewicz, T.R., 2013. Maternal engineered nanomaterial exposure and fetal microvascular function: does the Barker hypothesis apply? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 209, 227.e1–11.

Takahashi, Y., Mizuo, K., Shinkai, Y., Oshio, S., Takeda, K., 2010. Prenatal exposure to titanium dioxide nanoparticles increases dopamine levels in the prefrontal cortex and neostriatum of mice. *J Toxicol Sci* 35, 749–756.

Takeda, K., Shinkai, Y., Suzuki, K.-I., Yanagita, S., Umezawa, M., Yokota, S., Tainaka, H., Oshio, S., Ihara, T., Sugamata, M., 2011. [Health effects of nanomaterials on next generation]. *Yakugaku Zasshi* 131, 229–236.

Skakkebaek N.E, Rajpert-De Meyts, Main K.M., 2001. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. - PubMed - NCBI

Valvi, D., Monfort, N., Ventura, R., Casas, M., Casas, L., Sunyer, J., Vrijheid, M., 2015. Variability and predictors of urinary phthalate metabolites in Spanish pregnant women. *Int J Hyg Environ Health* 218, 220–231.

Watkins, D.J., Ferguson, K.K., Anzalota Del Toro, L.V., Alshawabkeh, A.N., Cordero, J.F., Meeker, J.D., 2015. Associations between urinary phenol and paraben concentrations and markers of oxidative stress and inflammation among pregnant women in Puerto Rico. *Int J Hyg Environ Health* 218, 212–219.

WHO, 2012. WHO | State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. WHO. URL <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, 2008. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect* 116:1092–7.

Yamashita, K., Yoshioka, Y., 2012. [Safety assessment of nanomaterials in reproductive developmental field]. *Yakugaku Zasshi* 132, 331–335.

Yamashita, K., Yoshioka, Y., Higashisaka, K., Mimura, K., Morishita, Y., Nozaki, M., Yoshida, T., Ogura, T., Nabeshi, H., Nagano, K., Abe, Y., Kamada, H., Monobe, Y., Imazawa, T., Aoshima, H., Shishido, K., Kawai, Y., Mayumi, T., Tsunoda, S.-I., Itoh, N., Yoshikawa, T., Yanagihara, I., Saito, S., Tsutsumi, Y., 2011. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nat Nanotechnol* 6, 321–328.

Zhang, X., Jing, Y., Ma, L., Zhou, J., Fang, X., Zhang, X., Yu, Y., 2015. Occurrence and transport of synthetic musks in paired maternal blood, umbilical cord blood, and breast milk. *Int J Hyg Environ Health* 218, 99–106.

Sites internet

<http://ansm.sante.fr/Cosmetovigilance/>

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_00d.pdf

<http://www.ehesp.fr/>

<http://www.enrieco.org/>

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/>

<http://www.ifsenformation.fr>

http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/sante_environnement/role-inpes.asp

<http://www.inrs.fr/risques/classification-etiquetage-produits-chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>

<http://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/reglementation.html>

<http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/les-perturbateurs-endocriniens>

<http://www.legifrance.gouv.fr>

<http://www.projetnesting.fr/Guide-Cosmetiques-Femme-Enceinte.html>

<http://www.quechoisir.org/sante-bien-etre/hygiene-beaute/dossier-ingredients-indesirables-perturbateurs-endocriniens>

<http://toxnet.nlm.nih.gov/>

<http://www.unep.org/newscentre/>

<http://www.wecf.eu/francais/projets/Formation-sante-environnementale.php>

http://www.who.int/ceh/publications/endocrine_disrupters_child/en/

SOMMAIRE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Grille de lecture simple d'un article scientifique

ANNEXE 2 : Niveaux de preuves scientifiques (ANAES, 2000)

ANNEXE 3 : Tableaux de synthèse des articles sélectionnés pour l'étude bibliographique

ANNEXE 4 : Carte-repère des molécules préoccupantes composants les produits cosmétiques UFC-Que Choisir

ANNEXE 5 : Agents chimiques CMR, réglementation

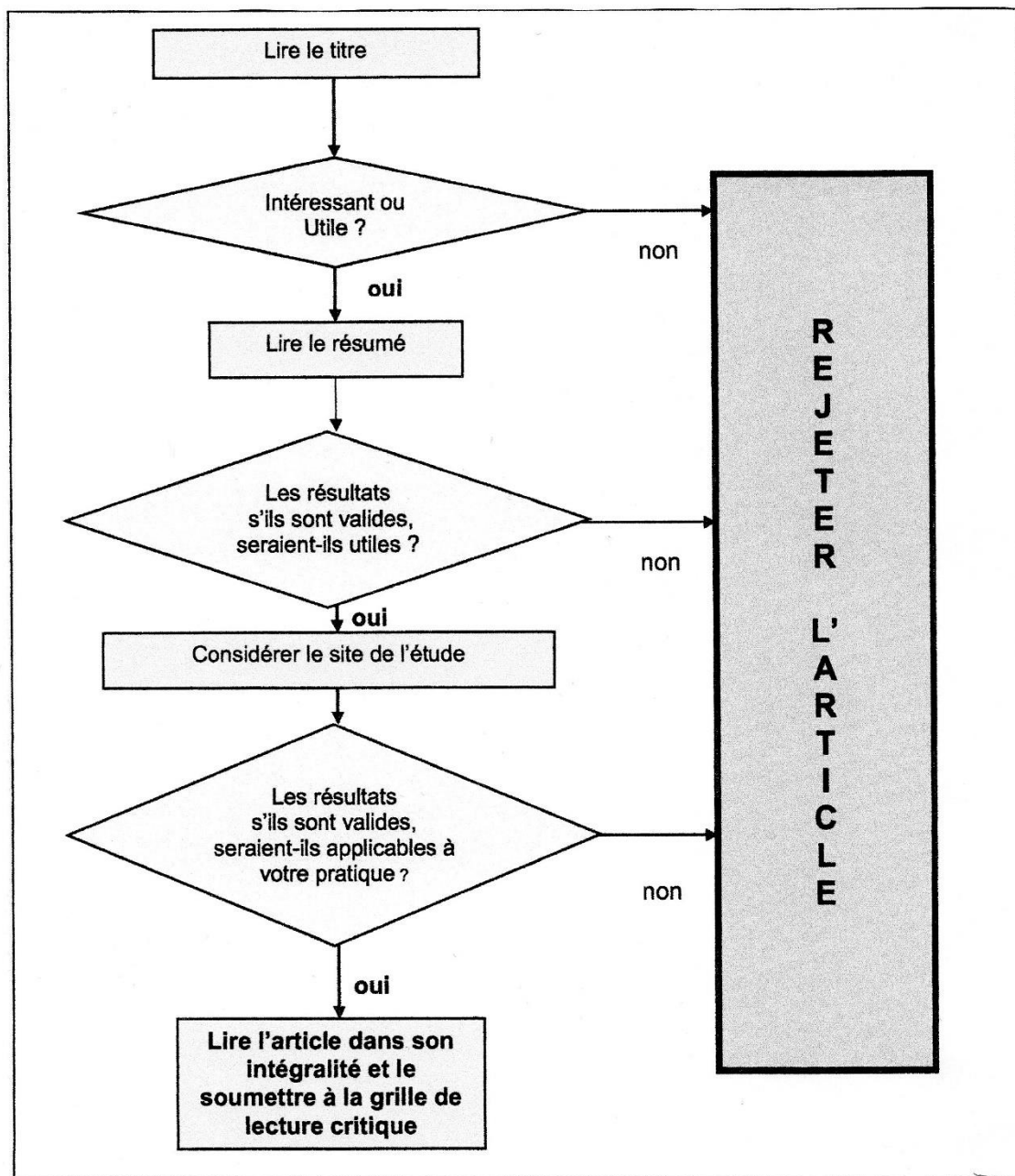
ANNEXE 6 : Logo « produits cosmétiques à risque chez la femme enceinte »

ANNEXE 7 : Guide cosmétiques femmes enceintes (WECF 2011)

ANNEXE 8 : Tableau récapitulatif des produits cosmétiques contenant les substances toxiques à éviter pendant la grossesse

ANNEXE 1

Grille de lecture simple d'un article scientifique



ANNEXE 2

Niveaux de preuves scientifiques (ANAES, 2000)

| NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTERATURE | GRADE DES RECOMMANDATIONS |
|--|---|
| Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées | A Preuve scientifique établie |
| Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte | B Présomption scientifique |
| Niveau 3 - Études cas-témoin | C |
| Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) | Faible niveau de preuve scientifique |

ANNEXE 3

Tableaux de synthèse des articles sélectionnés pour l'étude bibliographique

| Titre, Auteurs, Revue, Année | Objectifs de l'étude | Type d'étude Méthodologie | Résultats significatifs | Biais et facteurs de confusion | NP IF |
|--|--|---|---|--------------------------------|--------------------------|
| <p>Effect of zinc oxide nanoparticles on dams and embryo-fetal development in rats.</p> <p>Jeong-Sup Hong et al.</p> <p><i>International Journal of Nanomedicine</i>, 2014.</p> | <p>Evaluer, les potentiels effets adverses de l'exposition maternelle aux nanoparticules de dioxyde de zinc (ZnO) chargées négativement (20 nm), sur le développement embryo-fœtal et la santé maternelle.</p> | <p>. Etude expérimentale, exposé/ non exposé dans une population de rats.</p> <p>. 92 rats en gestation exposés quotidiennement de 5 à 19 jours de gestation par voie orale (gavage) répartis en quatre groupes. Trois groupes exposés à différentes doses d'une suspension de nanoparticules de ZnO : 21 rats à 100 mg/kg/jour, 24 rats à 200 mg/kg/jour et 25 à 400 mg/kg/jour. 22 rats dans le groupe « contrôle ». Etude menée chez 3 à 4 progénitures de chaque groupe (randomisation).</p> <p>. <u>Critères de jugement chez les mères</u> : mortalité, morbidité, apparence générale, comportement, poids corporel, poids relatif et absolu du foie, du cœur, du cerveau, des reins, des ovaires, des poumons, de la corne utérine, des surrénales, de la tige pituitaire, nombre de corps lutéal et de sites d'implantation.</p> <p>. <u>Critères de jugement chez le fœtus</u> : Présence de malformations, concentration des tissus en zinc (passage transplacentaire).</p> | <p>Pour la mère</p> <p>. Dans le groupe exposé à 400 mg/kg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative du poids de la mère. - Diminution du poids relatif et absolu du foie de manière dose-dépendante. - Augmentation du poids relatif de la glande surrénale gauche ($p < 0,01$) <p>. Dans le groupe exposé à 200 mg/kg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative du poids relatif du foie ($p < 0,01$) - Augmentation significative dose-dépendante du poids relatif et absolu de la glande surrénale droite ($p < 0,05$) | <p>–</p> | <p>NP = 3 IF = 1</p> |

| Titre, Auteurs, Revue, Année | Objectifs de l'étude | Type d'étude Méthodologie | Résultats significatifs | Biais et facteurs de confusion | NP IF |
|--|--|---|--|--------------------------------|---------------------------|
| <p>Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-titan). A study in mice.</p> <p>Hougaard KS et al.</p> <p><i>Particles and fibre toxicology</i>, 2010.</p> | <p>. Examiner les effets de l'exposition maternelle par inhalation aux nanoparticules de dioxyde de titane (TiO₂) de type anatase/rutile recouvert de complexes de silicium, d'aluminium, de sodium et de complexes polyalcools (UV-titan) sur le développement neurologique et comportemental du fœtus. Examiner la réponse inflammatoire chez la mère.</p> <p>. Déterminer les propriétés physico-chimiques des nanoparticules.</p> | <p>. Etude expérimentale exposé/ non-exposé, dans une population de souris. Souris mères exposées par inhalation aux nanoparticules de TiO₂ mesurant 97 nm de 8 à 18 jours de gestation.</p> <p>. Groupe contrôle : 22 rats en gestation.</p> <p>. Groupe exposé : 23 rats en gestation. Etude menée chez 3 progénitures de chaque groupe (randomisation).</p> <p>. <u>Facteurs étudiés</u> :</p> <p>- Mesure de la concentration de TiO₂ dans les tissus des progénitures, les poumons, le foie, le cœur, le cerveau et l'estomac contenant du lait.</p> <p>- Analyse de la distribution systémique du TiO₂ dans les poumons et le foie maternel (dissection).</p> <p>- Au moment du sevrage (22 jours de vie) un mâle et une femelle par portée ont été randomisés pour les tests sur le développement neurologique.</p> <p>- L'apprentissage et la mémoire ont été testés à 11 et 15 semaines de vie chez les mâles et à 12 et 16 semaines de vie chez les femelles.</p> <p><u>Critères de jugement</u> : inflammation des poumons maternels, déroulement de la gestation et fonctionnement neurologique des nouveau-nés.</p> | <p>. Dépôt de titane dans le tissu pulmonaire des souris gestantes et inflammation des poumons durant les 27 jours suivant l'exposition.</p> <p>. Inflammation des poumons maternels suivie du passage placentaire de cytokines pro-inflammatoires entraînant l'activation du système immunitaire maternel responsable d'anomalies de structure et de fonction chez les progénitures à l'âge adulte.</p> <p>. Chez les mâles frange augmentation du recrutement des neutrophiles deux semaines après l'exposition in utero aux nanoparticules de TiO₂ avec un léger dépôt sur les organes.</p> <p>. Importance des neutrophiles dans le tissu pulmonaire des femelles exposées in utero ($p < 0.001$), 19 fois plus de neutrophiles 5 jours plus tard ($p < 0.001$).</p> <p>. Modification significative du comportement des rats après l'exposition prénatale, rats mâles plus affectés ($p < 0.001$).</p> | <p>-</p> | <p>NP = 3 IF = 34</p> |

| Titre, Auteurs, Revue, Année | Objectifs de l'étude | Type d'étude Méthodologie | Résultats significatifs | Biais et facteurs de confusion | NP IF |
|---|---|--|---|--|------------------------|
| <p>Effects of maternal and lactational exposure to 2-hydroxy-4-methoxybenzone (on development and reproductive organs in male and female rat offspring.</p> <p>Nakamura N. et al.</p> <p><i>Birth Defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology</i>, 2015.</p> | <p>. Déterminer les effets de l'exposition in utero au 2-hydroxy-4-methoxybenzone (HMB) et durant la lactation sur le développement des organes reproducteurs des progénitures.</p> <p>. Obtenir des données préliminaires sur la médiation maternelle des effets de l'exposition au HMB sur le développement des organes reproducteurs des progénitures à 23 jours de vie.</p> | <p>. Etude expérimentale, dans une population de rats exposés in utero (à partir de 6 jours de gestation) jusqu'à 23 jours de vie (lactation).</p> <p>. 7 à 8 femelles gestantes par dose d'exposition.</p> <p>. Rats en gestation exposés par voie orale (feuilles de choux) à 0 (contrôle), 1000, 3000, 10 000, 25 000, 50 000 ppm de HMB.</p> <p>Etude menée chez 1 à 2 progénitures de chaque groupe.</p> <p>. <u>Critères de jugement</u> : A 23 jours de vie histologie des ovaires et des testicules, compte des cellules de Sertoli. Détection de l'apoptose cellulaire dans les sections testiculaires. Mesure du taux d'hormones dans le plasma (testostérone, TSH). Mesure de la distance ano-génitale (DAG), mesure du poids corporel et des organes (testicules, épидидyme, ovaires, utérus, foie, reins).</p> <p>-Chez les mères : Nombre d'implantations, de fœtus vivants et décédés, mesure de l'HMB et de ses métabolites.</p> | <p>. Dans le groupe exposé à 25 000 ppm, diminution significative du poids corporel et des organes à 15 jours de vie ($p < 0,05$).</p> <p>. Diminution de la DAG à 23 jours de vie et altération des spermatozoïdes chez les mâles exposés in utero à la plus haute dose.</p> <p>. Altération du développement folliculaire chez les femelles exposées in utero à 50 000 ppm.</p> | <p>Le nombre de progénitures à l'étude par dose d'exposition était faible, (conformément au guide d'étude de l'exposition à l'oxybenzone).</p> | <p>NP =3 IF =0</p> |

| Titre, Auteurs, Revue, Année | Objectifs de l'étude | Type d'étude Méthodologie | Résultats significatifs | Biais et facteurs de confusion | NP IF |
|--|--|---|--|--------------------------------|--------------------------|
| <p>Effect of fetal exposure to titanium dioxide nanoparticle on brain development- brain region information.</p> <p>Masakazu Umezama et al.</p> <p><i>The Journal of toxicology sciences</i>, 2012.</p> | <p>. Etudier à partir de bases de données biomédicales les régions cérébrales spécifiques de souris exposées in utero aux nanoparticules de dioxyde de titane (TiO₂).</p> | <p>. Etude expérimentale exposé/ non exposé dans une population de souris.</p> <p>. Administration sous-cutanée de TiO₂ sous la forme anatase (0.4 mg) entre 25 et 70 nm à des souris entre 6 et 15 jours de gestation.</p> <p>29 souris gestantes.</p> <p>Groupe 1 : (15 souris mères) : Fœtus exposés in-utero au TiO₂, injection sous-cutanée de 100 µg/heure à 6, 9, 12, 15 jours de gestation.</p> <p>Groupe 2 : groupe « contrôle » (14 souris mères).</p> <p>. <u>Critère d'inclusion</u> : fœtus mâle (tissus cérébraux collectés à 16 jours de vie embryonnaire puis à 2, 7, 14 et 21 jours de vie). 4 progénitures par groupe.</p> <p>. <u>Critère de non inclusion</u> : les progénitures femelles en raison de l'influence des hormones (œstrogènes, progestérone).</p> | <p>. Apoptose des cellules mitrales dans le bulbe olfactif et accumulation des nanoparticules de TiO₂ dans le bulbe olfactif et le cortex cérébral.</p> <p>. Augmentation du taux de neurotransmetteurs, à la dopamine, et de leurs métabolites dans le striatum et le cortex cérébral.</p> | <p>–</p> | <p>NP = 3 IF = 8</p> |

| Titre, Auteurs, Revue, Année | Objectifs de l'étude | Type d'étude Méthodologie | Résultats significatifs | Biais et facteurs de confusion | NP IF |
|--|--|---|---|--------------------------------|--------------------------|
| <p>Region specific growth effects in the developing rat prostate following fetal exposure to estrogenic ultraviolet filters.</p> <p>Hofkamp L et al.</p> <p><i>Environmental health perspectives</i>, 2008.</p> | <p>Examiner les effets de l'exposition prénatale régulière, à de faibles doses de deux filtres-UV : le 4-methylbenzylidene camphre (4-MBC) et le 3-benzylidene camphre (3-BC), sur le développement de la prostate du fœtus rat.</p> | <p>. Etude expérimentale exposé/ non-exposé dans une population de rats).</p> <p>. Administration orale quotidienne (choux) de 4-MBC et de 3-BC, à la LOAEL (0,7 et 0,07 mg/kg/jour respectivement) et à la NOAEL (7 et 0,24 mg/kg/jour respectivement). 4 progénitures par groupe d'exposition et dans le groupe « contrôle ».</p> <p>. <u>Groupe exposé</u> Mâles et femelles (génération parent) sélectionnés et exposés soit au 4-MBC soit au 3-BC au moins 10 semaines avant l'accouplement. Poursuite du traitement pendant la gestation (jusque 23 jours de gestation) et la lactation, pour les deux groupes.</p> <p>. <u>Groupe contrôle</u> - Génération parent nourri au chou sans addition, pendant la même période.</p> <p>. Photographie des différentes sections de la prostate dès J1 post-natal. Reconstitution du SUG en 3 dimensions, de la prostate et des annexes (étude des caractéristiques) et calcul du volume total de chaque région. Analyse morphométrique et volumétrique.</p> | <p>. Augmentation significative du volume de la prostate et des annexes testiculaires ($p<0.05$).</p> <p>. Augmentation du nombre de canaux (62%) dans la région caudale de la partie dorsale de la prostate ($p<0.05$).</p> <p>. Augmentation du volume des canaux (106 %) dans la région ventrale de la prostate ($p<0,01$) à la dose de 7.0 mg/kg/jour.</p> <p>. Partie caudale de la prostate (dorsolatérale) sensible au 4-MBC avec augmentation du volume de 62% ($p<0,05$) à la dose de 7.0 mg/kg/jour.</p> <p>. Augmentation du volume du SUG de 69% ($p<0,005$), des vésicules séminales de 66% ($p<0,001$) et développement de la prostate de 69% ($p<0,01$) à la dose de 7.0 mg/kg/jour.</p> | <p>–</p> | <p>NP = 3 IF = 6</p> |

LOAEL : dose minimale avec effet nocif observé ; NOAEL : dose maximale sans effet néfaste observable ; SUG : sinus urogénital.

| Titre, Auteurs, Revue, Année | Objectifs de l'étude | Type d'étude Méthodologie | Résultats significatifs | Biais et facteurs de confusion | NP F |
|---|---|--|--|--------------------------------|--------------------------|
| <p>Prenatal exposure to zinc oxide particles alters monoaminergic neurotransmitter levels in the brain of mouse offspring.</p> <p>Yuka Okada et al.</p> <p><i>The journal of toxicological Sciences, 2013.</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> . Etudier les effets de l'exposition prénatale aux nanoparticules d'oxyde de zinc (ZnO) sur le système monoaminergique du cerveau des progénitures de souris. . Examiner le taux de monoamines (Dopamine, sérotonine, noradrénaline) et de leurs métabolites dans 9 régions du cerveau des progénitures. | <ul style="list-style-type: none"> . Etude expérimentale exposés/ non-exposés. . <u>Critère d'exclusion</u> : Progénitures femelles (influence des hormones). . <u>Critère d'inclusion</u> : Progénitures mâles, 8 par groupe. Population mère : Souris à 5, 8, 11, 14, 17 jours de gestation. . <u>Groupe exposé</u> : Administration sous-cutanée de 100 µg/souris/jour de nanoparticules de ZnO aux souris mères. . <u>Groupe contrôle</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Injection d'une solution saline aux souris mères. - Analyse du cerveau des progénitures par la chromatographie en phase liquide à 6 semaines de vie, 9 régions disséquées : cortex préfrontal, noyaux accumbens, l'hippocampe, les amygdales, hypothalamus, midbrain, brainstem, cerebellum. | <p>Dans le groupe exposé :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Augmentation significative du DOPAC (49,1%) et du HVA (28,4%) dans le cortex préfrontal ($p < 0,05$). . Augmentation du niveau de 5-HT dans l'hypothalamus et de 5HIAA dans le cortex préfrontal et l'hippocampe. Augmentation du turnover métabolique de la 5-HT dans toutes les régions sauf le cérébellum ($p < 0,05$). . Augmentation significative du turnover de la DA et de la 5-HT dans le cortex préfrontal, la néostriatum, les noyaux accumbens, et les amygdales. . Diminution du niveau de la DA dans le cérébellum. . Altération significative du 3-MT dans toutes les régions du cerveau. . Augmentation significative des niveaux de DA et HVA dans l'hippocampe ($p < 0,05$). | <p>Faible effectif</p> | <p>NP = 3 IF = 2</p> |

DA : Dopamine ; DOPAC : 3.4- dihydroxyphenylacetic ; HVA : homovanillic acid; 5-HT : sérotonine ; 5HIAA : 5-hydroxyindole-3-acetic acid; NA : noradrénaline; 3-MT : acide 3-methoxytyramine

| Titre, Auteurs, Revue, Année | Objectifs de l'étude | Type d'étude Méthodologie | Résultats significatifs | Biais et facteurs de confusion | NP IF |
|---|--|--|--|--------------------------------|----------------------------|
| <p>The plasticizer diethylhexylphthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat.</p> <p>Louise G. Parks et al.</p> <p><i>Toxicological sciences</i>, 2000.</p> | <p>. Préciser les effets de l'exposition au DEHP au cours de la période tardive de la gestation et de la vie néonatale sur la production testiculaire et le développement de l'appareil reproducteur.</p> <p>. Evaluer les hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le DEHP et la majorité de ses métabolites mono-ethylhexyl phtalate (MEHP) se fixent sur les récepteurs humains à l'androgène (hAR) - La production testiculaire de T et son taux sont altérés chez les fœtus dont la mère a été exposée au DEHP en période. | <p>. Deux études expérimentales (« bloc 1 » et « bloc 2 ») exposé/non exposé ont été menées</p> <p>Groupe exposé ; administration orale de DEHP à 750 mg/kg/ jour.</p> <ul style="list-style-type: none"> . « Bloc 1 » : 11 contrôles et 11 rats en gestation exposés à 17 JG (n = 4), 18 JG (n = 4) et 2 jours PN (n = 3). . « Bloc 2 » : 6 contrôles et 6 rats en gestation exposés à 20 JG (n = 4) et 2 jours PN (n = 2). <p>. <u>Facteurs étudiés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mesure de la DAG des progénitures mâles et femelles et du poids à 2 jours PN. - Extraction de la T contenue dans l'organisme (sans les testicules). - Etude ex vivo de la production testiculaire de T. - Etude in vitro de la fixation aux récepteurs à l'androgène. -Histologie des testicules. | <p>. Production testiculaire de T significativement plus faible dans le groupe des fœtus exposés de 17 JG à 2 jours de vie ($p < 0,05$).</p> <p>. Les taux et concentrations de T (n= 4) mesurés dans les tissus fœtaux (en dehors des testicules) étaient significativement réduits dans le groupe traité à 17 et 18 JG. Différence plus importante à 17JG (71 % moins concentré que dans le groupe contrôle) et 60-85% pour le taux chez fœtus et nouveau-né.</p> <p>. Réduction significative du poids des testicules à 17 et 18 JG (18%) (n = 4) et 2 jours PN (49%) (n = 5).</p> <p>. A 2 jours de vie réduction significative de la DAG chez mâles du groupe du traité ($p < 0,05$) (n = 5).</p> | <p>–</p> | <p>NP = 3 IF = 100</p> |

T : testostérone ; JG : jour de gestation ; PN : post-natal

| Titre, Auteurs, Revue, Année | Objectifs de l'étude | Type d'étude Méthodologie | Résultats significatifs | Biais et facteurs de confusion | NP IF |
|---|---|--|--|--------------------------------|--------------------------|
| <p>Exposure to zinc oxide nanoparticles affects reproductive development and biodistribution in offspring rats.</p> <p>Eunhye Jo et al.</p> <p><i>The journal of toxicological sciences</i>, 2013.</p> | <p>. Comprendre les effets de l'exposition maternelle aux nanoparticules d'oxyde de zinc (ZnO) sur le développement de l'appareil reproducteur de la descendance et déterminer leurs conséquences afin de prévenir les risques potentiels.</p> <p>. Etudier la distribution des nanoparticules dans les tissus fœtaux et leur toxicité sur le développement de l'appareil reproducteur.</p> | <p>. Etude expérimentale et comparative dans une population de rats.</p> <p>. Groupe « contrôle » et groupe traité dans chacun, répartition par randomisation : 12 mâles et 12 femelles rats (génération parent), sans pathologie, exposés par voie orale à des nanoparticules de TiO₂ soit à 0 mg/ kg/ jour (contrôle) ou à 500mg/ kg/ jour de tailles inférieures à 100 nm. Mâles exposés pendant 6 semaines (dont 2 semaines avant l'accouplement) et les femelles 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à 4 jours de lactation.</p> <p>. <u>Facteurs étudiés</u> : Biodistribution du zinc chez les mères (foie, reins, utérus, tissu mammaire, cerveau). Poids des progénitures, nombre de survivants, nombre de nouveaux-nés vivants) et leurs progénitures (foie, reins, estomac des rats sevrés, testicules, épидидyme, ovaires et utérus). A l'âge adulte observation de la présence d'anomalies macroscopiques, mesure du poids des testicules, de l'épididyme, des ovaires et de l'utérus.</p> | <p>Dans le groupe exposé à 500 mg/kg/jour :</p> <p>. Augmentation significative du poids de l'utérus des progénitures femelles ($p < 0.01$).</p> <p>. Dans le groupe traité le nombre de nouveau-nés vivants jusqu'au sevrage était considérablement réduit au cours de la lactation et le gain de poids était moins important.</p> <p>. Augmentation considérable de la concentration en zinc dans le tissu mammaire, le foie, les reins et l'utérus des mères ($p < 0.05$).</p> <p>. Augmentation significative de la biodistribution du zinc dans le foie et les reins des progénitures ($p < 0.05$).</p> <p>. Présence de lésions dans l'utérus des mères (granulations multifocales, nécrose, thrombose, inflammation).</p> | <p>–</p> | <p>NP = 3 IF = 9</p> |

| Titre, Auteurs, Revue, Année | Objectifs de l'étude | Type d'étude Méthodologie | Résultats significatifs | Biais et facteurs de confusion | NP IF |
|--|---|--|---|--------------------------------|--------------------------|
| <p>Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben)</p> <p>Kyung-Sun Kang et al.</p> <p><i>The journal of toxicological sciences</i>, 2002.</p> | <p>. Etudier au cours de la gestation et de la lactation, les effets de l'exposition maternelle au butylparabène (BP), sur le développement des organes reproducteurs des progénitures de première génération (F1).</p> | <p>. Etude expérimentale, exposé/ non-exposé, dans une population de rats. 6 à 8 rats en gestation par groupe. 3 à 5 progénitures par groupe.</p> <p>. <u>Groupe exposé</u> : Injection sous-cutanée de 100 mg/kg/jour (1) ou de 200 mg/kg/jour (2) de BP contenu dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) entre 6 semaines de gestation et 20 jours post-natal.</p> <p>. <u>Groupe contrôle</u> : Injection de DMSO seule, pendant la même période.</p> <p>. <u>Facteurs étudiés</u> : Signes de toxicité, DAG, quantité de sperme dans la partie caudale de l'épididyme, mobilité des spermatozoïdes, spermatogenèse dans les tubes séminifères, ouverture vaginale, expression de l'ARN des récepteurs alpha et bêta à l'oestrogène, examen histomorphologique des organes reproducteurs mâles F1 à 21, 49, 70, 90 jours (J) du post-partum (PP).</p> | <p>. Diminution significative du nombre de rats F1 nés vivants dans le groupe exposé aux deux doses ($p < 0,05$).</p> <p>. Dans le groupe exposé à (2) diminution significative du nombre de nouveau-nés survivants au moment du sevrage ($p < 0,05$).</p> <p>. A J 49 du PP, diminution significative du poids des mâles F1 exposés in-utero à (1).</p> <p>. Diminution significative de la proportion de nouveau-nés survivants après l'exposition aux deux doses de BP.</p> <p>. Ouverture vaginale précoce dans le groupe exposé à (1) ($p < 0,05$).</p> <p>. Diminution significative du poids de la prostate et des vésicules séminales, dans le groupe (1) à J 49 et 90 du PP respectivement.</p> <p>. Diminution significative du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité dans l'épididyme aux deux doses.</p> | <p>–</p> | <p>NP = 3 IF = 9</p> |

| Titre, Auteurs, Revue, Année | Objectifs de l'étude | Type d'étude Méthodologie | Résultats significatifs | Biais et facteurs de confusion | NP IF |
|--|--|--|--|--------------------------------|------------------------|
| <p>Induction of size-dependent breakdown of blood-milk barrier in lactating mice by TiO₂ nanoparticles.</p> <p>Zhang C et al.</p> <p>PLoS One, 2015.</p> | <p>. Evaluer chez les mères et leurs progénitures, les potentiels effets toxiques de l'exposition aux nanoparticules de dioxyde de titanium (TNP) cours de la lactation.</p> | <p>. Etude expérimentale exposé/ non exposé, dans une population de rats. Les mères étaient divisées en 11 groupes avec 7 souris mères par groupe (mères ciblées à 10 heures après la délivrance et 21 jours après). Les mères exposées à 10 ou 21 heures ont reçu par voie sous-cutanée des TNP de 8 nm et TNP de 50 nm (2,6,8 mg/kg). Les mères exposées 10 heures après la délivrance ont reçu par voie sous-cutanée à un contrôle CdCl₂ (2 mg/kg/jour).</p> <p>. <u>Facteurs étudiés</u> : la qualité de lait maternel 10 heures après la délivrance, la concentration en zinc dans les organes et dans le sang 10 à 21 heures après la naissance, mesure du stress oxydatif dans le foie et le tissu mammaire, concentration en titanium dans les tissus, analyse des protéines présentes dans la glande mammaire, histopathologie des tissus du cœur, du foie, des poumons, des reins, de la glande mammaire. Etude du tractus gastro-intestinal.</p> | <p>. Les deux tailles de nanoparticules ont été retrouvées dans la glande mammaire.</p> <p>. Accumulation évidente de titanium dans la glande mammaire pour les TNP mesurant 8 nm à la dose de 8 mg/kg.</p> <p>. Le stress oxydatif présent dans la glande mammaire était 15 à 130 fois plus important que dans le foie.</p> | <p>–</p> | <p>NP= 3 IF= 2</p> |

ANNEXE 4

Carte-repère des molécules préoccupantes composant les produits cosmétiques UFC-Que choisir

LES 26 ALLERGÈNES
présents dans les parfums et conservateurs

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Alpha-Isomethyl Ionone • Amyl Cinnamal • Amylcinnamyl Alcohol • Anise Alcohol • Benzyl Alcohol • Benzyl Benzoate • Benzyl Cinnamate • Benzyl Salicylate • Butylphenyl Methylpropional • Cinnamal • Cinnamyl Alcohol • Citral • Citronellol | <ul style="list-style-type: none"> • Coumarin • Eugenol • Evernia Furfuracea Extract • Evernia Prunastri Extract • Farnesol • Geraniol • Hexyl Cinnamal • Hydroxycitronellal • Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexene Carboxaldehyde • Isoeugenol • Limonene • Linalool • Methyl 2-Octynoate |
|--|--|



url.quechoisir.org/cosmetique



PRODUITS COSMÉTIQUES

Les substances indésirables



Liste des substances à éviter

SCRUTEZ AVANT D'ACHETER



Les substances à risque sont encore plus préoccupantes dans les produits non rincés.
Elles sont à éviter scrupuleusement pour les tout-petits (moins de 3 ans).
Les perturbateurs endocriniens sont à bannir chez les tout-petits, les adolescent(e)s et les femmes enceintes.

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ammonium Lauryl Sulfate <i>Irritant</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Cyclopentasiloxane, Cyclotetrasiloxane <i>Perturbateurs endocriniens</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Benzophenone-1, Benzophenone-3 <i>Perturbateurs endocriniens</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ethylhexyl Methoxycinnamate <i>Perturbateur endocrinien</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> • BHA <i>Perturbateur endocrinien</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Methylchloroisothiazolinone, Methylisothiazolinone <i>Allergènes</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Butylparaben, Potassium ou Sodium Butylparaben <i>Perturbateurs endocriniens</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Phenoxyethanol <i>Toxique pour le fœtus. Cette substance ne semble pas présenter de danger pour les adultes.</i> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • p-Phenylenediamine (et substances dont le nom contient « p-Phenylenediamine ») <i>Allergènes</i> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Propylparaben, Potassium ou Sodium Propylparaben <i>Perturbateurs endocriniens</i> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Sodium Lauryl Sulfate <i>Irritant. Le Sodium Laureth Sulfate est moins irritant.</i> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Triclosan <i>Perturbateur endocrinien</i> |

ANNEXE 5



Agents chimiques CMR, réglementation

Tableau 2 : Equivalence entre la classification et l'étiquetage des substances ou mélanges classés CMR de catégorie 2 (directives DSD/DPD) et 1B (règlement CLP)

| Directives DSD/DPD | Règlement CLP |
|--|--|
| Catégorie 2 : Effets CMR présumés pour l'homme | Catégorie 1B : Effets CMR présumés pour l'homme |
|  T - Toxique |  Danger |
| <p>Cancérogène R45 - Peut provoquer le cancer R49 - Peut provoquer le cancer par inhalation</p> <p>Mutagène R46 - Peut provoquer des altérations génétiques héréditaires</p> <p>Toxique pour la reproduction R60 - Peut altérer la fertilité R61 – Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant</p> | <p>Cancérogène H350 - Peut provoquer le cancer¹</p> <p>Mutagène H340 - Peut induire des anomalies génétiques¹</p> <p>Toxique pour la reproduction H360 – Peut nuire à la fertilité ou au fœtus^{1,2}</p> |

¹ Indication de la voie d'exposition si aucune autre voie ne conduit au même danger

² Indication de l'effet s'il est connu (sur le fœtus ou la fertilité)

| Directives DSD/DPD | Règlement CLP | |
|--|---|--|
| Catégorie 3 : Effets CMR suspectés pour l'homme | Catégorie 2 : Effets CMR suspectés pour l'homme | Catégorie supplémentaire : Effets sur ou via l'allaitement |
|  Xn - Nocif |  Attention | Pas de pictogramme |
| <p>Cancérogène R40 – Effet cancérogène suspecté. Preuves insuffisantes</p> <p>Mutagène R68 – Possibilité d'effets irréversibles</p> <p>Toxique pour la reproduction R62 – Risque possible d'altération de la fertilité R63 – Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant</p> | <p>Cancérogène H351 – Susceptible de provoquer le cancer¹</p> <p>Mutagène H341 – Susceptible d'induire des anomalies génétiques¹</p> <p>Toxique pour la reproduction H361 – Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus^{1,2}</p> | <p>Toxique pour la reproduction H362 – Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel</p> |

¹ Indication de la voie d'exposition si aucune autre voie ne conduit au même danger

² Indication de l'effet s'il est connu (sur le fœtus ou la fertilité)

ANNEXE 6

Logo à l'attention des femmes enceintes indiquant la présence de substances chimiques nocives



ANNEXE 7

Guide cosmétiques femmes enceintes (WECF, 2011)



ANNEXE 8

Tableau récapitulatif des produits cosmétiques contenant les substances toxiques à éviter pendant la grossesse

| Substances toxiques | Cosmétiques impliqués | Effets sur la santé | Conséquences sur la grossesse/ fœtus/ l'allaitement | Recommandations |
|--|--|---|--|--|
| Parabènes (propyl-butyl-) et ses esters : conservateurs, antimicrobiens | Gels douches, shampoings, lotions, crèmes, produits solaires, dentifrices, déodorants, maquillage, démaquillants, crèmes solaires, déodorants. | Perturbateurs endocriniens, allergisants, cancérigènes. | - Perturbateurs endocriniens. - Risque significatif chez l'animal : effets toxiques sur le développement. | - Privilégier les produits sans parfums et sans parabènes - Toujours rincer les après-shampoings - Préférer les produits gras ne contenant pas de conservateurs |
| Triclosan : antibactériens, antimicrobien, conservateurs. | Gels douches, shampoings, dentifrices, déodorants/ anti-transpirants | - Accumulation dans l'environnement, favorise la résistance bactérienne - Perturbation du système hormonal (perturbation de la thyroïde), irritant, allergène. | - Perturbateurs endocriniens : risque significatif - Diminution du périmètre crânien foetal. | - Éviter les produits contenant du triclosan - Privilégier les dentifrices éco-labellisés et le bicarbonate de soude - Éviter ou utiliser avec modération les produits bucco-dentaires agressifs |
| Phénoxyéthanol (éther de glycol) : conservateurs, antibactérien | Gels douches, shampoings, lotions, crèmes, produits solaires, dentifrices, déodorants, maquillage (fond de teint) | - Irritant à long terme (eczéma, urticaire) - Passage transcutané important, neurotoxique, reprotoxique, risque cancérigène. hépatotoxique, hématoxique | - Embryotoxique, foetotoxique, tératogène chez les progénitures de lapin. | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|--|
| <p>Dioxyde de titane, oxyde de zinc : nano-particules (pigments blanc), présence non indiquée sur les étiquettes</p> | <p>Produits solaires, lotions, crèmes, dentifrices.</p> | <p>Impacts sur la santé pas encore complètement évalués (risque cancérigène, stress oxydatif, inflammation pulmonaire, atteinte du cerveau)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Pénétration cutanée probable, possible toxicité sur les cellules - Persistant dans l'organisme. | <ul style="list-style-type: none"> - Eviter les sprays - Eviter l'application sur le visage et les peaux lésées |
| <p>Phtalates sous le terme de « Parfum » ou « fragrance » (DBP, DEHP, DEP) : ne sont pas toujours indiqués sur l'étiquette</p> | <p>Gels douches, lotions, crèmes, produits solaires, dentifrices, déodorants, maquillage, vernis (l'empêche de craquer)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Augmente le pouvoir de pénétration d'un actif - Potentiellement allergènes et de phtalates (perturbateurs endocriniens). | <ul style="list-style-type: none"> - Le DEHP et le DBP sont les plus dangereux. - Chez l'animal : effets PE et hépatotoxiques. - Les effets ne sont pas extrapolables à l'être humain, car les doses utilisées sont plus importantes chez l'animal. Mais possible anomalie de la différenciation de l'appareil génital mâle, cancer du testicule. - DEHP : perturbation de la spermatogenèse. - DEP : atteinte de l'ADN du sperme. | <ul style="list-style-type: none"> - Eviter les anti- transpirants - Privilégier des déodorants sans parfum et sans sels d'aluminium ou des alternatives plus naturelles (pierre d'Alun) |
| <p>Butylated hydroxyanisole (BHA) : antioxydant</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Crèmes hydratantes - Produits de traitement des cheveux | <ul style="list-style-type: none"> - Potentiel cancérigène - Toxique pour la reproduction | <p>Perturbateur endocrinien : risque significatif.</p> | <p style="text-align: center;">-</p> |
| <p>Benzophénone- 1, 2, 3 (oxybenzone), 4-méthylbenzylidène-camphor (4-MBC), Ethylhexyl methoxycinnamate (OMC) : filtres solaires</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Protectors de formule - Produits de solaires (filtres anti-UV), vernis à ongles, déodorants, savons, eau de Cologne, rouges et baumes à lèvres, shampoings | <ul style="list-style-type: none"> - Protectors de formule - Produits de solaires (filtres anti-UV), vernis à ongles, déodorants, savons, eau de Cologne, rouges et baumes à lèvres, shampoings | <p>Perturbateurs endocriniens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benzophénones : effets significatifs dans les produits non rincés, faible activité oestrogénique in-vitro, allergènes, cancérigène. - OMC : perturbation des oestrogènes et de la fonction thyroïdienne in vivo, troubles du comportement neurologique chez l'animal. - Accumulation dans le lait maternel. | <p>Eviter l'utilisation quotidienne de plusieurs cosmétiques sans rinçages et non indispensables (rouges à lèvres, vernis à ongle).</p> |

RESUME

Contexte : L'émergence des perturbateurs endocriniens est un enjeu majeur du 21^{ème} siècle. En effet, ces composants sont omniprésents dans notre environnement de vie, notamment dans les produits cosmétiques. L'exposition quotidienne de la femme enceinte à ces produits et les conséquences sur le développement foetal partagent la communauté scientifique. Quels sont les ingrédients cosmétiques dont l'utilisation est controversée et quels dangers présentent-ils sur la santé de la femme enceinte, le déroulement de la grossesse, le développement foetal et la lactation ?

Objectifs : Identifier les substances cosmétiques controversées et les éventuels effets sur le déroulement de la grossesse, le développement foetal et la lactation.

Méthode : Revue de la littérature et étude bibliographique des articles parus en anglais et en français, entre 2000 et 2016, à partir de la base de données Pub Med.

Résultats : Les substances cosmétiques controversées identifiées étaient les parabènes, les phtalates, les alkylphénols, le triclosan, les filtres UV, le phénoxyéthanol et le BHA. Les principaux effets significatifs mis en évidence chez le rat ont été une atteinte du développement des organes reproducteurs et du développement neurologique du fœtus.

Conclusion : Les principales inquiétudes se portent sur la capacité de ces substances cosmétiques à perturber le fonctionnement du système endocrinien, et leur multiplicité dans les différents produits commercialisés, exposant l'individu dès son développement in-utero à des conséquences pouvant être irrémédiables.

Mots-clés : Produits cosmétiques, perturbateurs endocriniens, grossesse, développement foetal, lactation.

ABSTRACT

Background : The emergence of endocrine disrupters is a major challenge of the 21st century. In fact, these components are ubiquitous in our living environment, particularly in cosmetics. Daily exposure of pregnant women to these products and the effects on fetal development shared by the scientific community. What are the cosmetic ingredients whose use is controversial and what dangers do they have on the health of the pregnant woman, the course of pregnancy, fetal development and lactation?

Objectives : To identify the disputed cosmetic substances and possible effects on the course of pregnancy, fetal development and lactation.

Method : Literature review of articles published in English and French between 2000 and 2016, from the PubMed database.

Results : The identified controversial cosmetic substances were parabens, phthalates, alkylphenols, triclosan, UV filters and phenoxyethanol and BHA. The main significant effects demonstrated in rats have been an infringement of the development of reproductive organs and neurological development of the fetus.

Conclusion: The main concerns relate to the ability of these cosmetic substances to disrupt the endocrine system, and multiplicity in the various products sold, exposing the individual from its development in utero to the consequences that may be irreversible.

Keywords : Cosmetics, endocrine disruptors, pregnancy, fetal development, lactation.