



HAL
open science

Perception des risques liés aux cosmétiques

Natacha Delbruel

► **To cite this version:**

Natacha Delbruel. Perception des risques liés aux cosmétiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03027473

HAL Id: dumas-03027473

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03027473>

Submitted on 27 Nov 2020

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.

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 26 juin 2020

Par **Natacha DELBRUEL**

PERCEPTION DES RISQUES LIES AUX COSMETIQUES
PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

Directrice de thèse : **Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT**

Membre du Jury :

Président :	Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :	Mr Éric BEYSSAC	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme Aurore COLLIN	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme Marie GIRAUDET	Pharmacien d'officine à Gerzat

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier ma directrice de thèse, Mme Sauvart-Rochat, pour l'opportunité qu'elle m'a offerte ainsi que pour son implication dans mon parcours durant ces trois dernières années.

J'aimerais remercier les membres du jury qui ont répondu présent pour m'accompagner dans cette ultime étape de mon cursus pharmaceutique, même en cette situation sanitaire difficile.

Je voudrais également remercier le personnel de la bibliothèque universitaire de santé de Clermont-Ferrand, pour leur disponibilité et leur aide précieuse.

J'aimerais également remercier Mélanie Rameau et Julie Feroux qui ont rendu ces années d'études bien plus belles, et qui sont devenues bien plus que des camarades de promotion.

Je tiens aussi à remercier mes proches pour leur soutien perpétuel durant toutes ces années d'étude et plus particulièrement à trois hommes qui ont grandement participé à mon travail.

Merci à mon frère, pour sa bonne humeur et son accueil qui m'ont permis de me ressourcer ; et surtout parce qu'il a toujours cru en moi et à ce projet (d'obtenir un métier me permettant d'avoir une piscine dans laquelle il pourrait venir passer ses vacances d'été : ne t'inquiète pas frangin, la piscine arrive).

Merci à mon (futur) mari, qui a été présent chaque jour depuis bientôt 6 ans, qui s'est donné corps et âme dans mes études (qui a révisé (presque) autant que moi, qui a relu chaque page de mes rapports, qui m'a sauvé en informatique à de nombreuses reprises), qui m'a soutenu et fait rire lorsque je faiblissais ; et surtout, merci de m'avoir supporté quotidiennement et dans les pires moments.

Et enfin, merci à mon papa, sans qui tout ça n'aurait pas été possible. Merci d'avoir tout mis en œuvre pour que j'aie au bout de ce projet, d'avoir travaillé bien plus que de raison, d'avoir toujours répondu présent et merci pour ta confiance en mes choix. J'espère que tu seras aussi fier de moi que je le suis d'être ta fille.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé

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

AMS : Association des maîtres de stage

BHA : Hydroxyanisole butylé

BHT : Hydroxytoluène butylé

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CIR : Cosmetic ingredients review

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CLP : Classification, labelling and packaging

CMR : Cancérogène, mutagène et reprotoxique

CoRAP : Community rolling action plan

CSSC : Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DGS : Direction générale de la santé

DU : Diplôme universitaire

ECHA : European chemicals agency

FDA : Food and drug administration

FD & C Act : Federal food, drug and cosmetic act

FE : Femmes enceintes

HPST : Hôpital, patient, santé et territoire

IGAS : Inspection générale des affaires sociales

INCI : International nomenclature of cosmetic ingredients

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

MCIT : Methylchloroisothiazolinone

MIT : Méthylisothiazolinone

MS : Marge de sécurité

NOAEL : No observed adverse effect level

OMS : Organisation mondiale de la santé

PE : perturbateur endocrinien

PERICOS : Perception des risques liés aux cosmétiques

PERICOS-PHARMA-QUALI : Etude qualitative de la perception des risques liés aux cosmétiques par le pharmacien d'officine

PERICOS-PHARMA-QUANTI : Etude quantitative de la perception des risques liés aux cosmétiques par le pharmacien d'officine

PH : Pharmaciens d'officine

PNSE : Plan national santé environnement

PSP : Professionnels de santé de la périnatalité

RAC : Committee for risk assessment

REACH : Registration, evaluation, autorisation and restriction of chemicals

RIVM : Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement

SED : Systemic exposure dosage

TBBA : p-tert-butylbenzoic acid

TGI-PEPRADE : Thérapie guidée par l'image - axe périnatalité, grossesse, environnement, pratiques médicales et développement

UE : Union européenne

UFR : Unité de formation et de recherche

URPS : Union régionale des professionnels de santé

UV : Ultra-violet

SOMMAIRE

PARTIE I– ETAT DES CONNAISSANCES : COSMETIQUES ET SUBSTANCES CHIMIQUES.....	18
1. Généralités sur les cosmétiques.....	19
1.1. Définitions.....	19
1.1.1. Définition des cosmétiques.....	19
1.1.2. Particularités des dermo-cosmétiques	20
1.2. Procédure de mise sur le marché des cosmétiques	21
1.2.1. Autorités compétentes	21
1.2.2. Procédure générale de mise sur le marché des cosmétiques	21
1.2.3. Personne responsable.....	22
1.2.4. Dossier d’information.....	23
1.3. Cosmétovigilance.....	26
1.3.1. Etudes pilotes.....	26
1.3.2. Cosmétovigilance en Europe	28
1.3.3. Cosmétovigilance en France.....	29
2. Généralités sur la composition des cosmétiques	30
2.1. Composants entrant dans la formulation d’un cosmétique	30
2.2. Contaminants provenant de l’emballage du cosmétique.....	31
3. Caractéristiques des principales substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques.....	32
3.1. Butylphényl méthylpropional	32
3.1.1. Caractéristiques	32
3.1.2. Cadre réglementaire.....	33
3.1.3. Effets chez l’animal et/ou <i>in vitro</i>	33
3.1.4. Effets chez l’Homme	34
3.1.5. Positionnement ECHA	34

3.2.	Alkylsulfates	35
3.2.1.	Caractéristiques	36
3.2.2.	Cadre réglementaire.....	36
3.2.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	36
3.2.4.	Effets chez l'Homme	37
3.2.5.	Positionnement ECHA	38
3.3.	Benzophénones	38
3.3.1.	Caractéristiques	38
3.3.2.	Cadre réglementaire.....	39
3.3.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	39
3.3.4.	Effets chez l'Homme	40
3.3.5.	Positionnement ECHA	40
3.4.	Ethylhexyl methoxycinnamate.....	40
3.4.1.	Caractéristiques	41
3.4.2.	Cadre réglementaire.....	41
3.4.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	41
3.4.4.	Effets chez l'Homme	42
3.4.5.	Positionnement ECHA	42
3.5.	Nanoparticules	43
3.5.1.	Caractéristiques	43
3.5.2.	Cadre réglementaire.....	44
3.5.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	44
3.5.4.	Effets chez l'Homme	45
3.5.5.	Positionnement ECHA	46
3.6.	Hydroxyanisole butylé	46
3.6.1.	Caractéristiques	46
3.6.2.	Cadre réglementaire.....	47

3.6.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	47
3.6.4.	Effets chez l'Homme	48
3.6.5.	Positionnement ECHA	48
3.7.	Hydroxytoluène butylé.....	48
3.7.1.	Caractéristiques	48
3.7.2.	Cadre réglementaire.....	49
3.7.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	49
3.7.4.	Effets chez l'Homme	50
3.7.5.	Positionnement ECHA	51
3.8.	Résorcinol	51
3.8.1.	Caractéristiques	51
3.8.2.	Cadre réglementaire.....	52
3.8.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	52
3.8.4.	Effets chez l'Homme	53
3.8.5.	Positionnement ECHA	53
3.9.	Phénoxyéthanol.....	53
3.9.1.	Caractéristiques	54
3.9.2.	Cadre réglementaire.....	54
3.9.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	54
3.9.4.	Effets chez l'Homme	55
3.9.5.	Positionnement ECHA	55
3.10.	Triclosan.....	56
3.10.1.	Caractéristiques.....	56
3.10.2.	Cadre réglementaire	56
3.10.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	56
3.10.4.	Effets chez l'Homme	57
3.10.5.	Positionnement ECHA.....	57

3.11.	Thiazoline.....	57
3.11.1.	Caractéristiques.....	57
3.11.2.	Cadre réglementaire.....	58
3.11.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	58
3.11.4.	Effets chez l'Homme.....	59
3.11.5.	Positionnement ECHA.....	59
3.12.	Parabènes.....	60
3.12.1.	Caractéristiques.....	60
3.12.2.	Cadre réglementaire.....	60
3.12.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	61
3.12.4.	Effets chez l'Homme.....	62
3.12.5.	Positionnement ECHA.....	62
3.13.	Silicones.....	63
3.13.1.	Caractéristiques.....	63
3.13.2.	Cadre réglementaire.....	64
3.13.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	64
3.13.4.	Effets chez l'Homme.....	65
3.13.5.	Positionnement ECHA.....	65
3.14.	Bisphénol A.....	65
3.14.1.	Caractéristiques.....	66
3.14.2.	Cadre réglementaire.....	66
3.14.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	66
3.14.4.	Effets chez l'Homme.....	68
3.14.5.	Positionnement ECHA.....	68
3.15.	Bisphénol S.....	68
3.15.1.	Caractéristiques.....	69
3.15.2.	Cadre réglementaire.....	69

3.15.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	69
3.15.4.	Effets chez l'Homme	70
3.15.5.	Positionnement ECHA.....	70
3.16.	Phtalates	70
3.16.1.	Caractéristiques.....	70
3.16.2.	Cadre réglementaire	71
3.16.3.	Effets chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>	71
3.16.4.	Effets chez l'Homme	72
3.16.5.	Positionnement ECHA.....	72
3.17.	Récapitulatif des effets identifiés sur modèle animal et/ou <i>in vitro</i> pour des substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques	73
3.18.	Récapitulatif des effets identifiés chez l'Homme pour les substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques.....	73
PARTIE II – TRAVAIL PERSONNEL : ETUDE PERICOS-PHARMA-QUANTI.....		75
1.	Contexte	76
2.	Objectifs et critères de jugement	76
3.	Matériel et méthode.....	77
3.1.	Type d'étude	77
3.2.	Population cible	77
3.3.	Critères d'inclusion et d'exclusion	77
3.4.	Recueil des données	77
3.4.1.	Auto-questionnaire	77
3.4.2.	Organisation et recueil des données	78
3.5.	Considérations éthiques	78
3.6.	Analyse des données	79
4.	Résultats	79
4.1.	Caractéristiques de l'échantillon étudié.....	79
4.1.1.	Taux de réponse.....	79

4.1.2.	Caractéristiques sociodémographiques.....	79
4.1.3.	Caractéristiques professionnelles	79
4.2.	Vision des cosmétiques par le pharmacien d'officine	81
4.2.1.	Contextes d'utilisation des cosmétiques.....	81
4.2.2.	Différenciation cosmétiques et dermocosmétiques	83
4.2.3.	Identification et impacts sur la santé humaine associés aux substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques	85
4.3.	Perception des risques pour la santé liée aux cosmétiques	87
4.3.1.	Risques perçus	87
4.3.2.	Risques spécifiques.....	89
4.3.3.	Effets indésirables liés aux cosmétiques	91
4.4.	Conseils du pharmacien d'officine sur les cosmétiques	92
4.4.1.	Contexte et thèmes des conseils officinaux	92
4.4.2.	Place du pharmacien dans la prévention des risques liés aux cosmétiques....	95
4.5.	Informations et formations du pharmacien d'officine sur les cosmétiques	97
4.5.1.	Sources d'information	97
4.5.2.	Demande de formations.....	98
5.	Discussion	99
5.1.	Intérêts et limites de l'étude.....	99
5.1.1.	Intérêts de l'étude	99
5.1.2.	Limites de l'étude	99
5.2.	Perception des risques liés à l'utilisation de produits cosmétiques par les pharmaciens d'officine.....	100
5.2.1.	Risques perçus liés aux cosmétiques	100
5.2.2.	Effets indésirables constatés	102
5.3.	Connaissances des pharmaciens d'officine sur les cosmétiques et les substances chimiques potentiellement présentes.....	102
5.3.1.	Connaissances sur les cosmétiques.....	102

5.3.2.	Connaissances sur les substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques	104
5.3.3.	Manque de connaissance des pharmaciens d'officine	105
5.4.	Comportements des pharmaciens d'officine en termes de conseils dispensés à la patientèle en matière de cosmétiques	106
5.4.1.	Conseils officinaux et choix de cosmétiques.....	106
5.4.2.	Positionnement du pharmacien d'officine vis-à-vis des cosmétiques	108
6.	Conclusion.....	109

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Formations complémentaires réalisées par les pharmaciens répondants.....	80
Figure 2 : Orientations spécifiques des officines selon les répondants	81
Figure 3 : Fonctions des cosmétiques mentionnées par les pharmaciens répondants	82
Figure 4 : Lieux d'application des cosmétiques selon les pharmaciens répondants.....	83
Figure 5 : Arguments en faveur des dermocosmétiques selon les pharmaciens répondants....	84
Figure 6 : Eléments caractérisant les cosmétiques et les dermocosmétiques selon les pharmaciens répondants	85
Figure 7 : Impacts sur la santé humaine associés aux substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques selon les pharmaciens répondants	87
Figure 8 : Risques liés aux cosmétiques selon les pharmaciens répondants	88
Figure 9 : Origines des risques sanitaires liés aux cosmétiques selon les pharmaciens répondants	89
Figure 10 : Catégories de personnes pouvant présenter un impact sur la santé lié à l'utilisation de cosmétiques selon les pharmaciens répondants.....	91
Figure 11 : Organismes à contacter pour déclarer un effet indésirable lié aux cosmétiques selon les pharmaciens répondants.....	92
Figure 12 : Thèmes abordés lors du conseil officinal sur les cosmétiques selon les pharmaciens répondants	93
Figure 13 : Critères de choix d'un cosmétique selon les pharmaciens répondants	94
Figure 14 : Professionnels compétents en matière de prévention en lien avec les cosmétiques selon les pharmaciens répondants	95
Figure 15 : Freins à l'implication des pharmaciens dans la prévention en lien avec les cosmétiques selon les pharmaciens répondants	96
Figure 16 : Sources d'informations sur les cosmétiques selon les pharmaciens répondants....	97
Figure 17 : Critères de confiance dans les laboratoires fabricants des cosmétiques selon les pharmaciens répondants	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Dénominations du butylphényl méthylpropional potentiellement présent dans les cosmétiques	32
Tableau 2 : Dénominations et fonctions des alkylsulfates potentiellement présents dans les cosmétiques	36
Tableau 3 : Dénominations des benzophénones potentiellement présentes dans les cosmétiques	38
Tableau 4 : Dénominations de l'éthylhexyl methoxycinnamate potentiellement présent dans les cosmétiques	41
Tableau 5 : Dénominations et autres fonctions du dioxyde de titane et de l'oxyde de zinc potentiellement présent dans les cosmétiques	43
Tableau 6 : Dénominations et autre fonction de l'hydroxyanisole butylé potentiellement présent dans les cosmétiques	46
Tableau 7 : Dénominations et autre fonction de l'hydroxytoluène butylé potentiellement présent dans les cosmétiques	49
Tableau 8: Dénominations et autres fonctions du résorcinol potentiellement présent dans les cosmétiques	51
Tableau 9 : Dénominations du phénoxyéthanol potentiellement présent dans les cosmétiques	54
Tableau 10 : Dénominations et autre fonction du triclosan potentiellement utilisé dans les cosmétiques	56
Tableau 11 : Dénominations des thiazolines potentiellement présentes dans les cosmétiques	58
Tableau 12 : Dénominations et autres fonctions des parabènes potentiellement utilisés dans les cosmétiques	60
Tableau 13 : Dénominations et autres fonctions des silicones potentiellement utilisés dans les cosmétiques	63
Tableau 14 : Dénominations et autres fonctions du Bisphénol A potentiellement utilisés dans les cosmétiques.....	66
Tableau 15 : Dénominations du bisphénol S potentiellement utilisés dans l'emballage des cosmétiques	69
Tableau 16 : Dénominations et autres fonctions des phtalates potentiellement utilisés et/ou retrouvés dans les cosmétiques	71

Tableau 17 : Effets majeurs chez l'animal et/ou in vitro des principales substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques.....	73
Tableau 18 : Effets majeurs chez l'Homme des principales substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques.....	74

INTRODUCTION

La santé environnementale a été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1994 (1), comme « *comprenant les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures* ». En France, cette notion étroitement associée aux Plans Nationaux Santé Environnement (PNSE). Les PNSE ont pour but d'élaborer des objectifs et des actions afin de répondre aux problématiques de santé environnementale. Dans cette optique, il est nécessaire de développer la formation des professionnels de santé et de créer une culture en santé environnementale dans la population. Cette orientation est particulièrement abordée dans le PNSE 4, dont la mise en œuvre est prévue pour 2020 (2). De plus, la notion d'exposome est développée dans le PNSE4. L'exposome représente l'ensemble des facteurs environnementaux (dont l'exposition aux substances chimiques) auxquels l'Homme est exposé, de sa conception à sa fin de vie.

Les substances chimiques sont de plus en plus médiatisées et leurs effets sont régulièrement soumis à controverses. Les connaissances réelles à leurs sujets sont en train de se développer, mais à ce jour, sont encore souvent incertaines et imprécises. Les substances chimiques sont omniprésentes dans notre quotidien (produits alimentaires, vestimentaires, cosmétiques, produits d'entretien, etc.). Les cosmétiques représentent la deuxième source d'exposition aux substances chimiques, derrière l'alimentation. De plus, du fait de leur diversité de fonction, les cosmétiques touchent l'ensemble de la population. En France, Roudot *et al* (2019) (3) ont estimé à seize le nombre de cosmétiques employés quotidiennement par les femmes, à huit par les hommes et à six par les enfants de 0 à 3 ans. L'ensemble de ces données montrent l'ampleur de l'exposition globale aux substances chimiques contenues dans les cosmétiques et des risques qui peuvent en découler. Cependant, du fait d'une connotation positive, à savoir le bien-être et le plaisir, les risques associés aux cosmétiques peuvent parfois être sous-estimés par leurs utilisateurs.

Les cosmétiques sont distribués dans de nombreux points de vente, mais un seul implique la présence d'un professionnel de santé, il s'agit de l'officine. C'est ainsi que le rôle du pharmacien dans la prévention des risques liée aux substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques prend tout son sens. Son rôle d'éducateur en santé, défini dans

la Loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire (HPST) de 2009 (4), ainsi que sa proximité et son accessibilité en font un acteur-clé en matière de santé environnementale. A ce titre, le pharmacien est cité comme référent en matière de cosmétique par des professionnels de la santé périnatale (PSP) et des femmes enceintes (FE) d'Auvergne (5). Pourtant, la formation initiale du pharmacien d'officine en cosmétologie est limitée. A titre d'exemple, à l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) de Pharmacie de Clermont-Ferrand, la cosmétologie est abordée en vingt heures (seulement) lors de la dernière année du cursus pharmaceutique (6).

Dans ce manuscrit, après un état des connaissances en matière de cosmétiques et des substances chimiques potentiellement présentes, nous présenterons les résultats de l'enquête PERICOS-PHARMA-QUANTI (PErception des RISques liés aux COSmétiques auprès des PHARMAciens d'officines – Etude QUANTItative) visant à préciser la perception des risques liés aux cosmétiques par les pharmaciens d'officine en Auvergne-Rhône-Alpes.

**PARTIE I – ETAT DES CONNAISSANCES :
COSMETIQUES ET SUBSTANCES CHIMIQUES**

1. Généralités sur les cosmétiques

1.1. Définitions

1.1.1. Définition des cosmétiques

En France, les cosmétiques sont définis par l'Article L5131-1 du Code de la Santé Publique (Partie V – Produits de santé / Livre Ier - Produits pharmaceutiques / Titre III - Autres produits et substances pharmaceutiques réglementés / Chapitre Ier - Produits cosmétiques) (7). L'Article L5131-1 est une transposition en Droit français de l'Article 2 du Règlement CE n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil de l'Union Européenne (UE) (8). Ce texte a permis à tous les états membres de l'UE d'adopter une définition et une approche sécuritaire identiques pour tous les cosmétiques. De plus, ce Règlement CE n°1223/2009 publie des annexes avec des listes de substances interdites dans les cosmétiques (Annexe II) et des listes de substances autorisées (dénommées « listes positives ») (Liste de substances autorisées sous certaines conditions (Annexe III) - Liste positive de colorants (Annexe IV) - Liste positive de conservateurs (Annexe V) - Liste positive de filtres solaires (Annexe VI)).

Le Règlement CE n°1223/2009 et l'obligation de conformité des produits visés sont entrés en application dans l'UE à compter du 11 juillet 2013.

Ainsi, les cosmétiques sont définis comme « *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 et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelle* ».

Au niveau européen, le règlement CE n°1223/2009 (8) liste de manière non exhaustive les différents produits pouvant être compris dans cette appellation, révélant ainsi la diversité des produits regroupés sous le terme « cosmétiques ». Plusieurs catégories de produits sont mentionnées :

- « *Les crèmes, les émulsions, les lotions, les gels et les huiles pour la peau,*
- *Les masques de beauté,*
- *Les fonds de teint,*
- *Les poudres pour maquillage, les poudres à appliquer après le bain, les poudres pour l'hygiène corporelle,*
- *Les savons de toilette, les savons déodorants,*

- *Les parfums, les eaux de toilette et les eaux de Cologne,*
- *Les préparations pour bains et douches,*
- *Les dépilatoires,*
- *Les déodorants et les antiperspirants,*
- *Les colorants capillaires, les produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux, les produits de mise en plis, les produits de nettoyage pour les cheveux, les produits d'entretien pour la chevelure, les produits de coiffage,*
- *Les produits pour le rasage,*
- *Les produits de maquillage et de démaquillage,*
- *Les produits destinés à être appliqués sur les lèvres,*
- *Les produits d'hygiène dentaire et buccale,*
- *Les produits pour les soins et le maquillage des ongles,*
- *Les produits d'hygiène intime externe,*
- *Les produits solaires, les produits de bronzage sans soleil,*
- *Les produits permettant de blanchir la peau,*
- *Les produits antirides ».*

1.1.2. Particularités des dermo-cosmétiques

En France, plusieurs laboratoires fabricants distinguent les « cosmétiques » de ce qu'ils appellent les « dermo-cosmétiques ». Cette notion a été initiée par Pierre Fabre en 1965 (9). Selon ces laboratoires, les dermo-cosmétiques résultent de l'association d'une action dermatologique et d'une action cosmétique, plaçant ainsi les dermo-cosmétiques au cœur de la santé. Ils sont associés à plusieurs connotations positives, telle que l'efficacité, la sécurité, l'éthique et les sciences pharmaceutiques. Les laboratoires fabricants développent l'idée d'une supériorité des dermo-cosmétiques face aux cosmétiques et accentue l'image positive de ces produits : « *un produit de qualité inférieure (aux dermo-cosmétiques) n'aura pas les mêmes principes actifs et ne sera pas conforme aux exigences médicales* » (10).

Cependant, à ce jour, aucune définition réglementaire des dermo-cosmétiques n'a été édictée par les autorités compétentes. Les dermo-cosmétiques, tels que promus par les laboratoires fabricants, font partie intégrante de la définition des cosmétiques retrouvée dans l'article L5131-1 du Code de la Santé Publique (7).

Cette notion fait écho aux « cosméceutiques » américains, introduit par Raymond Reed en 1961 (11). Les cosméceutiques sont présentés comme des produits ayant des bénéfices comparables à ceux des médicaments, du fait de l'association de la cosmétologie et des sciences pharmaceutiques. Mais, là encore, aucune valeur juridique n'a été accordée aux cosméceutiques. Ces derniers ne sont pas identifiés par le Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD & C Act), qui ne reconnaît pas d'intermédiaire entre les cosmétiques et les médicaments.

1.2. Procédure de mise sur le marché des cosmétiques

1.2.1. Autorités compétentes

Le cadre réglementaire relatif aux produits cosmétiques est énoncé dans le Règlement CE n°1223/2009 (8) ; chaque état membre de l'UE doit désigner les autorités compétentes nationales.

En France, les cosmétiques sont sous la juridiction de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) (12). L'ANSM a pour rôle la surveillance en lien avec la réglementation, l'évaluation, l'inspection, la veille et la vigilance relatives aux cosmétiques. Mais d'autres structures sont également en charge des cosmétiques, il s'agit de :

- La Direction Générale de la Santé (DGS) (12), qui est à l'origine de l'élaboration et de la mise en œuvre des politiques relatives aux effets sur la santé des cosmétiques et de leurs composants, notamment en matière d'usage ;
- La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) (12), qui a un rôle de contrôle et d'inspection, notamment en ce qui concerne la commercialisation et la qualité des cosmétiques.

Ensemble, ces autorités visent à garantir l'innocuité des produits cosmétiques pour la santé humaine.

1.2.2. Procédure générale de mise sur le marché des cosmétiques

Selon l'Article L5131-2 du Code de la Santé Publique (13), « *l'ouverture et l'exploitation de tout établissement de fabrication ou de conditionnement, même à titre accessoire, de produits cosmétiques, de même que l'extension de l'activité d'un établissement à de telles opérations, sont subordonnées à une déclaration auprès de l'ANSM. Toute modification des éléments*

constitutifs de la déclaration est communiquée à l'agence ». En cas de modification ou de cessation d'activité, l'ANSM doit en être informé via une nouvelle déclaration (14). Les déclarations, initiales ou modificatives, se font par télé-procédure et doivent contenir plusieurs informations, dont les données administratives de l'établissement ainsi que les données techniques relatives aux produits cosmétiques. La technicité doit détailler, entre autres, les diverses activités de l'établissement et les différents produits fabriqués. Le risque de contamination croisée lors de la fabrication ou du conditionnement doit être mentionné dans la partie technique de la déclaration ; il en est de même pour les produits cosmétiques pouvant être utilisés chez les enfants de moins de 3 ans. Les déclarations peuvent être faites par différentes personnes :

- Le représentant de l'établissement,
- La personne physique ou morale mandatée par l'établissement,
- La personne physique ou morale assurant la fabrication ou le conditionnement des produits cosmétiques.

Il est à noter que selon l'Article 27 de la Loi n°2015-1785 (15), les produits cosmétiques ne sont plus soumis à une déclaration de vente auprès de l'ANSM. Cela implique une absence de déclaration totale auprès de l'ANSM en ce qui concerne les produits cosmétiques importés.

1.2.3. Personne responsable

Selon le Règlement CE n°1223/2009 (8), chez le fabricant, les cosmétiques sont associés à une personne responsable, c'est-à-dire « *une personne physique ou morale désignée dans la Communauté (européenne) afin de garantir la conformité aux obligations applicables* ». Ainsi, la personne responsable doit prendre toutes les mesures correctives nécessaires pour modifier, rappeler ou retirer un cosmétique qui ne répondrait pas aux attentes de conformité, notamment en cas de risques susceptibles ou avérés pour la santé humaine. Il revient au fabricant de désigner une personne responsable, par acceptation écrite d'un mandat, et de l'identifier par un nom et une adresse. Cette désignation vise à renforcer la responsabilité des fabricants.

En ce qui concerne les produits cosmétiques importés, chaque importateur est considéré d'office comme personne responsable, sauf si l'importateur désigne, au préalable, une personne établie dans la Communauté européenne comme personne responsable. Il en est de même pour les distributeurs qui mettent sur le marché un produit cosmétique après modification, pouvant engendrer une non-conformité aux exigences applicables.

1.2.4. Dossier d'information

Un dossier d'information est constitué par le fabricant, pour chaque produit cosmétique commercialisé, afin de répondre aux exigences minimales établies par le Règlement CE 1223/2009 (8). Ce dossier est conservé par la personne responsable, pendant toute la période de commercialisation du produit et dix ans après la mise sur le marché du dernier lot du produit cosmétique concerné. Ce dossier doit être disponible facilement et rapidement pour les autorités compétentes, y compris pour les centres antipoison et autres structures similaires. Il contient des informations relatives à l'identité du produit, à la sécurité pour la santé humaine du produit, à la qualité du produit, aux effets revendiqués du produit, et aux données relatives à l'expérimentation animale.

1.2.4.1. Identité du produit cosmétique

Une description détaillée du produit est fournie dans le dossier d'information (8). Cette description doit permettre de faire le lien entre le produit et le dossier d'information, de manière univoque. Ainsi, le nom exact du produit et sa formulation, tant qualitative que quantitative, sont précisés. Chaque ingrédient figurant dans la composition du produit cosmétique doit être mentionné ; aucune substance ne doit être omise, quelle que soit la quantité présente. Il en va de même sur l'étiquette du produit cosmétique : l'ensemble des ingrédients utilisés doit être mentionné dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale. Il est à noter qu'une rubrique reprenant les données relatives à la formulation du produit est également retrouvée dans le rapport sur la sécurité du dossier d'information.

1.2.4.2. Sécurité du produit cosmétique

Un rapport détaillé sur la sécurité du cosmétique doit être présent dans le dossier d'information (8). Ce rapport doit être actualisé en fonction des informations pouvant apparaître après la mise sur le marché du produit cosmétique. Il se compose de deux parties (A et B). La partie A traite des informations relatives à la sécurité du produit, c'est-à-dire toutes les informations permettant d'établir et de quantifier les risques liés au produit cosmétique. Ainsi, elle comprend plusieurs sous-parties relatives à :

- La composition qualitative et quantitative du produit,
- Les caractéristiques physico-chimiques et les données sur la stabilité du produit,
- La qualité microbienne du produit,

- Les impuretés, traces et informations concernant le matériau d'emballage du produit,
- Les utilisations normales et prévisibles du produit,
- Les expositions au produit,
- Le profil toxicologique des substances utilisées dans le produit,
- Les effets indésirables pouvant être attendus avec le produit.

Le profil toxicologique d'une substance entrant dans la composition d'un produit cosmétique prend en compte les différentes voies d'administration possibles, avec une attention particulière pour la voie cutanée. Les effets au niveau systémique sont également étudiés et une marge de sécurité (MS) est calculée. Celle-ci est déterminée à partir de la No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) et du Systemic Exposure Dosage (SED) (16). La NOAEL correspond à la dose maximale de substance sans effet nocif observé et est définie à partir d'études de toxicité à long terme (sur modèle animal). La SED représente la dose systémique d'exposition prévue. La MS doit être au minimum de 100, de sorte que l'exposition systémique à la substance via les produits cosmétiques soit au moins 100 fois inférieure à la NOAEL. Cependant, l'ANSM ne fournit aucune recommandation concernant la SED.

La partie B du rapport sur la sécurité du produit cosmétique évalue et conclut sur la sécurité du produit, à partir des données établies dans la partie A. Cette conclusion permet, entre autres, d'établir les avertissements et les instructions d'utilisation qui figurent sur l'étiquette. Le raisonnement scientifique et l'identité de la personne chargée de cette évaluation (avec *a minima* son nom, son adresse et sa qualification) doivent être clairement mentionnés.

Par ailleurs, la sécurité des produits cosmétiques est également évaluée par le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC), au travers d'un avis scientifique rendu au niveau Européen. Sous l'égide de la Commission Européenne, ce comité se prononce sur toutes les thématiques scientifiques en rapport avec les cosmétiques.

1.2.4.3. Qualité du produit cosmétique

Une déclaration de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication est fournie dans le dossier d'information, accompagnée d'une description des procédés de fabrication utilisés (8). En effet, les cosmétiques doivent respecter les bonnes pratiques de fabrication décrites dans la norme ISO 22716/2007 (17), afin de garantir un niveau élevé de qualité et donc de protection pour la santé humaine. La norme ISO 22716/2007 décrit plusieurs domaines de la fabrication, dont la

production, le contrôle, le conditionnement, le stockage et le transport des produits cosmétiques. Cette norme assure une harmonisation de la qualité des produits au niveau de l'UE.

1.2.4.4. Effets revendiqués du produit cosmétique

Le dossier d'information doit fournir toutes les preuves et justifications des revendications et allégations d'un effet pour un produit cosmétique donné.

Les allégations portées par les produits cosmétiques doivent répondre à plusieurs critères définis dans le Règlement UE n°655/2013 (18). Ces critères ont été décrits de manière à protéger les consommateurs des idées fausses. Les allégations doivent être un outil d'information utile et compréhensible, aidant les consommateurs dans leurs prises de décision. La personne responsable a également pour rôle de veiller à la conformité ces allégations.

1.2.4.5. Données relatives aux expérimentations animales

Au cours des dernières décennies, la réglementation européenne, en lien avec l'expérimentation animale pour les produits cosmétiques, a beaucoup évolué. En 2004 (19), l'expérimentation animale a été interdite pour les produits cosmétiques finis. En 2009 (20), elle a également été interdite pour les ingrédients des produits cosmétiques. En 2013 (19), l'UE s'est positionnée pour une interdiction totale de la commercialisation de cosmétiques ayant été testé sur des animaux, que les tests aient eu lieu en Europe ou dans d'autres pays. En 2018 (21), le Parlement Européen s'est positionné pour une interdiction totale de l'expérimentation animale pour les cosmétiques produits dans le Monde. Cette réglementation implique la fin de l'expérimentation animale même en l'absence de méthodes alternatives disponibles. Cependant, un état membre de l'UE peut demander une dérogation à l'interdiction d'expérimentation animale au Parlement Européen, dans le cas d'une situation à risque grave. La cosmétologie est le seul secteur concerné par cette interdiction totale de tests sur modèle animal. Dans d'autres disciplines, l'absence de tests substitutifs peut permettre d'autoriser le recours à l'expérimentation animale ; cependant, dans ce cas-là, les normes des tests impliquent un niveau élevé de bien-être pour l'animal.

Les méthodes alternatives mises en place permettent de garantir l'innocuité des produits cosmétiques (19), principalement grâce à l'implication du laboratoire de référence de l'UE pour les méthodes de substitution à l'expérimentation animale (European Union Reference

Laboratory for Alternatives to Animal Testing), qui a pour rôle le développement, l'évaluation et la validation de ces méthodes. De plus, les données sur les produits cosmétiques, obtenues avant l'échéance de fin de l'expérimentation animale, peuvent néanmoins encore être utilisées pour l'évaluation de la sécurité des cosmétiques. De plus, les données de l'expérimentation animale relatives aux ingrédients utilisés dans les produits cosmétiques, mais dont les tests sur les animaux ont été réalisés dans d'autres contextes et/ou pour d'autres produits, peuvent également être utilisées pour l'évaluation de la sécurité des cosmétiques.

1.3. Cosmétovigilance

1.3.1. Etudes pilotes

1.3.1.1. Faits marquants

Le manque d'information sur les effets indésirables des produits cosmétiques a amené certains pays de l'UE à réaliser, entre 2003 et 2004, des études pilotes relatives à cette problématique (22). La France, la Norvège, le Danemark et l'Autriche sont à l'origine de ces études. Les études réalisées avaient pour but de pallier la méconnaissance des effets indésirables des produits cosmétiques, tant sur le plan de leur fréquence que de leurs effets. Le coût des effets indésirables, d'un point de vue sanitaire et social, était également étudié. Ces études ont été réalisées auprès de professionnels de santé à l'aide d'une fiche de notification, ainsi que par des entretiens avec des consommateurs / utilisateurs des produits cosmétiques.

A titre d'illustrations, voici quelques exemples des situations / problématiques observées lors de ces études pilotes.

- *Exemple N°1 en lien avec l'oxyde de zinc dans les cosmétiques :*

L'oxyde de zinc est utilisé dans les produits cosmétiques pour ses propriétés antibactériennes. Lors des études pilotes, un cas de dyspnée et de cyanose des extrémités a été observé après l'utilisation d'une crème pour le change chez un nourrisson. L'évènement s'est résolu spontanément en quelques dizaines de secondes, mais il s'est répété à chaque utilisation du produit cosmétique (trois fois au total). La réaction allergique a été écartée par les tests appropriés et aucun cas similaire n'a été déclaré par ailleurs. Les mécanismes à l'origine de cet effet n'ont pas pu être expliqués au moment des études pilotes.

- *Exemple N°2 en lien avec les dérivés terpéniques :*

Les dérivés terpéniques sont connus pour leurs propriétés odorantes et de ce fait, ont été utilisés dans certains produits cosmétiques afin de les parfumer. Cependant, il est à noter qu'au sein des spécialités pharmaceutiques, l'utilisation (par voie cutanée et nasale) des dérivés terpéniques est contre-indiquée chez les enfants de moins de trente mois. En effet, il a été montré que les dérivés terpéniques pouvaient entraîner des complications neurologiques chez les enfants. En l'absence de réglementation de ces substances, les dérivés terpéniques ont été utilisés, entre autres, dans un baume parfumant pour nourrisson. La commercialisation de ce baume a engendré la déclaration de plusieurs cas d'atteintes neurologiques, principalement des convulsions, chez des enfants de moins de quatre ans.

- *Exemple N°3 en lien avec les parabènes :*

Les parabènes sont utilisés dans les produits cosmétiques en tant que conservateurs. Une liste établissant les conservateurs autorisés dans la formulation des cosmétiques est disponible dans l'Annexe IV de la Directive 76/768/CE du 27 juillet 1976, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques. Cette liste contient, entre autres, les parabènes. Cependant, des études toxicologiques ont révélé que les parabènes présentaient des propriétés oestrogéniques, et ce d'autant plus que la chaîne alkyle du parabène est longue. Ces propriétés ont entraîné de nombreuses controverses concernant leur lien avec l'apparition de cancer du sein.

1.3.1.2. Nécessité d'un système de surveillance des produits cosmétiques

Les études pilotes ont révélé l'existence d'effets indésirables inattendus, de gravité variable, et relatifs à l'utilisation de produits cosmétiques. La part d'évènements graves est à prendre en compte, puisqu'elle s'élève à 15% des déclarations recueillies (22). L'effet le plus observé a été la dermatite allergique de contact, survenant majoritairement avec des produits de soin corporel, ainsi qu'avec des colorations ou préparations capillaires.

Il a été noté que les déclarations d'effets indésirables ont été réalisées par les professionnels de santé, et principalement par des dermatologues. Cependant, une sous-notification par les consommateurs a été suspectée. Dans ce contexte, les études ont montré que les consommateurs ne consultaient que peu le corps médical en cas d'effets indésirables liés à un produit cosmétique, et ceci même si l'effet en question était grave. Sachant cela, les notifications issues de l'étude auprès des consommateurs ont pu être sous-évaluées.

Ces études pilotes ont révélé la nécessité de la mise en place d'un système de surveillance des cosmétiques, après leur mise sur le marché. Il semble évident que l'Article 1 du Règlement CE n°1223/2009 (8), concernant l'obligation des produits cosmétiques à assurer une protection élevée pour la santé humaine, ne s'applique pas constamment, par manque de connaissance et de recul. Ainsi, la création d'un dispositif de cosmétovigilance permettrait de répondre à ses attentes et de garantir un niveau élevé de sécurité pour la santé humaine.

1.3.2. Cosmétovigilance en Europe

Au début du XXI^{ème} siècle, quelques pays européens commencent à mettre en place des dispositifs de cosmétovigilance. Dans ce contexte-là et dans un souci d'équité, en 2006, le Conseil de l'Europe initie la cosmétovigilance au niveau européen (23,24). Les états membres, notamment la France, disposant déjà d'un système similaire ont servi d'appuis aux fondements de la cosmétovigilance européenne. Ainsi, la cosmétovigilance européenne peut se définir comme un système de recueil, d'analyse et d'évaluation des effets indésirables relatifs à l'utilisation de produits cosmétiques, après leur mise sur le marché. La cosmétovigilance européenne se base sur la notification d'effets indésirables par les professionnels de santé et les fabricants ; elle encourage également les consommateurs à avertir les professionnels de santé ou les autorités compétentes en cas de survenue d'un effet indésirable suite à l'utilisation d'un produit cosmétique. La cosmétovigilance européenne veut également favoriser les échanges d'informations entre les états membres. Cette mission est portée par le réseau intergouvernemental d'information sur les produits cosmétiques, et aborde à la fois les effets indésirables notifiés, mais aussi les recommandations établies en réponse, afin de garantir au mieux l'innocuité des produits cosmétiques.

Le Conseil de l'Europe encourage la mise en place de système de cosmétovigilance dans tous les états membres. Cependant, le Conseil de l'UE laisse les états membres décider du caractère obligatoire ou facultatif de ces dispositifs. Par ailleurs, la personne responsable dans les établissements-fabricants et les professionnels de santé sont incités à déclarer tous les effets indésirables relatifs aux produits cosmétiques dont ils auraient connaissance.

La cosmétovigilance européenne s'appuie sur des notifications spontanées. Ces déclarations sont une obligation pour la personne responsable du produit cosmétique, ainsi que pour tous professionnels de santé, ayant connaissance d'effet indésirable en lien avec l'utilisation de ce produit cosmétique. Tous les effets indésirables doivent être déclarés ; qu'ils soient graves ou

non, qu'ils surviennent dans les conditions prévisibles d'utilisation ou lors d'un mésusage. Conformément à l'Article 23 du Règlement CE n°1223/2009 (8), l'effet indésirable observé et le nom du produit cosmétique doivent être impérativement mentionnés. De manière plus générale, les déclarations nécessitent tous les éléments pouvant aider à évaluer l'imputabilité de l'effet indésirable avéré, notamment :

- L'identité du déclarant (nom et coordonnées),
- Les trois premières lettres du nom, le sexe et la date de naissance du patient (*a minima*),
- Le nom et la fonction du produit, ainsi que son numéro de lot ou son code barre, dans le cas échéant,
- Le nom de la firme, la date d'achat et la fréquence d'utilisation,
- L'histoire clinique détaillée (chronologie et sémiologie).

1.3.3. Cosmétovigilance en France

En France, la cosmétovigilance est mise en place en 2004, conformément à l'Article L-5139-9 du Code de la Santé Publique (25) et suite à la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (26). Il s'agit d'un système de surveillance des effets indésirables relatifs à l'utilisation de produit cosmétique, après leur mise sur le marché. Ce dispositif est en accord avec les attentes formulées ultérieurement dans les Articles 1 et 23 du Règlement CE n°1223/2009 (8). Ainsi, la cosmétovigilance a pour but de garantir un niveau élevé de protection pour la santé humaine, en utilisant les données recueillies à des fins d'analyse, d'évaluation et de prévention. Les résultats de cette surveillance doivent être fournis, de manière régulière, au grand public.

Tout comme les autres systèmes de surveillance relatifs aux produits de santé, en France, la cosmétovigilance est décrite comme faisant partie des missions de l'ANSM (27). Ainsi, à tout moment, l'ANSM peut se prononcer en faveur d'une modification de la composition ou d'un arrêt de commercialisation d'un produit cosmétique, qu'elle jugerait à risque pour la santé humaine ; cette décision serait prise à partir des données collectées et analysées par le système de cosmétovigilance.

Dans le cadre de ce travail de thèse, des recherches ont été effectuées afin de décrire précisément le système de cosmétovigilance présent en France ; les données recherchées visaient à caractériser sa localisation, la qualification des personnes impliquées, la méthode d'investigation suite à un effet indésirable, les ouvrages de référence ou encore les types / nombres de notifications reçues. A ce jour, l'ensemble de mes recherches a été infructueux :

toutes les données rencontrées étaient trop anciennes pour être exploitées et mes tentatives de communication (par mails et appels téléphoniques) auprès de personnes ayant participé ou participant à cette vigilance ont été sans réponse. En octobre 2018, l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) a publié un rapport sur la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM (28). Dans ce rapport, l'IGAS affirme que le système de cosmétovigilance actuel ne permet pas une « *couverture satisfaisante des risques sanitaires liés à l'utilisation des produits cosmétiques* ». Selon l'IGAS, le problème a deux origines : d'une part la sous-estimation du nombre d'enregistrements concernant les risques liés à l'utilisation de produits cosmétiques par l'ANSM et d'autre part la marginalisation des cosmétiques par rapport aux autres produits de santé dont l'ANSM a la surveillance. D'autres points viennent accentuer le besoin d'une réorganisation de la cosmétovigilance française ; notamment une sous-déclaration générale des effets indésirables potentiellement dus à l'utilisation de produits cosmétiques, ou encore des effectifs réduits au sein de l'ANSM à l'origine d'un délai important de traitement des déclarations reçues. L'IGAS fait également référence à l'absence de mesures correctives ou de recommandations émises par l'ANSM. Ce fait est d'autant plus marqué que le dernier bilan publié sur les activités de cosmétovigilance date de 2010 (27). Des modifications quant à la gestion et l'organisation de la cosmétovigilance sont donc à prévoir pour les années à venir. L'IGAS suggère que cette mission revienne à l'Agence nationale de sécurité sanitaire en charge de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). En effet, cette agence dispose d'un haut niveau d'expertise toxicologique, et de collaborations établies avec les centres anti-poison.

2. Généralités sur la composition des cosmétiques

2.1. Composants entrant dans la formulation d'un cosmétique

Pour obtenir un produit cosmétique, plusieurs composants sont nécessaires à la formulation (29). Généralement, sont présents :

- Des actifs (à l'origine du rôle principal du cosmétique), tels que (liste non exhaustive) :
 - o Des émollients, pour assouplir et lisser la peau,
 - o Des absorbants ultra-violet (UV), pour protéger le cosmétique des effets des rayons UV,
 - o Des filtres UV, pour bloquer le passage des UVA et/ou UVB, et ainsi protéger la peau et les cheveux des effets de ces rayonnements ;

- Des véhicules et/ou solvants (hydrophiles ou lipophiles – constituants majoritaires du produit), pour solubiliser les différents constituants ;
- Des corps pâteux, pour régler la consistance du cosmétique ;
- Des gélifiants, pour augmenter la viscosité du cosmétique et stabiliser la dispersion des actifs ;
- Des surfactifs, pour abaisser la tension superficielle des liquides par adsorption aux interfaces hydrophiles et lipophiles, et ainsi permettre de répartir uniformément le produit lors de son utilisation ;
- Des conservateurs, pour « *empêcher le développement de microorganismes* » dans le cosmétique, tel que défini dans le Règlement CE n°1223/2009 (8) qui fixe la liste des conservateurs autorisés. Les microorganismes sont à l'origine d'une dégradation du cosmétique et d'un risque infectieux pour l'utilisateur ; les conservateurs sont donc impliqués dans le maintien de la qualité et de l'innocuité du cosmétique. Ils peuvent être de différentes natures :
 - Les antioxydants, qui détournent l'auto-oxydation naturelle des phases lipidiques par inhibition de la réaction en chaîne spontanée ;
 - Les antiseptiques, qui protègent le produit des contaminations microbiennes extérieures pour les produits hydrophiles ;
- Des colorants, pour améliorer la présentation du produit en termes de couleur ;
- Des parfums : pour masquer une odeur désagréable ou apporter une odeur agréable au cosmétique.

2.2. Contaminants provenant de l'emballage du cosmétique

Les produits cosmétiques sont conditionnés dans des emballages en verre, en métal (aluminium) ou très fréquemment en plastiques (polypropylène (PP), polyéthylène téréphtalate (PET), polychlorure de vinyle (PVD) ...). Lors de la fabrication des emballages, des composants auxiliaires peuvent être ajoutés au matériau principal. Les principaux composants auxiliaires regroupent les plastifiants (phtalates, adipates ...), les charges et agents de renfort (talc, kaolin), les colorants et pigments (chromates, bichromates ...), les solvants d'actifs (éthanol, diméthylsulfoxyde, ...), les catalyseurs (peroxydes de benzoyle ...), et les durcisseurs (amines aromatiques, amines aliphatiques, ...).

Les composants du contenant (à savoir l'emballage d'un produit cosmétique) peuvent être relargués et/ou peuvent migrer dans le contenu (à savoir le produit cosmétique). Ces transferts

peuvent survenir lors de la fabrication du contenant, du conditionnement ou du stockage du produit cosmétique. Ce phénomène est d'autant plus marqué lors de variation de température, de contact prolongé ou lorsque l'épaisseur de l'emballage est importante. Le relargage peut avoir des conséquences au niveau de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité des cosmétiques. Ainsi, il peut se manifester par une dégradation des caractères organoleptiques, une variation de la composition chimique des actifs, une génération de nouvelles substances ou une modification du profil microbiologique et toxicologique du cosmétique. L'exposition à ces substances est multiple, puisque le relargage peut se produire avec les composants de tous les types d'emballage (cosmétique, alimentaire, professionnelle, etc.).

3. Caractéristiques des principales substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques

3.1. Butylphényl méthylpropional

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives au butylphényl méthylpropional sont résumées ci-après (30,31).

3.1.1. Caractéristiques

Le butylphényl méthylpropional est utilisé dans les cosmétiques comme agent parfumant. Ses différentes dénominations sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Dénominations du butylphényl méthylpropional potentiellement présent dans les cosmétiques

International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI)	Nom français	Autres noms
Butylphenyl methylpropional	Butylphényl méthylpropional	Lilial® BMHCA (abréviation de p-tert-Butyl-alpha-MethylHydroCinnamic Aldehyde)

3.1.2. Cadre réglementaire

Le butylphényl méthylpropional appartient à la liste des 26 agents parfumants allergisants soumis à restriction (liste définie en 2003 dans l'Annexe III de la Directive 78/768/CE). De ce fait, et selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, la déclaration du butylphényl méthylpropional dans la liste des ingrédients d'un cosmétique est obligatoire dès que sa concentration est supérieure à 0.001% dans les produits sans rinçage et à 0.01% respectivement dans les produits à rincer.

Le butylphényl méthylpropional a été fréquemment étudié par le CSSC de la Commission Européenne, afin de déterminer sa sécurité d'emploi. Lors de son évaluation finale adoptée en 2019, le CSSC conclut à la sécurité d'utilisation du butylphényl méthylpropional dans les cosmétiques aux concentrations et conditions usuelles d'utilisation. Cependant, il note également que son utilisation ne peut pas être considérée comme dénuée de risque sanitaire, de par l'exposition cumulée à cette substance. En effet, le butylphényl méthylpropional est retrouvé dans d'autres produits, notamment dans les produits ménagers.

De nouvelles évaluations du butylphényl méthylpropional doivent être publiées dans les prochaines années. En effet, le butylphényl méthylpropional est en cours d'évaluation, depuis 2012, dans le cadre du Community Rolling Action Plan (CoRAP) pour son potentiel Cancérigène, Mutagène et Reprotoxique (CMR). De plus, la CE vient de lancer un appel à données sur plusieurs substances afin d'évaluer leur potentiel caractère perturbateur endocrinien (PE) par le CSSC. Deux listes ont été établies, l'une prioritaire, l'autre non prioritaire ; le butylphényl méthylpropional appartient à la seconde liste.

3.1.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Sur modèles animaux (lapin - rat), le butylphényl méthylpropional a montré un effet irritant oculaire et cutané, notamment à l'origine d'érythème chez le rat. Ces effets sont espèces-dépendants et le rat s'est avéré l'espèce la plus sensible. Il s'agit d'une toxicité transitoire et réversible à l'arrêt d'utilisation.

Chez le rat, la souris et le chien, le butylphényl méthylpropional a également montré un effet toxique sur le système reproducteur mâle et en particulier sur les testicules après administration orale, à dose unique ou répétée. Cet effet s'est accompagné d'effet systémique, tel que la diminution du poids corporel. Cependant, les mécanismes à l'origine de cette toxicité ne sont

pas connus à l'heure actuelle ; l'une des explications envisagée est l'implication de l'un des métabolites du butylphényl méthylpropional, le p-tert-butylbenzoic acid (TBBA). En effet, la reprotoxicité est plus importante chez le rat, dont la production de TBBA est plus élevée que chez les autres espèces étudiées ; des études ont aussi montré un lien entre le TBBA et reprotoxicité.

Chez le rat, l'exposition au butylphényl méthylpropional sous forme d'aérosol entraîne une pneumotoxicité potentielle, ainsi que des signes systémiques après inhalation dans une atmosphère saturée en butylphényl méthylpropional. Cependant, aucune mortalité n'a été associée à cette voie d'administration.

In vitro, le butylphényl méthylpropional (à forte dose) a montré un effet oestrogénique potentiel sur des lignées cellulaires de cancer du sein humain.

Quelques études *in vitro* ont souligné le potentiel mutagène et génotoxique du butylphényl méthylpropional. Cependant aucune conclusion officielle n'a été faite du fait de résultats contradictoires ou d'études de qualité discutable. Cependant, le CSSC est d'avis que l'association du butylphényl méthylpropional avec de l'alpha-tocophérol exclut le risque mutagène, génotoxique et clastogène.

Par ailleurs, à ce jour, il n'existe pas d'étude publiée permettant d'évaluer le potentiel cancérigène du butylphényl méthylpropional.

3.1.4. Effets chez l'Homme

Aucune information sur les effets potentiels chez l'Homme du butylphényl méthylpropional n'a été trouvée lors de nos recherches.

3.1.5. Positionnement ECHA

Le Règlement CE n°1272/2008 est l'unique référence réglementaire relative à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage (CLP) des substances et des mélanges de substances applicable dans l'UE (32). Son but premier est de classer et informer sur les propriétés dangereuses d'une substance ou d'un mélange. L'ensemble de la classification harmonisée pour tous les états membres de l'UE est retrouvé en Annexe VI du Règlement CE n°1272/2008 et est mis à jour régulièrement. L'Agence Européenne des produits Chimiques ou European Chemicals Agency (ECHA) reçoit et évalue les risques des notifications CLP fournis par les autorités

compétentes d'un état membre, les fabricants ou les importateurs (33). Les comités d'experts de l'ECHA, tel que le comité d'évaluation des risques ou Committee for Risk Assessment (RAC) statuent ensuite sur l'adoption d'une nouvelle classification ou d'une révision de classification et l'incluent si nécessaire dans l'Annexe VI du Règlement CE n°1272/2008. En parallèle, dans le cadre de l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des produits chimiques ou Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals (REACH), l'ECHA collecte et évalue les propriétés voire les dangers des substances chimiques afin d'assurer une utilisation des substances chimiques en toute sécurité et dans le cas échéant, d'assurer la gestion des risques (34). Ainsi, en s'appuyant sur les notifications CLP, la classification harmonisée CLP et le REACH, l'ECHA classe les substances chimiques, de façon officielle dans le cadre de la classification harmonisée CLP et non officielle dans le cadre des notifications CLP et REACH. Les définitions relatives aux différentes catégories de la classification harmonisée CLP sont fournies en Annexe I.

En ce qui concerne le butylphényl méthylpropional, l'ECHA le classe parmi les irritants cutanés de catégorie 2, en se basant sur les notifications CLP et le REACH. Cependant, le CSSC met en avant l'importance du véhicule diluant utilisé lors des essais. En effet, le diluant peut avoir un impact sur le potentiel irritant du butylphényl méthylpropional (effets plus marqués avec des diluants dérivés du pétrole qu'avec un mélange à base d'éthanol et de phtalates). A ce jour, le CSSC et l'ECHA positionnent le butylphényl méthylpropional comme un sensibilisant cutané, à l'origine d'allergie de contact. Cependant, le CSSC conclut que ce risque est faible compte tenu de son association avec l'alpha-tocophérol. Par ailleurs, en se basant sur les notifications CLP et le REACH, l'ECHA classe le butylphényl méthylpropional parmi les substances reprotoxiques de catégorie 2, et le suspecte de nuire à la fertilité ou à l'enfant à naître. Sur la base des notifications CLP, l'ECHA classe le butylphényl méthylpropional parmi les substances toxiques pour les organismes aquatiques de catégorie 2, avec des effets durables.

3.2. Alkylsulfates

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives aux alkylsulfates sont résumées ci-après (35–39).

3.2.1. Caractéristiques

Les alkylsulfates sont des tensioactifs. Leurs différentes dénominations et fonctions sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Dénominations et fonctions des alkylsulfates potentiellement présents dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autres noms	Autres fonctions
Ammonium lauryl sulfate	Lauryl sulfate d'ammonium	Dodécylsulfate d'ammonium	Agent moussant Agent nettoyant
Sodium lauryl sulfate	Laurylsulfate de sodium	Dodécylsulfate de sodium	Agent émulsifiant Agent moussant Agent nettoyant Dénaturant

3.2.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, l'ammonium lauryl sulfate et le sodium lauryl sulfate ne sont pas soumis à restriction. Ils sont également considérés comme remplissant les critères d'innocuité exigés par le Cosmetic Ingredients Review (CIR), groupe d'experts indépendants travaillant entre autres avec les industries américaines et la Food and Drug Administration (FDA) pour statuer sur la sécurité des ingrédients utilisés en cosmétique. Cependant, le CIR précise que la sécurité d'utilisation est dépendante de la durée et de la fréquence d'exposition, du type de produit et de la concentration. En effet, le CIR se positionne en faveur de l'innocuité de l'ammonium lauryl sulfate et du sodium lauryl sulfate seulement lors d'utilisations discontinues et brèves, dans les produits à rincer et pour une concentration < 1% dans les produits responsables de contact prolongé.

3.2.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Sur modèles animaux (lapin - singe), l'ammonium lauryl sulfate et le sodium lauryl sulfate ont montré un effet irritant oculaire, concentration- et rinçage-dépendant ; à une concentration <

0.1%, le sodium lauryl sulfate s'est avéré non irritant oculaire. Dans les cas extrêmes, l'ammonium lauryl sulfate et le sodium lauryl sulfate ont provoqué des dommages oculaires, notamment de la cornée. Cependant, cette dernière donnée est controversée.

Par ailleurs, chez le lapin, l'ammonium lauryl sulfate et le sodium lauryl sulfate ont un effet irritant cutané pour des concentrations > 2%. Le sodium lauryl sulfate est à l'origine d'une irritation cutanée plus sévère que l'ammonium lauryl sulfate, pouvant s'accompagner d'effet systémique majoritairement respiratoire. De plus, le sodium lauryl sulfate a entraîné une augmentation des sensibilisations au nickel et au chrome chez le cobaye ; il a également montré un effet comédogène après applications répétées chez le lapin.

Chez la souris et le lapin, l'ammonium lauryl sulfate et le sodium lauryl sulfate ont aussi montré un effet irritant des voies respiratoires supérieures et une inhibition de la respiration après administration par voie orale. Le sodium lauryl sulfate peut également entraîner une dépression respiratoire avec écoulement nasal, après administration par voie cutanée à forte dose chez le lapin, ainsi qu'une bronchopneumonie après administration orale chez le rat.

Le sodium lauryl sulfate a entraîné des retards de croissance après administration orale répétée ; ainsi que des effets intestinaux et des troubles du transit après administration orale répétée à forte dose chez le rat. Cependant, d'autres études n'ont montré aucun effet sur le système digestif.

Il existe peu de données concernant la reprotoxicité de l'ammonium lauryl sulfate et du sodium lauryl sulfate. Cependant, chez la souris, un retard de l'ossification et l'apparition de fente palatine ont été rapportés dans les portées, après administration de sodium lauryl sulfate par voie cutanée durant la gestation.

À la vue des données disponibles, le sodium lauryl sulfate n'a montré aucun effet mutagène. Aucune étude publiée ne met en évidence d'effet cancérigène de l'ammonium lauryl sulfate ou du sodium lauryl sulfate.

3.2.4. Effets chez l'Homme

L'ammonium lauryl sulfate s'est avéré irritant au niveau oculaire, en lien principalement avec l'apparition d'une sécheresse oculaire. L'ammonium lauryl sulfate et le sodium lauryl sulfate ont montré un effet irritant cutané, avec apparition d'une rugosité au site d'application pour le

sodium lauryl sulfate. Cet effet est concentration-dépendant, et il est accru lors d'application sous pansement occlusif.

3.2.5. Positionnement ECHA

En se basant sur les notifications CLP et le REACH, l'ECHA classe l'ammonium lauryl sulfate et le sodium lauryl sulfate parmi les irritants cutanés de catégorie 2. De la même façon, l'ECHA établit aussi que l'ammonium lauryl sulfate et le sodium lauryl sulfate provoquent des dommages oculaires de catégorie 1 et des irritations oculaires de catégorie 2. Selon le REACH, le sodium lauryl sulfate est également classé parmi les substances nocives par inhalation, avec un effet irritant sur les voies respiratoires. Par ailleurs, le CIR établit que l'ammonium lauryl sulfate et le sodium lauryl sulfate facilitent l'absorption cutanée des autres ingrédients présents dans les cosmétiques ; cet élément doit être pris en compte lors de la formulation du produit. Par ailleurs, le sodium lauryl sulfate est aussi classé par l'ECHA, sur la base des notifications CLP et du REACH, comme substance toxique pour les organismes aquatiques de catégorie 3, avec des effets durables.

3.3. Benzophénones

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives aux benzophénones sont résumées ci-après (40–46).

3.3.1. Caractéristiques

Les dénominations des benzophénones potentiellement présentes dans les cosmétiques, comme absorbant / filtre UV, sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Dénominations des benzophénones potentiellement présentes dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autres noms
Benzophenone-1	2,4-dihydroxybenzophénone	BP-1
Benzophenone-3	Oxybenzone	BP-3

3.3.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, la benzophenone-1 n'est pas soumise à restriction en Europe. Par ailleurs, la benzophenone-1 n'est pas approuvée aux Etats-Unis et au Canada.

En Europe, la benzophenone-3 est réglementée à une concentration maximale de 6% dans les produits finis en tant que filtre UV et de 0.5% en tant que protecteur de formulation. Cependant, l'ANSM déconseille l'utilisation de la benzophenone-3 chez les enfants de moins de 10 ans en tant que filtre UV.

La réglementation applicable aux benzophénones est susceptible d'évoluer au niveau européen. En effet, la benzophenone-3 est en cours d'évaluation, depuis 2014, dans le cadre du CoRAP pour son potentiel CMR. Par ailleurs, en 2019, la FDA a fait une demande d'évaluation du potentiel PE de la benzophenone-3. Pour la même raison, la benzophenone-3 fait partie de la liste des substances prioritaires établie par la Commission Européenne ; la benzophenone-1 appartient, quant à elle, à la liste des substances non prioritaires établie par la CE.

3.3.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Sur modèles animaux (lapin - cobaye), la benzophénone-1 et la benzophenone-3 sont considérées non irritantes pour les yeux et la peau, non sensibilisantes et non phototoxiques.

La benzophenone-1 semble cibler spécifiquement le foie et les reins, mais ses potentiels effets toxiques doivent encore être étudiés.

Chez le rat et la souris, la benzophenone-3 a montré une spécificité pour le foie et les reins, marquée par une augmentation du poids de chacun des organes, après administration orale ou cutanée à forte dose.

Après administration cutanée, l'effet rénal de la benzophenone-3 est parfois accompagné d'une diminution du nombre de réticulocytes. Après administration par voie orale chez le rat et la souris, la benzophenone-3 a également montré une incidence sur l'état général des animaux, se caractérisant par une diminution de l'appétit et du poids corporel.

Après administration orale, à forte dose chez le rat et la souris, la benzophenone-3 a montré un impact sur les systèmes reproducteur mâle et femelle. En effet, des études ont montré une diminution du poids des testicules, ainsi qu'une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes, avec une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux. Une

augmentation de la durée du cycle hormonal est également notée chez les femelles ; mais, cet effet s'est avéré absent dans d'autres études. La benzophenone-3 a également montré une influence sur le développement après administration orale, à forte dose, puisqu'elle a été responsable d'une diminution de l'appétit et d'un retard de croissance, accompagnés d'une ossification incomplète des os fœtaux. Cependant, après administration par voie cutanée, aucun effet sur le système reproducteur ou le développement n'a été observé.

A ce jour, aucun effet de génotoxicité et de mutagénicité n'a été détecté pour la benzophenone-1 et la benzophenone-3.

3.3.4. Effets chez l'Homme

Les benzophénones peuvent entraîner une irritation et une sensibilisation cutanée légères, après administration cutanée à dose forte. La benzophenone-3 a montré un effet photoallergisant, mais dont la fréquence de survenue semble rare.

3.3.5. Positionnement ECHA

Selon les notifications CLP, l'ECHA classe la benzophenone-1 et la benzophenone-3 parmi les irritants cutanés et oculaires de catégorie 2. De la même façon, l'ECHA établit également qu'elles ont un effet irritant sur les voies respiratoires. Par ailleurs, la benzophenone-1 et la benzophenone-3 sont classées comme substances toxiques pour les organismes aquatiques de catégorie 2 avec des effets durables, sur la base des notifications CLP pour la benzophénone-1 et des notifications CLP et REACH pour la benzophénone-3.

L'ANSM rapporte que la benzophenone-1 est considérée comme un PE de catégorie 1, puisqu'elle présente des effets ostrogéniques *in vitro* et *in vivo*. L'ANSM rapporte également que la benzophenone-3 est classée comme PE de catégorie 2, puisqu'elle a entraîné *in vitro* une prolifération de lignées cellulaires d'origine humaine, issues de cancer du sein, mais aucune activité ostrogénique de la benzophenone-3 n'a été détectée au niveau des récepteurs cellulaires.

3.4. Ethylhexyl methoxycinnamate

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives à l'éthylhexyl méthoxycinnamate sont résumées ci-après (47,48).

3.4.1. Caractéristiques

L'éthylhexyl methoxycinnamate est utilisé dans les cosmétiques comme absorbant / filtre UV. Ses dénominations sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Dénominations de l'éthylhexyl methoxycinnamate potentiellement présent dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autres noms
Ethylhexyl methoxycinnamate	Octinoxate	OMC

3.4.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, l'éthylhexyl methoxycinnamate est réglementé à une concentration maximale de 10% dans les cosmétiques. Cependant, aux Etats-Unis et au Canada, il n'est approuvé dans les cosmétiques qu'à une concentration maximale de 7,5%.

A terme, le positionnement de l'éthylhexyl methoxycinnamate peut évoluer, car il fait partie de la liste des substances non prioritaires établie par la CE en 2019, afin d'évaluer son potentiel caractère PE. Pour la même raison, en 2019, la FDA a également initiée une évaluation.

3.4.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

L'éthylhexyl methoxycinnamate a une absorption cutanée relativement faible (<2%). A ce jour, l'éthylhexyl methoxycinnamate n'a entraîné aucune réaction de sensibilisation ou d'irritation cutanée chez le cobaye.

Après administration orale répétée à forte dose chez le rat, l'éthylhexyl methoxycinnamate a montré un impact hépatique, se manifestant par une augmentation pondérale du foie. Il a également entraîné une éosinophilie cytoplasmique hépatique. De plus, l'éthylhexyl methoxycinnamate est à l'origine d'effets gastriques chez le rat, marqués par des ulcérations de la muqueuse de l'estomac. Chez le rat, une diminution de l'appétit et du poids corporel ont également été observées, ainsi qu'un impact sur la fertilité femelle et le développement. L'éthylhexyl methoxycinnamate est à l'origine d'une diminution du poids des ovaires maternels et d'une diminution du poids des portées après exposition durant la gestation. Cet effet chez le

nourrisson est l'origine d'un retard de croissance et plus particulièrement d'un retard de maturation sexuelle. Aucun effet sur la fertilité masculine n'a été constaté.

Une augmentation du poids de l'utérus et des modifications morphologiques (effets utérotrophiques) sont à noter chez le rat. De plus, l'éthylhexyl methoxycinnamate a montré un effet sur la thyroïde chez le rat, se manifestant par une augmentation du poids de cette glande, ainsi qu'une diminution du taux en T4. Cependant, les mécanismes à l'origine de ces effets ne sont pas connus.

Lors d'études *in vitro*, à forte dose, l'éthylhexyl methoxycinnamate a montré une faible activité oestrogénique, androgénique et anti-androgénique. Cependant, ces effets se sont avérés inexistantes dans d'autres études.

L'éthylhexyl methoxycinnamate n'a pas présenté d'effet génotoxique au cours des différentes études réalisées.

3.4.4. Effets chez l'Homme

L'éthylhexyl methoxycinnamate a entraîné des réactions allergiques après administration cutanée, en condition occlusive. Cependant, cet effet n'a été observé que rarement et se manifestait par des allergies de contact, accentuées par le soleil.

3.4.5. Positionnement ECHA

Sur la base des notifications CLP, l'ECHA n'a pas proposé de classification pour l'éthylhexyl méthoxycinnamate.

Le Danish Hydrolic Institute positionne l'éthylhexyl methoxycinnamate comme un PE de classe 1. Cependant, selon le CSSC, l'éthylhexyl methoxycinnamate est classé parmi les substances sûres pour un usage cosmétique puisque les doses à l'origine des effets PE sont très éloignées des doses usuelles utilisées en cosmétologie. L'éthylhexyl methoxycinnamate est aussi mentionnée comme substance faiblement sensibilisante et faiblement irritante chez l'Homme par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS). De plus, l'éthylhexyl methoxycinnamate est mentionné comme substance nuisible pour les organismes aquatiques par l'Observatoire des Cosmétiques, une plateforme indépendante assurant une veille en matière d'information sur les cosmétiques.

3.5. Nanoparticules

Les nanoparticules appartiennent à la grande famille des nanomatériaux, qui comprend également les nanocapsules, les liposomes et les systèmes dispersés liquides. Les nanoparticules sont définies par le Règlement européen des cosmétiques n°1223/2009 comme tout « *matériau insoluble ou bio-persistant fabriqué intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nm* ».

Les nanoparticules sont également définies par la CE comme tout « *matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50% des particules dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1nm et 100nm* ». En France, les nanoparticules peuvent donc englober différentes substances chimiques, à condition qu'elles répondent à ces définitions.

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives aux nanoparticules sont résumées ci-après (49–53).

3.5.1. Caractéristiques

Les dénominations et autres caractéristiques des principales nanoparticules potentiellement présentes dans les cosmétiques, sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Dénominations et autres fonctions du dioxyde de titane et de l'oxyde de zinc potentiellement présent dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autres fonctions
Titanium dioxide	Dioxyde de titane	Colorant blanc Opacifiant Additif alimentaire
Zinc oxide	Oxyde de zinc	Agent de foisonnement Agent de protection de la peau Colorant blanc

3.5.2. Cadre réglementaire

Depuis 2013, avant toute utilisation dans un cosmétique, les nanoparticules doivent être déclarées six mois avant la mise sur le marché du cosmétique à la CE pour évaluation par le CSSC. Les cosmétiques mis sur le marché avant la date d'application de cette réglementation, c'est-à-dire avant le 11 juillet 2013, ne sont pas soumis à cette réglementation. Les substances listées sous une forme nano dans les Annexes III, IV, V et VI du Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, ne sont également pas impactés par cette réglementation. Lors de la déclaration des nanoparticules doivent être précisées l'identification, la quantité utilisée estimée, les données toxicologiques et les données de sécurité de la substance. Les nanoparticules doivent être inscrites dans la liste des ingrédients des cosmétiques ; sur l'emballage, elles apparaissent sous la forme INCI [nano].

En ce qui concerne le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc, ils sont inscrits à l'Annexe VI du Règlement européen des cosmétiques n°1223/2009 et sont ainsi exempts de déclaration avant leur mise sur le marché. Le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc sont réglementés à une concentration maximale de 25% en tant que filtre UV par le Règlement CE n°1223/2009 ; cette restriction s'applique à la somme totale de la substance chimique, c'est-à-dire entre sa forme nano et non-nano. Le dioxyde de titane doit assurer une pureté supérieure ou égale à 99% et l'oxyde de zinc à 96%.

Plusieurs évaluations de ces deux substances chimiques doivent voir le jour dans les prochaines années. Le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc sont en cours d'évaluation, respectivement depuis 2014 et 2016, dans le cadre du CoRAP pour leur potentiel CMR, ainsi que pour évaluer le potentiel sensibilisant respiratoire, bioaccumulable et persistant du dioxyde de titane. Par ailleurs, le dioxyde de titane fait partie de la liste (établie en 2019) des substances à évaluer pour son potentiel cancérigène dans le cadre des monographies du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Depuis le 1^{er} janvier 2020, la France a suspendu la mise sur le marché des aliments contenant du dioxyde de titane, face aux pressions des sociétés de consommateurs. Son utilisation dans les cosmétiques fait également l'objet de débat.

3.5.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Le risque lié aux nanoparticules est difficile à évaluer puisqu'il doit tenir compte du risque lié à la taille des substances, mais également du risque lié à la substance elle-même. Il faut

également tenir compte du risque de relargage des nanoparticules potentiellement contenues dans l'emballage des cosmétiques.

- *Risque lié à la taille des nanoparticules :*

De par leur petite taille, les nanoparticules peuvent être absorbées plus facilement par l'organisme. Par voie orale, les nanoparticules peuvent être absorbées *via* les cosmétiques appliqués sur les lèvres ou la muqueuse buccale. Par voie cutanée, les nanoparticules peuvent être absorbées *via* l'application de cosmétique, en particulier sur une peau lésée et peuvent être à l'origine de faible irritation de la peau et des yeux. Cette voie d'exposition peut également entraîner des sensibilisations et des réactions allergiques cutanées. Par inhalation, les nanoparticules peuvent aussi être absorbées *via* les cosmétiques présentés sous forme d'aérosol ; ils peuvent être à l'origine d'inflammation et de maladies pulmonaires chroniques, voire de cancers pulmonaires. Des évaluations sont en cours afin de quantifier ce risque.

Par ailleurs, les nanoparticules peuvent se distribuer plus facilement dans l'organisme grâce à leur petite taille. Ainsi, elles peuvent s'accumuler dans les organes, en particulier les organes fortement irrigués (foie, cœur, rate et cerveau), mais aussi dans les poumons qui représentent une porte d'entrée majeure des nanoparticules.

- *Risque lié aux constituants des nanoparticules :*

Du fait de leur potentiel effet sensibilisant pulmonaire, le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc ne doivent pas être utilisés dans les cosmétiques lorsqu'une exposition par inhalation est possible.

Le risque génotoxique de ces substances chimiques ne peut être exclu. Pour le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc, des mécanismes de production d'espèces réactives à l'oxygène ont été mis en évidence *in vitro* ; ils sont à l'origine de dommages de l'ADN et modulation de certains gènes.

Le risque cancérigène lié à l'exposition à ces substances ne peut pas être exclu, en particulier avec le dioxyde de titane, qui a présenté des effets cancérogènes chez le rat après inhalation.

3.5.4. Effets chez l'Homme

L'Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement (RIVM) a établi que le risque hépatotoxique du dioxyde de titane sous sa forme nano ne peut être exclu de par son

exposition globale, notamment alimentaire et cosmétique (les dentifrices sont particulièrement mis en cause).

3.5.5. Positionnement ECHA

La classification du dioxyde de titane d'un point de vue cancérigène fait débat. Actuellement, il est classé parmi les substances de catégorie 2B par le CIRC, et ce quelle que soit sa taille. Sur la base des notifications CLP et REACH, l'ECHA classe le dioxyde de titane parmi les cancérigènes de catégorie 2.

A ce jour, il n'existe pas de données pertinentes sur le potentiel reprotoxique du dioxyde de titane, mais l'oxyde de zinc est, quant à lui, suspecté de nuire à la fertilité et à l'enfant à naître (catégorie 1A) par l'ECHA, sur la base des notifications CLP et REACH.

Par ailleurs, pour l'ECHA, les nanoparticules sont suspectées d'être toxiques pour la faune et la flore aquatique. L'oxyde de zinc est classé comme substance toxique pour les organismes aquatiques de catégorie 1, avec des effets immédiats et durables, dans la classification harmonisée CLP.

3.6. Hydroxyanisole butylé

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives à l'hydroxyanisole butylé sont résumées ci-après (54–57).

3.6.1. Caractéristiques

L'hydroxyanisole butylé est principalement utilisé dans les cosmétiques comme agent antioxydant. Ses dénominations et caractéristiques sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Dénominations et autre fonction de l'hydroxyanisole butylé potentiellement présent dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autre fonction
Butylated hydroxyanisole (ou BHA)	Hydroxyanisole butylé	Agent masquant

3.6.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, l'hydroxyanisole butylé n'est pas soumis à restriction.

Plusieurs évaluations de l'hydroxyanisole butylé doivent voir le jour dans les prochaines années. En effet, l'hydroxyanisole butylé est en cours d'évaluation, depuis 2015, dans le cadre du CoRAP pour son potentiel CMR. De plus, l'hydroxyanisole butylé fait partie de la liste des substances non prioritaires établie en 2019 par la CE, afin d'évaluer son potentiel caractère PE.

3.6.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Sur modèles animaux, après administration orale, l'hydroxyanisole butylé présente un effet hépatique qui se manifeste par une hypertrophie hépatique (cochon, chien, souris et rat) et un impact sur les activités enzymatiques hépatiques (souris). L'hydroxyanisole butylé peut ainsi agir sur le métabolisme du cholestérol et des médicaments. Ces effets se sont montrés réversibles à l'arrêt.

Après administration orale répétée chez le rat, le hydroxyanisole butylé a aussi induit des effets rénaux, avec une modification de l'équilibre hydro-électrolytique, une expansion de la cavité rénale et une nécrose des reins.

Sur modèles animaux (rat, souris et lapin), après administration orale à forte dose, l'hydroxyanisole butylé a montré un impact sur le développement pendant la gestation. De plus, l'hydroxyanisole butylé a entraîné une diminution du poids de l'utérus par effet anti-ostrogénique, ainsi qu'une augmentation de la mortalité maternelle et fœtale. Il a également provoqué une diminution du poids corporel et des réflexes exploratoires des descendants. Une modification comportementale a également été observée chez la descendance.

L'hydroxyanisole butylé s'est avéré non mutagène au cours de plusieurs études *in vitro* et *in vivo* chez le rat. Cependant, l'un de ses métabolites, le 2-terbutyl-hydroquinone, a montré des réponses positives aux tests *in vitro* de mutagénicité, par production de réactif oxygéné.

Lors des études de cancérogénèse, chez le rat après administration orale répétée, l'hydroxyanisole butylé a entraîné des hyperplasies et des carcinomes de l'estomac antérieur. Cet effet ne s'est pas reproduit chez le cochon ou le singe.

3.6.4. Effets chez l'Homme

Des cosmétiques contenant une faible dose de hydroxyanisole butylé ont montré un effet irritant cutané léger à modéré après application cutanée, se manifestant par quelques cas rares d'érythème, d'œdème et de dermatite de contact. Cependant, la cause de ces réactions cutanées peut être attribuée au hydroxyanisole butylé comme aux autres composants des cosmétiques. Par ailleurs, après administration orale, le hydroxyanisole butylé a entraîné des réactions allergiques.

Concernant les effets cancérigènes, les effets observés chez l'animal (au niveau de l'estomac antérieur) ne peuvent servir de support pour conclure sur le risque cancérigène chez l'Homme, ce dernier étant dépourvu de cet organe.

3.6.5. Positionnement ECHA

Sur la base des notifications CLP et REACH, l'ECHA classe l'hydroxyanisole butylé parmi les irritants cutanés et oculaires de catégorie 2. De la même façon, l'ECHA fait mention d'un possible impact sur la fertilité et sur l'enfant à naître de catégorie 2. L'ECHA suspecte également un effet cancérigène de catégorie 2, sur la base des notifications CLP et REACH. Parallèlement, le CIRC classe l'hydroxyanisole butylé parmi les substances cancérigènes de catégorie 2B. Par ailleurs, l'hydroxyanisole butylé est classé par l'ECHA comme substance toxique pour les organismes aquatiques de catégorie 2, avec des effets durables.

3.7. Hydroxytoluène butylé

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives à l'hydroxyanisole butylé sont résumées ci-après (58–61)

3.7.1. Caractéristiques

L'hydroxytoluène butylé est principalement utilisé dans les cosmétiques comme agent antioxydant. Ses dénominations et caractéristiques sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Dénominations et autre fonction de l'hydroxytoluène butylé potentiellement présent dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autre fonction
Butyl Hydroxy Toluene (BHT)	Hydroxytoluène butylé	Agent masquant

L'hydroxytoluène butylé est susceptible de contenir plusieurs impuretés, qui peuvent être à l'origine de réactions en cascade, aboutissant à des métabolites toxiques. Par ailleurs, l'hydroxytoluène butylé est également utilisé comme additif alimentaire ; l'exposition globale au hydroxytoluène butylé n'est donc pas uniquement due aux cosmétiques.

3.7.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, l'hydroxytoluène butylé n'est pas soumis à restriction ; il est aussi considéré comme respectant les critères d'innocuité par le CIR. Cependant, le CIR se place en faveur de l'innocuité de l'hydroxytoluène butylé pour une concentration maximale de 1%. Plusieurs évaluations de l'hydroxytoluène butylé doivent voir le jour dans les prochaines années. En effet, depuis 2016, dans le cadre du CoRAP, l'hydroxytoluène butylé est en cours d'évaluation pour son potentiel CMR. De plus, l'hydroxytoluène butylé fait partie de la liste des substances prioritaires établie par la CE, en 2019, afin d'évaluer son potentiel caractère PE.

3.7.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Après exposition cutanée à l'hydroxytoluène butylé à forte dose chez la souris, aucune sensibilisation n'a été observée en condition occlusive ; cependant, une irritation modérée s'est produite.

Sur modèles animaux (souris, hamster et rat), après administration orale répétée, à différentes doses, l'hydroxytoluène butylé induit une hypertrophie du foie et une augmentation des activités enzymatiques hépatiques ; il peut ainsi agir sur le métabolisme du cholestérol et des médicaments. Des hyperplasies et fibroses du foie ont également été observées, ainsi qu'une augmentation pondérale des reins, et une diminution du poids corporel a également été observée, de manière plus importante chez les rats que chez les rates.

Après administration orale à forte dose chez le rat, l'hydroxytoluène butylé a entraîné une hémolyse des réticulocytes, une hypotherbinémie et une déplétion en vitamine K. Une inhibition de l'agrégation plaquettaire ainsi qu'une diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation ont également été observées, pouvant être à l'origine d'hémorragie potentiellement létale.

Après administration cutanée répétée chez la souris, l'hydroxytoluène butylé induit une augmentation pondérale des poumons, ainsi qu'une augmentation de l'activité enzymatique pulmonaire et une modification morphologique des alvéoles. Ces effets sont plus marqués chez les femelles que chez les mâles, et sont d'autant plus présents que l'hydroxytoluène butylé est associé à l'hydroxyanisole butylé.

Chez le rat et la souris, après administration orale pendant la gestation, l'hydroxytoluène butylé ne présente pas un profil tératogène. Mais, il peut entraîner un retard de croissance et une modification comportementale chez les descendants. Cependant, ces études sont jugées peu fiables d'un point de vue statistique, de par leur ancienneté. Toutefois, l'hydroxytoluène butylé passe la barrière placentaire et peut s'accumuler dans les tissus adipeux ; de ce fait, il a été retrouvé dans le lait maternel. L'hydroxytoluène butylé présente un potentiel effet PE. En effet, l'hydroxytoluène butylé a montré une activité oestrogénique et anti-androgénique lors d'étude *in vitro*. Chez le rat, l'hydroxytoluène butylé a également entraîné des effets ciblant la thyroïde ; il est ainsi à l'origine d'une modification de la concentration en hormones thyroïdiennes, d'hyperplasie et de tumeurs de la thyroïde. De plus, l'hydroxytoluène butylé est à l'origine d'une augmentation pondérale des glandes surrénales chez le rat.

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* (rat et souris) soulignent l'absence d'effet génotoxique de l'hydroxytoluène butylé. Cependant, une étude chez la souris fait mention d'un potentiel génotoxique de l'hydroxytoluène butylé après administration orale, avec des effets observés préférentiellement au niveau de la vessie, du cerveau, de l'estomac et du colon.

3.7.4. Effets chez l'Homme

Après administration cutanée unique, en condition occlusive, l'hydroxytoluène butylé a entraîné des réactions cutanées allergiques. Après application d'un produit capillaire, l'hydroxytoluène butylé a également entraîné un œdème inflammatoire avec démangeaison au niveau du visage et du cuir chevelu associé à un gonflement des ganglions lymphatiques.

3.7.5. Positionnement ECHA

Le CIRC classe l'hydroxytoluène butylé parmi les substances cancérigènes de catégorie 3 ; l'ECHA ne fait pas mention d'une classification sur l'effet cancérigène de cette substance. L'hydroxytoluène butylé est classé comme substance toxique pour les organismes aquatiques de catégorie 1, avec des effets immédiats et durables, sur la base des notifications CLP et REACH.

Par ailleurs, le CIR établit que l'hydroxytoluène butylé augmente la pénétration des autres ingrédients présents dans les cosmétiques ; cet élément doit être pris en compte lors de la formulation.

3.8. Résorcinol

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives au résorcinol sont résumées ci-après.

3.8.1. Caractéristiques

Le résorcinol est principalement utilisé dans les cosmétiques comme agent antioxydant. Ses dénominations et caractéristiques sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 8.

Tableau 8: Dénominations et autres fonctions du résorcinol potentiellement présent dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autres noms	Autres fonctions
Resorcinol	Résorcinol	Benzène-1,3-diol	Agent parfumant Colorant capillaire Dénaturant

Le résorcinol est également utilisé comme additif alimentaire, l'exposition globale au résorcinol n'est donc pas uniquement due aux cosmétiques.

3.8.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, le résorcinol est autorisé uniquement dans certains types de produits, à savoir dans les colorants capillaires et pour cils, les lotions capillaires et les shampooings. Le résorcinol est réglementé à une concentration maximale de 0.5% dans les lotions capillaires et les shampooings, et à une concentration maximale de 1.25% dans les deux types de colorants. Le résorcinol ne doit être employé que par des professionnels en tant que colorants pour cheveux et cils. Le résorcinol est déconseillé chez les moins de 16 ans. De nombreuses précautions de manipulation et d'utilisation sont mentionnées sur l'étiquette des cosmétiques contenant du résorcinol.

Plusieurs évaluations du résorcinol doivent voir le jour dans les prochaines années. En effet, depuis 2019, dans le cadre du CoRAP, le résorcinol est en cours d'évaluation pour son potentiel CMR. De plus, le résorcinol fait partie de la liste des substances prioritaires établie par la CE en 2019, afin d'évaluer son potentiel caractère PE.

3.8.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Sur modèles animaux (lapin), le résorcinol n'a pas montré d'effet irritant au niveau cutané, mais il a entraîné une irritation modérée au niveau oculaire.

L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) mentionne un effet neurotoxique pour le résorcinol ; cependant, l'étude à l'origine de ces effets sur le système nerveux central n'est pas détaillée.

Aucun effet reprotoxique ou tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin, quelle que soit la voie d'administration étudiée.

Le résorcinol a montré un potentiel effet PE par action sur la thyroïde après administration orale répétée ou sous-cutanée à forte dose chez le rat. Le résorcinol est ainsi à l'origine d'une hypertrophie de la thyroïde, d'une augmentation en TSH et d'une diminution des taux en T3 et T4. Ces effets sont espèces dépendantes, le rat s'étant avéré l'espèce la plus sensible. Cet impact thyroïdien semble dû à l'inhibition des enzymes thyroïdiennes. Cependant, d'autres études montrent une absence d'effet du résorcinol sur la thyroïde ; des études complémentaires sont donc nécessaires. Par ailleurs, aucune activité oestrogénique ou anti-oestrogénique n'a été montrée *in vitro*.

Lors d'études de génotoxicité *in vitro*, le résorcinol a induit des effets clastogènes, mais ces effets n'ont pas été confirmés lors d'étude *in vivo* (chez le rat). De ce fait, le résorcinol est considéré comme non génotoxique. De plus, de nombreuses études montrent une absence d'effet mutagène. Par ailleurs, aucun élément en faveur d'un effet cancérigène n'a été observé.

3.8.4. Effets chez l'Homme

Le résorcinol a montré un effet sensibilisant, se manifestant par des réactions allergiques cutanées.

Des cas cliniques impliquant le résorcinol sont rapportés. Ils montrent que l'utilisation répétée d'onguent contenant de forte dose de résorcinol dans le traitement de plaies et d'ulcères cutanés peut entraîner des effets secondaires au niveau de la thyroïde. En effet, ces cas cliniques ont révélé l'apparition d'hypothyroïdisme. Toutefois, cet effet est réversible à l'arrêt d'exposition. Aucun effet n'a été montré après application cutané ou après inhalation lors d'études épidémiologiques transversales, chez des sujets exposés professionnellement.

3.8.5. Positionnement ECHA

Sur la base de la classification harmonisée CLP, l'ECHA classe le résorcinol parmi les irritants cutanés et oculaires de catégorie 2. L'ECHA fait également mention d'un effet sensibilisant de catégorie 1B, sur la base des notifications CLP et REACH. L'ECHA fait également mention de ses propriétés PE suspectées par le REACH. Parallèlement, le CIRC classe le résorcinol parmi les substances cancérigènes de catégorie 3, c'est-à-dire comme substance inclassable vis-à-vis de sa cancérogénicité pour l'Homme. L'ECHA ne fait pas mention d'une classification pour l'effet cancérigène de cette substance. Par ailleurs, sur la base de la classification harmonisée CLP, le résorcinol est classé comme substance toxique pour les organismes aquatiques de catégorie 1, pour les effets immédiats ; sur la base des notifications CLP et REACH, le résorcinol est classée catégorie 3 pour les effets durables sur les organismes aquatiques.

3.9. Phénoxyéthanol

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives au phénoxyéthanol sont résumées ci-après (62–65).

3.9.1. Caractéristiques

Le phénoxyéthanol est principalement utilisé dans les cosmétiques comme conservateur. Ses dénominations et caractéristiques sont présentés, de manière non exhaustive, dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Dénominations du phénoxyéthanol potentiellement présent dans les cosmétiques

INCI	Nom français
Phenoxyethanol	Phénoxyéthanol

3.9.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, le phénoxyéthanol peut être présent dans tous les cosmétiques jusqu'à la teneur maximale de 1%. Dans ces conditions, aucun risque pour la santé n'est alors identifié pour les utilisateurs de ces produits, y compris pour les enfants de moins de trois ans.

Cependant, en France, l'ANSM recommande de ne pas dépasser la teneur de 0,4% en phénoxyéthanol dans les cosmétiques destinés aux adultes, et déconseille l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits destinés aux enfants de moins de trois ans, du fait d'une marge de sécurité insuffisante.

3.9.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Sur modèles animaux (cobaye), le phénoxyéthanol n'a pas montré d'effet sensibilisant. Chez le lapin, il a entraîné un léger effet irritant cutané, marqué par des rougeurs et des érythèmes, ainsi qu'un effet irritant modéré au niveau oculaire, pouvant entraîner des dommages réversibles de la cornée.

Chez le rat, après administration orale répétée à forte dose, le phénoxyéthanol a induit une hypertrophie hépatique, ainsi qu'une augmentation des activités enzymatiques hépatiques. Une diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique et de la cholestérolémie a également été observée. Les effets hépatiques sont plus ou moins réversibles en fonction de la dose et de la durée d'exposition. Le phénoxyéthanol a également montré un impact sur le système nerveux, avec des effets de type léthargie et ataxie.

Chez le lapin et le rat, après administration orale et cutanée répétée, à forte dose, le phénoxyéthanol peut induire des anémies et des hémolyses, potentiellement létales. Ces effets se sont révélés espèces-dépendantes, le lapin étant l'espèce la plus sensible. Ces effets hématologiques entraînent aussi une répercussion sur le système rénal, se manifestant parfois par des lésions des tubes rénaux.

Chez la souris, après administration orale à forte dose, dans quelques études, le phénoxyéthanol a montré des effets reprotoxiques, se caractérisant par une diminution du nombre d'individus par portée et par une augmentation de la mortalité néonatale ; une diminution du poids fœtal et des retards de croissance ont également été observés.

Après inhalation répétée chez le rat, le phénoxyéthanol a entraîné une irritation des voies respiratoires et une augmentation du poids des poumons.

Le phénoxyéthanol n'a pas montré d'effet génotoxique ou mutagène au cours des différentes études. Par ailleurs, il n'existe pas d'élément en faveur d'un effet cancérigène du phénoxyéthanol.

3.9.4. Effets chez l'Homme

Après administration cutané répétée, le phénoxyéthanol a entraîné quelques cas de réactions allergiques cutanées, se manifestant par de l'eczéma ou de l'urticaire. Aucun effet irritant n'a été observé. De plus, une étude rapporte que le phénoxyéthanol a montré un impact sur le système nerveux plus ou moins réversible à l'arrêt après administration cutanée répétée. Ces effets se sont manifestés par des céphalées, des vertiges, des asthénies, des paresthésies, des euphories et des pertes de mémoire. Ces données sont à considérer avec précaution, car l'association entre l'exposition au phénoxyéthanol et l'apparition d'effets est faible.

3.9.5. Positionnement ECHA

Sur la base de la classification harmonisée CLP, l'ECHA classe le phénoxyéthanol parmi les irritants oculaires de catégorie 2. L'ECHA ne fait pas mention d'une classification pour les effets sur les organismes aquatiques.

3.10. Triclosan

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives au triclosan sont résumées ci-après (66,67)

3.10.1. Caractéristiques

Le triclosan est utilisé dans les cosmétiques comme conservateur. Ses dénominations et autres fonctions sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Dénominations et autre fonction du triclosan potentiellement utilisé dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autre fonction
Triclosan	Triclosan	Agent déodorant

3.10.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, le triclosan est réglementé à une teneur maximale de 0.2% dans les bains de bouche et de 0.3% dans certains autres produits cosmétiques tels que les dentifrices, savons pour les mains et le corps, gels-douche, déodorants en stick, poudres pour visage et fond de teint, et produits destinés au nettoyage des ongles. Par ailleurs, le triclosan fait partie de la liste des substances prioritaires établie par la CE en 2019, afin d'évaluer son potentiel caractère PE.

La FDA a mentionné le triclosan comme « source de risque inutile » ; elle interdit la vente de certains produits conseils en contenant tant que les preuves de sa sécurité d'emploi à long terme et tant que son intérêt supérieur aux alternatives existantes n'a pas été apportée.

3.10.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Sur modèles animaux (lapin - cobaye), le triclosan a montré un effet irritant cutané et oculaire. Après administration orale à forte dose, le triclosan est associé à une augmentation des pathologies gastriques et de néphropathies.

Le triclosan n'a montré aucun effet sur la reproduction, la fertilité et le développement au cours des différentes études réalisées sur des souris, rats, hamsters et lapins. Cependant, selon quelques études, le triclosan a montré un potentiel effet PE, se manifestant par une faible activité

oestrogénique, anti-oestrogénique, androgénique et anti-androgénique lors d'études *in vitro* et *in vivo* (amphibiens, et poissons). Après administration orale répétée à différentes doses, un impact sur la synthèse des hormones thyroïdiennes a également été mentionné, se traduisant par une hypothyroïdisme chez le rat et les amphibiens. A ce jour, ces effets restent controversés.

Le triclosan n'a pas montré d'effet génotoxique.

Une seule étude a rapporté une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques après administration orale répétée de triclosan chez la souris. Des études complémentaires sont en cours.

3.10.4. Effets chez l'Homme

Aucune information sur les effets potentiels chez l'Homme du triclosan n'a été trouvée lors de nos recherches.

3.10.5. Positionnement ECHA

Sur la base de la classification harmonisée CLP, le triclosan est classé parmi les irritants cutanés et oculaires de catégorie 2. De la même façon, l'ECHA classe le triclosan parmi les substances toxiques pour les organismes aquatiques de catégorie 1, avec des effets immédiats et durables. Il est également qualifié de substance potentiellement persistante, bioaccumulable et toxique pour l'environnement par l'Observatoire des Cosmétiques. Par ailleurs, le triclosan est suspecté d'induire des phénomènes de résistance aux antimicrobiens.

3.11. Thiazoline

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives aux thiazolines sont résumées ci-après (68–73).

3.11.1. Caractéristiques

Les thiazolines sont utilisées dans les cosmétiques comme conservateur. Leurs dénominations sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Dénominations des thiazolines potentiellement présentes dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autres noms
Méthylchloroisothiazolinone (MCIT)	Méthylchloroisothiazolinone	MCIT
Méthylisothiazolinone (MIT)	Méthylisothiazolinone	MIT

3.11.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, la méthylisothiazolinone est réglementée à une concentration maximale de 0.0015% dans les produits à rincer et est interdit dans les produits sans rinçage. La méthylisothiazolinone et la méthylchloroisothiazolinone peuvent être associées dans les cosmétiques ; le Règlement CE n°1223/2009 établit la concentration maximale de ce mélange à 0.0015%.

3.11.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Sur modèles animaux (cobaye - souris), la méthylisothiazolinone et la méthylchloroisothiazolinone présentent un fort effet sensibilisant. De plus, ils ont un fort pouvoir corrosif et irritant au niveau cutané et oculaire chez le lapin. Des érythèmes, œdèmes et escarres ont été observé au niveau des sites d'application cutanée chez le lapin.

Après administration orale unique ou répétée chez le rat et le lapin, la méthylisothiazolinone et la méthylchloroisothiazolinone ont également un impact sur le système digestif, se manifestant par des irritations gastriques, et pouvant être à l'origine d'une perte de poids. A forte dose, la méthylisothiazolinone et la méthylchloroisothiazolinone ont également été à l'origine d'une léthargie et d'une ataxie. De plus, la méthylisothiazolinone a montré un impact sur le système nerveux lors d'étude *in vitro* et *in vivo* (amphibien), se manifestant par une dégénérescence des cellules du système nerveux central.

Après inhalation unique ou répétée, la méthylisothiazolinone et la méthylchloroisothiazolinone ont également montré des effets pulmonaires chez le rat et le lapin. En effet, une irritation des voies respiratoires supérieures, une dyspnée et une rhinorrhée ont été observées. Cet impact pulmonaire s'est parfois associé à une perte de poids corporel lors des études chroniques.

A ce jour, la méthylisothiazolinone et la méthylchloroisothiazolinone n'ont montré aucun effet reprotoxique ou tératogène au cours des études réalisées chez le rat et le lapin.

La méthylisothiazolinone et la méthylchloroisothiazolinone ont entraîné un effet génotoxique *in vitro*, mais cet effet n'a pas été confirmé lors d'étude *in vivo* chez la souris et le rat. Par ailleurs, ils n'ont pas montré d'effet cancérigène lors des différentes études réalisées chez la souris.

3.11.4. Effets chez l'Homme

La méthylisothiazolinone et la méthylchloroisothiazolinone ont montré un effet sensibilisant cutané, marqué par des réactions allergiques de type eczéma ou dermatite de contact, potentiellement aggravé par le soleil. Ces dernières se sont parfois associées à des signes généraux, tels qu'une hyperthermie, une asthénie et une rhino-conjonctivite. De plus, la méthylisothiazolinone et la méthylchloroisothiazolinone sont mentionnées dans le rapport de la cosmétovigilance de 2010 pour leurs potentiels sensibilisants fréquemment rapportés. L'INRS rapporte que la méthylchloroisothiazolinone aurait un pouvoir sensibilisant supérieur à la méthylisothiazolinone. La méthylisothiazolinone et la méthylchloroisothiazolinone sont également mentionnées comme forts irritants cutanés et oculaires, à l'origine d'irritation, voire de brûlure.

Une pneumotoxicité est également observée chez l'Homme ; celle-ci est marquée par une irritation des voies respiratoires supérieures et de l'asthme, ce dernier symptôme étant majoritairement présent après exposition professionnelle.

3.11.5. Positionnement ECHA

Selon la classification harmonisée CLP, la méthylisothiazolinone est classée comme substances sensibilisantes cutanées de catégorie 1A, comme substances corrosives cutanées de catégorie 1B et comme substances à l'origine de dommages oculaires de catégorie 1. De la même façon, la méthylisothiazolinone est classée comme substance toxique pour les organismes aquatiques de catégorie 1, avec des effets immédiats et durables. La méthylchloroisothiazolinone est classée dans les mêmes catégories que la méthylisothiazolinone par l'ECHA, mais sur la base des notifications CLP.

3.12. Parabènes

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives aux parabènes sont résumées ci-après (74–84).

3.12.1. Caractéristiques

Les parabènes sont utilisés dans les cosmétiques comme conservateurs. Leurs dénominations et autres caractéristiques sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Dénominations et autres fonctions des parabènes potentiellement utilisés dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autre fonction
Methylparaben	Méthylparabène	/
Ethylparaben	Ethylparabène	/
Propylparaben	Propylparabène	Agent parfumant
Butylparaben	Butylparabène	Agent masquant

Les parabènes sont également utilisés dans l'alimentation et les médicaments ; l'exposition globale aux parabènes n'est pas uniquement due aux cosmétiques.

3.12.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, le méthyl- et l'éthylparabène sont réglementés à une concentration individuelle maximale de 0.4% dans les produits finis. De même, le propyl- et le butylparabène sont réglementés à une concentration individuelle maximale de 0.14% dans les produits finis ; ils sont interdits dans les produits sans rinçage destinés au siège des enfants de moins de 3 ans. Les parabènes peuvent être associés dans les cosmétiques, cependant le Règlement CE n°1223/2009 fixe la concentration maximale à 0.8% en parabènes totaux.

Plusieurs évaluations des parabènes doivent voir le jour dans les prochaines années. En effet, le méthyl- et le propylparabène sont en cours d'évaluation, respectivement depuis 2014 et 2015, dans le cadre du CoRAP pour leur potentiel CMR et PE. En 2021, l'éthylparabène doit également être évalué dans le cadre du CoRAP pour son potentiel PE. Le propylparabène fait partie de la liste des substances prioritaires établie par la CE, en 2019, afin d'évaluer son

potentiel PE ; cependant, le méthyl- et butylparabène ont été considérés comme des substances non prioritaires. Les parabènes appartiennent aussi à la liste des substances à évaluer en priorité pour les monographies du CIRC, qui sont attendues pour 2024.

3.12.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Sur modèle animal (lapin), le méthyl-, éthyl- et propylparabène ont montré un léger effet irritant cutané ; le méthyl- et l'éthylparabène ont montré un léger effet irritant oculaire.

Après administration orale répétée chez le rat, les parabènes ont montré un impact hépatique se manifestant par une augmentation pondérale du foie, une altération de la structure hépatique, mais aussi de son système veineux et des voies biliaires. Une augmentation de l'activité enzymatique hépatique et une diminution des protéines sériques totales ont également été observées.

De plus, après administration orale répétée chez le rat, le lapin, la souris et le hamster, les parabènes ont montrés différents effets sur le système reproducteur et le développement. En effet, la fertilité mâle a été impactée par des modifications de la spermatogénèse, du taux en testostérone, du poids des testicules et de la prostate. La fertilité féminine a également été affectée par des modifications de la croissance des glandes mammaires, du poids de l'utérus et des ovaires, de la durée du cycle menstruel et parfois par des hypertrophies du myomètre. Le développement embryonnaire, fœtal et infantile a également été modifié après exposition maternelle, durant la gestation et la lactation, à différentes doses de parabènes. Une modification de la croissance, notamment de la circonférence crânienne a aussi été observée, ainsi que des anomalies vasculaires et viscérales. Des prématurités, des modifications de la fréquence cardiaque sont également à noter. Le propyl- et le butylparabène sont reprotoxiques à des doses plus faibles que le méthyl- et l'éthylparabène. Par ailleurs, les parabènes ont montré une activité oestrogénique, plus ou moins marquée en fonction des substances, et une activité anti-androgénique *in vitro*.

Les parabènes ont induit de rares cas d'aberrations chromosomiques ou de dommages de l'ADN au niveau des appareils reproducteurs mâle et femelle après administration orale répétée chez le rat.

De nombreuses études ont montré une absence d'effet cancérigène des parabènes. Cependant, une étude fait mention d'un lien entre cancer du sein et parabènes ; les conditions de réalisation

de cette étude ne sont pas conformes à la réglementation, le lien de causalité ne peut donc pas être établi. Mais, une affinité particulière des parabènes pour les glandes mammaires est malgré tout constatée chez le rat.

3.12.4. Effets chez l'Homme

Les parabènes ont montré un potentiel sensibilisant cutané, marqué par des dermatites de contact. Cependant, les parabènes se sont montrés peu irritants au niveau cutané et oculaire, aux concentrations usuelles des cosmétiques.

Les parabènes ont aussi montré un impact sur les poumons, se manifestant par une irritation des voies respiratoires supérieures. De plus, les parabènes sont suspectés d'être impliqués dans l'augmentation de l'incidence de l'asthme infantile. Le risque pulmonaire *via* l'inhalation des cosmétiques est à exclure, puisque les parabènes contenus dans les cosmétiques n'atteignent pas l'appareil respiratoire, du fait de leur taille importante.

Des études ont mis en évidence une association entre l'exposition *in utero* aux parabènes (suite à l'utilisation de cosmétiques par la mère) et l'augmentation du poids de naissance et jusqu'à l'âge de trois ans.

3.12.5. Positionnement ECHA

Sur la base des notifications CLP, les parabènes sont classés parmi les substances ayant un effet irritant cutané et oculaire de catégorie 2. Ils sont également mentionnés comme irritant respiratoire par l'ECHA, selon les notifications CLP. De plus, ils ont été reconnus comme allergisant cutané par l'ANSM en 2011. L'ECHA fait également mention d'un effet allergisant cutané pour l'éthylparabène, sur la base des notifications CLP.

L'ECHA retient des propriétés PE pour les parabènes suspectés par le REACH.

Par ailleurs, selon les notifications CLP, le méthylparabène est classé par l'ECHA comme substance toxique pour les organismes aquatiques de catégorie 3, avec des effets durables. Les autres parabènes ne sont pas classés par l'ECHA comme substance toxique pour les organismes aquatiques.

Il est à noter que la toxicité des parabènes augmente avec la longueur de la chaîne alkyle : le propyl- et le butylparabène sont les parabènes les plus à risques. Par ailleurs, il existe de

nombreuses études sur les parabènes dont les résultats sont souvent contradictoires ou difficiles à interpréter, du fait de condition de réalisation ne répondant pas aux exigences réglementaires. De plus, le CIR établit que les parabènes augmentent la pénétration des autres ingrédients cosmétiques ; cet élément doit être pris en compte lors de la formulation.

3.13. Silicones

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives aux silicones sont résumées ci-après (85–92).

3.13.1. Caractéristiques

Les silicones sont utilisés dans les cosmétiques comme émoullissants. Leurs dénominations et autres caractéristiques sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Dénominations et autres fonctions des silicones potentiellement utilisés dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autres noms	Autres fonctions
Cyclomethicone	Cyclométhicone	/	Agent antistatique, agent de contrôle de la viscosité, conditionneur capillaire, humectant et solvant
Cyclopentasiloxane	Cyclopentasiloxane	D5	Agent d'entretien de la peau Conditionneur capillaire et solvant
Cyclohexasiloxane	Cyclohexasiloxane	D6	Agent d'entretien de la peau, conditionneur capillaire et solvant
Cycloheptasiloxane	Cycloheptasiloxane	D7	Agent antiagglomérant, agent d'entretien de la peau, et solvant

Un silicone peut résulter de l'association de plusieurs silicones, ainsi un silicone peut être composé d'autres silicones ou contenir des traces d'autres silicones. Par exemple, le cyclométhicone résulte de l'association de cyclotetrasiloxane, de cyclopentasiloxane et de

cyclohexasiloxane en différentes proportions ; et le cyclopentasiloxane peut contenir des traces de cyclotetrasiloxane.

3.13.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, le cyclométhicone, le cyclohexasiloxane et le cycloheptasiloxane ne sont pas soumis à restriction. Le cyclopentasiloxane est réglementé à une concentration maximale de 0.1% dans les produits à rincer ; cette réglementation est effective depuis le 1^{er} février 2020. De plus, l'ECHA propose que le cyclopentasiloxane et cyclohexasiloxane soient limités à une concentration maximale de 0.1% dans tous les cosmétiques, y compris les cosmétiques sans rinçage, qu'ils soient présents en tant que substances, constituants d'autres substances ou mélanges de substances. Le cyclotetrasiloxane est interdit dans les cosmétiques depuis mai 2019, par modification de l'Annexe II du Règlement CE n°1223/2009.

Plusieurs évaluations des silicones doivent voir le jour dans les prochaines années. En effet, le cyclométhicone et le cyclopentasiloxane font partis de la liste des substances non prioritaires établie par la CE, en 2019, afin d'évaluer leur potentiel PE.

3.13.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Sur modèles animaux (lapin - cobaye), la majorité des silicones n'a pas montré d'effet sensibilisant ou irritant cutané ou oculaire. Seul le cyclopentasiloxane a entraîné une légère irritation des voies respiratoires après inhalation répétée chez le rat.

Après administration orale et inhalée répétées chez le rat, les silicones ont montré des effets hépatiques ; l'intensité de ces effets s'est révélée variable selon les substances. En effet, le cyclométhicone a montré une hépatotoxicité modérée, mais aucun détail sur les effets exacts n'est disponible. Le cyclopentasiloxane a entraîné une augmentation pondérale hépatique.

Après administration inhalée répétée et à forte dose, le cyclopentasiloxane est à l'origine d'hyperplasie des ovaires et d'atrophie vaginale chez les rates. Il a également entraîné des minéralisations vasculaires au niveau des vaisseaux pulmonaires chez les rates exposées pendant la gestation à de forte dose.

Il est à noter que la majorité des effets observés chez l'animal et *in vitro* sont dû au cyclotétrasiloxane. A ce jour, son utilisation est interdite dans les cosmétiques. Cependant, il est retrouvé en tant que composant ou traces dans d'autres silicones.

Les silicones n'ont pas montré d'effet mutagène ou génotoxique.

Seul le cyclopentasiloxane a entraîné des adénocarcinomes de l'endomètre après administration inhalée répétée et à forte dose chez le rat, mais les mécanismes à l'origine de cet effet ne sont pas connus.

3.13.4. Effets chez l'Homme

Les silicones n'ont pas montré d'effet sensibilisant ou irritant, cutané et oculaire, chez l'Homme ; seuls de rares cas d'allergies sont rapportés.

3.13.5. Positionnement ECHA

Selon la classification harmonisée CLP, l'ECHA classe le cyclotétrasiloxane comme substance reprotoxique de catégorie 2. Par ailleurs, les silicones sont peu biodégradables et polluants pour l'environnement. Selon la classification harmonisée CLP, le cyclotétrasiloxane est classé comme substances toxiques pour les organismes aquatiques de catégorie 4, avec des effets durables. Les autres silicones sont suspectés du même effet, mais sur la base des notifications CLP.

Le CSSC considère l'utilisation du cyclopentasiloxane dans les produits capillaires en aérosol et dans les produits de protection solaire comme pouvant être à l'origine d'un risque sanitaire potentiel. Seul le CIR considère les silicones comme sûrs pour un usage cosmétique dans les conditions actuelles d'utilisation américaines.

3.14. Bisphénol A

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives au bisphénol A sont résumées ci-après (93–96).

3.14.1. Caractéristiques

Le bisphénol A est utilisé comme composant dans l'emballage des cosmétiques. Ses dénominations sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Dénominations et autres fonctions du Bisphénol A potentiellement utilisés dans les cosmétiques

Nom français	Autres noms
Bisphénol A	4,4'-isopropylidènediphénol, diphénylolpropane et BPA

3.14.2. Cadre réglementaire

Le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques stipule que « *la présence non intentionnelle d'une petite quantité d'une substance interdite, provenant d'impuretés issues d'ingrédients naturels ou synthétiques, du processus de fabrication, du stockage ou de la migration de l'emballage qui est techniquement inévitable dans de bonnes pratiques de fabrication, est permise à condition que le cosmétique soit sûr pour la santé humaine* ». C'est pourquoi les caractéristiques des composants de l'emballage doivent être détaillées dans le rapport sur la sécurité du cosmétique établi par le fabricant, notamment en termes de pureté et de stabilité.

3.14.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Chez le lapin et la souris, le bisphénol A n'a pas engendré d'irritation cutané ou de (photo)sensibilisation. Cependant, il a montré des effets irritants au niveau oculaire (lapin) et des voies respiratoires supérieures (rat).

Chez le rat et la souris, le bisphénol A est connu pour induire la production de lymphocyte T et ainsi prédisposer aux allergies.

Après inhalation répétée chez le rat, d'autres effets pulmonaires ont été recensés notamment des hyperplasies et des inflammations de l'épithélium du tractus respiratoire. Ces effets ne sont pas dépendant de la dose et sont réversibles à l'arrêt.

Sur modèles animaux (rat, souris, chien), après administration répétée orale et inhalée, à forte dose, le bisphénol A a montré des effets hépatiques et rénaux. En effet, des modifications du

poids de ces organes ont été observées, ainsi que des hypertrophies hépatiques, des néphropathies et des lésions au niveau hépatique et rénal avec les doses les plus fortes.

Par ailleurs, le bisphénol A est responsable d'une activation de la lipogenèse chez le rat et la souris après administration orale répétée, se manifestant par une hypertrophie des adipocytes et par une augmentation de la lipémie. Cette modification de lipogenèse est à l'origine d'une surcharge pondérale à l'âge adulte, pour des expositions pré- et post-natale.

Les effets sur le système reproducteur du bisphénol A sont variables ; certains effets sont reconnus par l'ANSES depuis 2011 et d'autres sont seulement suspectés. Après administration orale et cutanée répétée chez le rat, le bisphénol A impacte la fertilité mâle en diminuant la spermatogénèse ; cet effet est indépendant de la dose. Après administration orale répétée à forte dose chez la souris et le rat, une modification du poids des testicules est suspectée. Après administration orale chez des rongeurs et des moutons en pré- et post-natale, la fertilité des femelles est également altérée par le bisphénol A. Ainsi, le bisphénol A est responsable d'une augmentation de l'apparition de kystes ovariens et d'hyperplasie de l'endomètre, de modifications des taux hormonaux et de l'allongement du cycle menstruel à l'origine d'une précocité de la puberté. Le bisphénol A est également responsable d'effets neurocomportementaux, notamment par action sur le développement des régions cérébrales contrôlant les activités cognitives et l'anxiété. En effet, une modification histologique de la neurogénèse a été avérée suite à l'exposition pré- et post-natale de souris au bisphénol A. Après administration orale répétée et à forte dose pendant la gestation, le bisphénol A a également entraîné une diminution du nombre de sujets par portée, ainsi qu'une diminution des poids de naissance chez les souris.

Le bisphénol A est aussi suspecté d'être un PE, de par son activité oestrogénique et anti-androgénique *in vitro*. Chez le rat, le bisphénol A a également un effet sur la thyroïde, se manifestant par une modification du taux en T4 après exposition pré- et néonatale. Le bisphénol A agit comme un antagoniste des hormones thyroïdiennes.

Le bisphénol A n'a pas montré d'effet génotoxique dans de nombreuses études normalisées *in vitro* et *in vivo*.

Aucune cancérogénicité n'a été retenue en ce qui concerne le bisphénol A. De nombreuses études *in vivo* (rat et souris) et *in vitro* montrent l'absence d'effet cancérogène. Cependant, certaines études prêtent à controverses. En effet, le bisphénol A a notamment induit une augmentation non significative statistiquement des cancers du système hématopoïétique et des

glandes mammaires, après administration orale en pré- et post-natale chez la souris. De la même façon, le lien entre bisphénol A et prostate fait débat chez les rongeurs.

3.14.4. Effets chez l'Homme

Chez l'Homme, aucun effet du bisphénol A n'est avéré. Les effets cités ci-après, et observés essentiellement chez des sujets exposés professionnellement, sont suspectées.

Après exposition chronique par inhalation et/ou contact cutané, le bisphénol A a montré des effets irritants et sensibilisants au niveau cutané. De plus, le bisphénol A pourrait entraîner une modification de la fertilité mâle en diminuant le nombre, la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes, après exposition à de forte dose, et en particulier en milieu professionnel.

De nombreuses études montrent un lien entre exposition au bisphénol A et une augmentation des taux d'œstrogènes. Le bisphénol A a un potentiel effet PE par voie orale, par effets antagonistes des hormones thyroïdiennes. Il est également suspecté d'avoir un impact dans la survenue de diabète de type 2, de pathologies cardiovasculaires et de cancers hormono-dépendants.

Le bisphénol A ne présente pas d'effet génotoxique. Le risque cancérigène lié au bisphénol A ne peut être exclu, en particulier en ce qui concerne les cancers hormono-dépendants.

3.14.5. Positionnement ECHA

Sur la base de la classification harmonisée CLP, l'ECHA classe le bisphénol A parmi les sensibilisants cutanés et les substances responsables de dommages oculaires de catégorie 1, ainsi que parmi les substances reprotoxiques de catégorie 1B. L'ECHA fait également mention de ses propriétés PE suspectées par le REACH. Par ailleurs, le bisphénol A est classé par l'ECHA comme substance toxique pour les organismes aquatiques de catégorie 2, avec des effets durables, selon les notifications CLP et REACH.

3.15. Bisphénol S

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives au bisphénol S sont résumées ci-après (94,97).

3.15.1. Caractéristiques

Le bisphénol S est utilisé comme composant dans l'emballage des cosmétiques. Ses dénominations sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Dénominations du bisphénol S potentiellement utilisés dans l'emballage des cosmétiques

Nom français	Autres noms
Bisphénol S	4,4'-sulfonyldiphénol et BPS

3.15.2. Cadre réglementaire

Le Règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques stipule que « *la présence non intentionnelle d'une petite quantité d'une substance interdite, provenant d'impuretés issues d'ingrédients naturels ou synthétiques, du processus de fabrication, du stockage ou de la migration de l'emballage qui est techniquement inévitable dans de bonnes pratiques de fabrication, est permise à condition que le cosmétique soit sûr pour la santé humaine* ». C'est pourquoi les caractéristiques des composants de l'emballage doivent être détaillées dans le rapport sur la sécurité du cosmétique établi par le fabricant, notamment en termes de pureté et de stabilité.

3.15.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Sur modèle animal (lapin), le bisphénol S induit un léger effet irritant oculaire, mais n'a pas engendré d'irritation au niveau cutané, ni de sensibilisation.

Après administration orale répétée chez le rat, le bisphénol S a montré un effet au niveau gastro-intestinal. Le colon et le foie sont les premières cibles du bisphénol S. Les effets sur le colon sont dose- et sexe-dépendants ; des hyperplasies, hémorragies et nécroses y sont observées. Les effets sur le foie se manifestent par une augmentation de son poids et une hypertrophie. L'activité enzymatique hépatique est également impactée, notamment au niveau des enzymes impliquées dans le métabolisme du cholestérol ; cet effet est dose-dépendant.

Après administration orale répétée chez le rat, le bisphénol S a également provoqué une altération de la fonction rénale ; cet effet est dose-dépendant et sexe-dépendant. Une acidification des urines et une protéinurie sont observées. Une augmentation de l'activité enzymatique rénale a été notée.

Après administration orale répétée chez le rat, le bisphénol S a entraîné une atteinte de l'état général, avec diminution du poids et de l'appétit. Cet effet a été observé à des doses plus faibles chez la femelle que chez le mâle.

Le bisphénol S n'a révélé que peu d'effet sur le système reproducteur. Après administration orale à forte dose, une augmentation de la durée du cycle oestral est notée chez les rates, ainsi qu'une diminution du nombre de naissances vivantes lors d'une exposition durant la gestation. Par ailleurs, lors d'étude *in vitro*, le bisphénol S a présenté une activité ostrogénique et anti-androgénique.

In vitro, le bisphénol S ne montre un effet mutagène qu'en cas d'absence d'activation métabolique. *In vivo*, aucun effet mutagène n'a été observé.

Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible sur la cancérogénicité du bisphénol S.

3.15.4. Effets chez l'Homme

Aucune information sur les effets potentiels chez l'Homme du bisphénol S n'a été trouvée lors de nos recherches.

3.15.5. Positionnement ECHA

Selon les notifications CLP et REACH, l'ECHA classe le bisphénol S comme substance reprotoxique de catégorie 2. L'ECHA fait également mention de propriétés PE, suspectées par le REACH. L'observatoire des cosmétiques fait mention d'un effet toxique du bisphénol S pour le milieu aquatique ; cet effet n'est pas mentionné par l'ECHA.

3.16. Phtalates

Les caractéristiques physico-chimiques et les principales données toxicologiques relatives aux phtalates sont résumées ci-après (98–103).

3.16.1. Caractéristiques

Les phtalates sont principalement utilisés dans les cosmétiques comme véhicule d'actifs et comme fixateur de fragrances. Certains phtalates sont également utilisés comme plastifiants

lors de la fabrication de contenants (emballages), et par migration ils peuvent se retrouver dans les cosmétiques. Les phtalates sont utilisés dans de nombreux domaines, l'exposition globale n'est donc pas uniquement due aux cosmétiques. Leurs dénominations et autres caractéristiques sont présentées, de manière non exhaustive, dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Dénominations et autres fonctions des phtalates potentiellement utilisés et/ou retrouvés dans les cosmétiques

INCI	Nom français	Autres noms	Autres fonctions
Diethyl phtalate	Phtalate de diéthyle	DEP	Agent filmogène Agent masquant Conditionneur capillaire
Dimethyl phtalate	Phtalate de diméthyle	DMP	Agent filmogène Agent masquant

3.16.2. Cadre réglementaire

Selon le Règlement CE n°1223/2009 (8), le phtalate de diéthyle et de diméthyle ne sont pas soumis à restriction. Contrairement au phtalate de butyle benzyle, au phtalate de diisopentyle, au phtalate de di-n-pentyle, au phtalate de n-pentyle, au phtalate d'isopentyle, au phtalate de dibutyle, au phtalate de bis(2-éthylhexyle) et au phtalate de bis(2-méthoxyéthyle) appartenant à l'Annexe II du règlement CE n°1223/2009 (8), c'est-à-dire à la liste des substances interdites dans les cosmétiques.

3.16.3. Effets chez l'animal et/ou *in vitro*

Le phtalate de diéthyle montre un léger effet irritant cutané chez le rat, lors d'application sous pansement occlusif, se manifestant par une rougeur. Des effets similaires sont retrouvés chez le lapin avec le phtalate de diméthyle, lors d'application cutané sous pansement occlusif. Les deux phtalates sont peu irritant pour les yeux chez le lapin.

Le phtalate de diéthyle a montré un effet hépatique après administration orale et cutané répétée chez le rat et la souris, se manifestant par une modification du poids du foie, plus marquée chez les femelles. Des études font également mention d'une augmentation du poids des reins chez le rat et la souris, après administration orale et cutanée répétée, mais cet effet n'est pas présent

systématiquement. Le poids corporel est également diminué par le phtalate de diéthyle chez le rongeur, dans les mêmes conditions d'étude.

Le phtalate de diéthyle n'a pas montré d'effet toxique sur la fertilité mâle ou femelle chez le rongeur, après administration orale répétée. Cependant, il est à l'origine de l'apparition de spermatozoïdes anormaux et d'une diminution du taux de testostérone dans les testicules et le sérum, lors d'exposition à de forte dose. Aucun effet pour la fertilité n'est observé avec le phtalate de diméthyle, mais des effets contradictoires sont retrouvés avec son métabolite, principalement concernant la morphologie des spermatozoïdes.

Lors d'administration orale et cutané et à forte dose (induisant une toxicité maternelle), le phtalate de diéthyle induit une diminution pondérale et des anomalies squelettiques observables au niveau des portées (côtes surnuméraires). Aucun effet sur le développement n'est rapporté pour le phtalate de diméthyle.

Les données de génotoxicité pour le phtalate de diéthyle et de diméthyle sont équivoques et ne permettent pas de conclure à un effet génotoxique.

Aucun effet cancérigène n'a été observé lors d'administration orale et cutanée répétée de phtalate diéthyle chez le rat et la souris. Aucune donnée n'a été trouvée concernant l'effet cancérigène du phtalate de diméthyle lors de nos recherches.

3.16.4. Effets chez l'Homme

Les tests d'irritation et de (photo)sensibilisation cutanée chez l'Homme n'ont pas montré de résultats positifs, lors d'application de pansement occlusif chez des volontaires. Aucune donnée ne montre d'effets reprotoxiques du phtalate de diéthyle et de diméthyle chez l'Homme. Cependant, le métabolite primaire du phtalate de diéthyle est associé à une augmentation des lésions de l'ADN spermatiques lors du test des Comètes. Par ailleurs, aucune information sur les effets potentiels chez l'Homme du phtalate de diméthyle n'a été trouvée lors de nos recherches.

3.16.5. Positionnement ECHA

L'ECHA n'a pas classé le phtalate de diéthyle et le phtalate de diméthyle. Le CIR et le CSSC considèrent le phtalate de diéthyle comme sûrs pour un usage cosmétique.

Il est à noter que la toxicité des phtalates à chaîne longue est considérée comme inférieure à la toxicité des phtalates à chaîne courte. Cependant, les études actuelles sont insuffisantes pour conclure quant à la toxicité des phtalates à chaîne longue.

3.17. Récapitulatif des effets identifiés sur modèle animal et/ou *in vitro* pour des substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques

Les effets majeurs identifiés sur modèle animal et/ou *in vitro*, pour les principales substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques, sont résumés dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Effets majeurs chez l'animal et/ou *in vitro* des principales substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques.

Fonctions	Substances chimiques	Effets cutanés	Effets digestifs	Effets hépatiques	Effets rénaux	Effets nerveux	Effets perturbateurs endocriniens	Effets pulmonaires	Effets sanguins	Effets reproductifs	Effets cancérogènes	Effets génétiques
Agent parfumant	Butylphényl méthylpropional (30-31)	✓					✓	✓		✓		✓
Tensioactif	Ammonium lauryl sulfate (35-39)	✓						✓				
	Sodium lauryl sulfate (35-39)	✓	✓					✓		✓		
Absorbant filtre UV	Benzophénone-1 (40-46)			✓	✓		✓			✓		
	Benzophénone-3 (40-46)			✓	✓		✓			✓		
	Ethylhexyl methoxycinnamate (47,48)		✓	✓			✓			✓		
	Dioxyde de titane (49-53)	✓						✓			✓	✓
	Oxyde de zinc (49-53)	✓						✓			✓	✓
Antioxydant	Hydroxyanisole butylé (54-57)			✓	✓		✓			✓	✓	✓
	Hydroxytoluène butylé (58-61)	✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Résorcinol (62-66)	✓				✓	✓			✓		✓
Conservateur	Phenoxyethanol (67-70)	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
	Triclosan (71,72)	✓	✓		✓		✓				✓	
	Méthylchloroisothiazolinone (73-78)	✓	✓			✓	✓	✓				✓
	Méthylisothiazolinone (73-78)	✓	✓			✓	✓	✓				✓
	Méthylparabène (79-89)	✓		✓			✓			✓	?	✓
	Ethylparabène (79-89)	✓		✓			✓			✓	?	✓
	Propylparabène (79-89)	✓		✓			✓			✓	?	✓
	Butylparabène (79-89)	✓		✓			✓			✓	?	✓
Emollient	Cyclométhicone (90-97)			✓								
	Cyclotétrasiloxane (90-97)			✓								
	Cyclopentasiloxane (90-97)			✓				✓		✓	✓	
	Cyclohexasiloxane (90-97)			✓								
	Cycloheptasiloxane (90-97)			✓								
Composant de l'emballage	Bisphénol A (98-101)	✓		✓	✓		✓	✓		✓	✓	
	Bisphénol S (99,102)	✓	✓	✓	✓		✓			✓		
Véhicule	Phtalate de diéthyle (103-108)	✓		✓	✓					✓		
	Phtalate de diméthyle (103-108)	✓										

3.18. Récapitulatif des effets identifiés chez l'Homme pour les substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques

Les effets majeurs identifiés chez l'Homme, pour les principales substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques, sont résumés dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Effets majeurs chez l'Homme des principales substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques.

Fonctions	Substances chimiques	Effets cutanés	Effets hépatiques	Effets nerveux	Effets perturbateurs endocriniens	Effets pulmonaires	Effets reproductifs	Effets cancérogènes
Agent parfumant	Butylphényl méthylpropional (30,31)							
Tensioactif	Ammonium lauryl sulfate (35-39)	✓						
	Sodium lauryl sulfate (35-39)	✓						
Absorbant/filtre UV	Benzophénone-1 (40-46)	✓						
	Benzophénone-3 (40-46)	✓						
	Ethylhexyl methoxycinnamate (47,48)	✓						
	Dioxyde de titane (49-53)		✓					
	Oxyde de zinc (49-53)							
Antioxydant	Hydroxyanisole butylé (54-57)	✓						
	Hydroxytoluène butylé (58-61)	✓						
	Résorcinol (62-66)	✓			✓			
Conservateur	Phenoxyethanol (67-70)	✓		✓				
	Triclosan (71,72)							
	Méthylchloroisothiazolinone (73-78)	✓		✓		✓		
	Méthylisothiazolinone (73-78)	✓		✓		✓		
	Methylparaben (79-89)	✓				✓	✓	
	Ethylparaben (79-89)	✓				✓	✓	
	Propylparaben (79-89)	✓				✓	✓	
	Butylparaben (79-89)	✓				✓	✓	
Emollient	Cyclométhicone (90-97)	✓						
	Cyclotétrasiloxane (90-97)	✓						
	Cyclopentasiloxane (90-97)	✓						
	Cyclohexasiloxane (90-97)	✓						
	Cycloheptasiloxane (90-97)	✓						
Composant de l'emballage	Bisphénol A (98-101)	✓			✓		✓	✓
	Bisphénol S (99,102)							
Véhicule	Phtalate de diéthyle (103-108)							
	Phtalate de diméthyle (103-108)							

PARTIE II – TRAVAIL PERSONNEL :
ETUDE PERICOS-PHARMA-QUANTI

1. Contexte

En 2016, l'étude Perception des Risques liés aux COSmétiques (PERICOS) a été mise en place par l'équipe de recherche Thérapie Guidée par l'Image - axe Périnatalité, grossesse, Environnement, PRATIques médicales et DEveloppement (TGI-PEPRADE). Son objectif principal est d'estimer la perception des risques liés aux cosmétiques par les professionnels de la santé périnatale (PSP) et les femmes enceintes (FE). Les premiers résultats obtenus montrent qu'aussi bien les PSP que les FE considèrent les pharmaciens comme des référents en matière de cosmétiques et de risques associés (5). Dans ce contexte, l'étude QUALitative PERception des RISques liés aux COSmétiques auprès des PHARMAciens d'officines (PERICOS-PHARMA-QUALI) a été réalisée en 2018, afin d'étudier la perception des risques liés aux cosmétiques chez la FE par le pharmacien d'officine d'un point de vue qualitatif. Les résultats obtenus montrent que les pharmaciens manquent de connaissance sur le sujet, mais font preuve d'enthousiasme face à l'implication du pharmacien dans la démarche de prévention des risques liés aux cosmétiques (104). Ainsi, l'étude PERICOS-PHARMA-QUANTI a été mise en place en 2020, afin de confirmer ou d'infirmer les principaux résultats obtenus lors de l'étude qualitative par une étude quantitative, ciblant l'ensemble des utilisateurs de cosmétiques.

2. Objectifs et critères de jugement

L'objectif principal de l'étude PERICOS-PHARMA-QUANTI était d'évaluer la perception du risque, lié à l'utilisation de produits cosmétiques, par les pharmaciens d'officine. Ses objectifs secondaires étaient d'évaluer d'une part les connaissances des pharmaciens d'officine sur les cosmétiques et d'autre part les comportements des pharmaciens d'officine en termes de conseils dispensés à la patientèle en matière de cosmétiques.

Les critères de jugement relatifs à l'objectif principal étaient :

- Le score (sur une échelle de 0 à 10) associé au risque pour la santé lors de l'utilisation de produits cosmétiques pour les pharmaciens d'officine interrogés ;
- La proportion de pharmaciens percevant un risque lié à l'utilisation des cosmétiques.

Les critères de jugement relatifs aux objectifs secondaires étaient respectivement :

- La proportion de pharmaciens connaissant la définition des cosmétiques, ainsi que la proportion de pharmaciens estimant être suffisamment informé sur les cosmétiques ;

- La proportion de pharmaciens prodiguant régulièrement des conseils relatifs aux risques liés à l'utilisation des cosmétiques et la proportion de pharmaciens estimant avoir un rôle important dans la prévention vis-à-vis des risques liés aux cosmétiques.

3. Matériel et méthode

3.1. Type d'étude

L'étude PERICOS-PHARMA-QUANTI est une étude observationnelle descriptive transversale. Elle a été réalisée entre décembre 2019 et mars 2020 auprès de pharmaciens d'officine.

3.2. Population cible

La population cible était celle des pharmaciens d'officine exerçant en Auvergne-Rhône-Alpes.

3.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion pour l'Etude PERICOS-PHARMA-QUANTI étaient d'avoir le statut de pharmacien d'officine titulaire ou de pharmacien d'officine adjoint ou de 6^{ème} année de Pharmacie validée, et d'être en activité professionnelle. La participation à l'étude était basée sur la base du volontariat.

Les critères d'exclusion de l'étude ciblaient les étudiants en Pharmacie n'ayant pas validé *a minima* leur 6^{ème} année de Pharmacie, les préparateurs et autres membres de l'équipe officinale, et d'être en arrêt professionnel (retraite, congé parental, chômage) au moment de l'étude.

3.4. Recueil des données

3.4.1. Auto-questionnaire

Les données ont été recueillies anonymement, à l'aide d'un auto-questionnaire construit spécifiquement pour l'Etude PERICOS-PHARMA-QUANTI à l'aide du logiciel MODALISA v8.0 (Kynos, Paris) [Annexe II]. Il a été élaboré en tenant compte des déclarations et des retours d'expérience de l'étude qualitative PERICOS-PHARMA-QUALI (104). Une première version du questionnaire a été testée sur un échantillon de onze pharmaciens. Après quelques ajustements de formulation des questions et une réduction du nombre de questions, le

questionnaire final était composé de 17 questions à réponse unique, de 17 questions à réponses multiples, de 7 questions à réponse numérique et de 3 questions à réponse de type texte libre. Le questionnaire était structuré en cinq parties, permettant de préciser les caractéristiques socio-professionnelles des répondants, d'évaluer leurs connaissances sur les cosmétiques, leur perception des risques lié aux cosmétiques, les conseils officinaux dispensés lors de la vente de cosmétiques et les sources d'information sur ces produits. Le temps moyen de réponse au questionnaire était de quinze minutes.

3.4.2. Organisation et recueil des données

Le questionnaire a été mis en ligne sur le serveur de l'Université Clermont-Auvergne, du 15 décembre 2019 au 16 mars 2020. La participation à l'étude était possible en cliquant sur un lien vers le questionnaire, diffusé par mail, par l'intermédiaire de l'Association des Maîtres de Stage (AMS) et de l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) de la région Auvergne-Rhône-Alpes. Le lien a également été diffusé sur un forum dédié aux pharmaciens de France, ainsi qu'un forum dédié aux étudiants en 6^{ème} année de l'UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand. Une information sur l'Etude PERICOS-PHARMA-QUANTI était incluse dans le mail envoyé. Trois relances par mail ont été faites afin de maximiser le taux de réponse à l'enquête. Les données de l'enquête ont été stockées sur le serveur de l'Université Clermont-Auvergne le temps de leur recueil, puis elles ont été téléchargées, stockées et analysées sur un ordinateur sécurisé.

3.5. Considérations éthiques

L'Etude PERICOS-PHARMA-QUANTI s'inscrit dans le Projet de Recherche PERICOS, initié au sein de l'UMR 6602/Axe TGI-PEPRADE. Ce projet a été déclaré et validé par le délégué à la protection des données du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Clermont-Ferrand. Par ailleurs, un avis éthique a été sollicité auprès du CPP Sud-Est VI qui a estimé que « *cette étude observationnelle et prospective ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches biomédicales, au sens de l'Article L-1121-1 et des articles R.1121-1 et R .1121.2* ».

3.6. Analyse des données

Le dépouillement et l'analyse des données ont été réalisés avec le logiciel Modalisa v8.0 (Kynos, Paris). Les données quantitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages et les données qualitatives sous forme de moyennes et d'écart-types. La comparaison des moyennes des variables numériques a été effectuée avec le test t de Student et la comparaison des variances avec le test F de Fischer. La répartition des variables catégorielles (qualitatives) a été testée à l'aide du test du Chi-2 et du test exact de Fisher. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0.05$.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques de l'échantillon étudié

4.1.1. Taux de réponse

Quatre-vingts questionnaires ont été complétés en ligne. Sept questionnaires n'ont pas été retenus pour l'analyse car les répondants (préparateurs en Pharmacie) ne respectaient pas les critères d'inclusion. Ainsi, soixante-treize questionnaires ont été retenus et analysés. Le taux de réponse de l'étude ne peut être calculé, puisque l'étude a été réalisée en population ouverte.

4.1.2. Caractéristiques sociodémographiques

Les pharmaciens répondants sont majoritairement des femmes (84% - 61/73), avec seulement 16% (12/73) d'hommes. L'âge moyen des répondants est de 38,6 +/- 11,4 ans [extrêmes = 23 ; 62]. Les pharmaciens hommes sont significativement plus âgés que les pharmaciens femmes (âge moyen de 46,6 +/- 12,3 ans pour les hommes *versus* 37 +/- 10,7 ans pour les femmes - test F de Fischer < 0,007).

4.1.3. Caractéristiques professionnelles

Parmi les répondants, 38% (28/73) sont des pharmaciens titulaires, 51% (37/73) des pharmaciens adjoints et 8% (6/73) des étudiants en 6^{ème} année de Pharmacie ; un pharmacien responsable assurance qualité et un pharmacien responsable d'une parapharmacie ont également participé à l'enquête. Le nombre moyen d'années d'exercice professionnel des répondants est de 13,4 +/- 10,9 années [extrêmes : 0 ; 39]. Les pharmaciens hommes ont significativement plus d'années d'exercice professionnel que les femmes (19,7 +/- 11,7 ans

pour les hommes *versus* 12,1 +/- 10,3 ans pour les femmes - test F de Fischer < 0,026). Les pharmaciens titulaires ont une expérience professionnelle significativement plus importante que les pharmaciens adjoints (« plus de 20 ans » pour 81% des titulaires *versus* 36% des pharmaciens adjoints - test exact de Fisher < 0,001). Cinquante-huit pourcents (58% - 41/71) des pharmaciens répondants ont réalisé des formations complémentaires. Ces formations sont présentées dans la Figure 1. Les formations complémentaires les plus mentionnées par les pharmaciens répondants sont le Diplôme Universitaire (DU) d'Orthopédie (65% - 28/43), le DU de Nutrition (21% - 9/43) et le DU d'Homéopathie (19% - 8/43). Les pharmaciens ayant réalisés un DU de Nutrition sont uniquement des femmes.

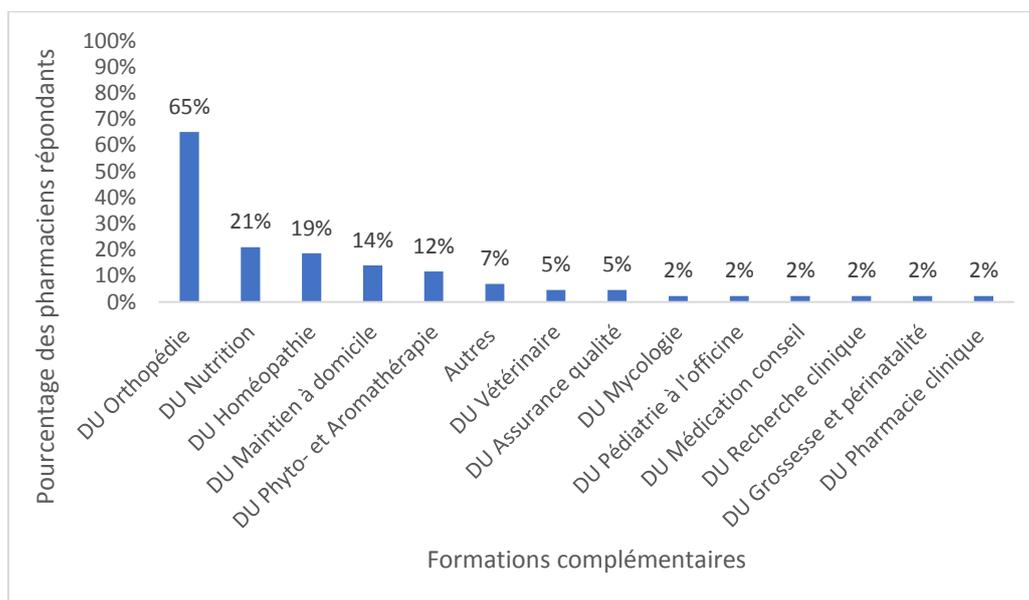


Figure 1 : Formations complémentaires réalisées par les pharmaciens répondants

*[Mention possible de plusieurs formations par les pharmaciens répondants]
[Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]*

La moitié des pharmaciens répondants exercent en milieu urbain (52% - 38/73), 21% (29/73) en milieu péri-urbain et 19% (14/73) en milieu rural. Le lieu d'installation est significativement lié à l'ancienneté d'exercice professionnel : 64% des pharmaciens répondants ayant moins de 20 ans d'exercice professionnel sont dans les villes de plus de 10 000 habitants *versus* 67% des pharmaciens ayant plus de 20 ans d'exercice professionnel sont dans des villes de moins de 10 000 habitants - test exact de Fisher < 0,019). Plus des deux tiers des pharmacies (69% - 50/72) présentent majoritairement une patientèle régulière, 1% (1/72) ayant une patientèle de passage et 29% (21/72) ayant une patientèle mixte. Le nombre moyen de patients par jour dans

les pharmacies des répondants est de 237,4 +/- 172,5 [extrêmes : 0 ; 850], avec une médiane de 190 patients par jour. Aucune activité spécifique n'est présente dans 19 % (14/72) des pharmacies où exercent les répondants, contre 26% (19/72) des pharmacies ayant une orientation en homéopathie, 26% (19/72) en parapharmacie et 18% (13/72) en nutrition. L'ensemble des orientations spécifiques est présenté dans la Figure 2.

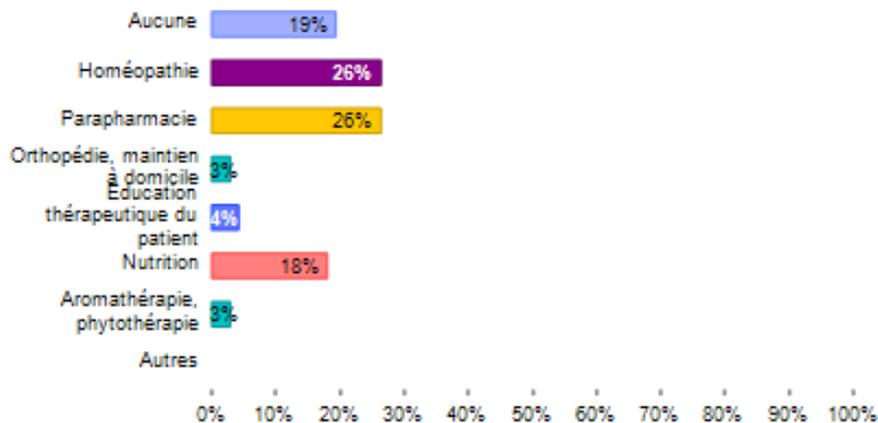


Figure 2 : Orientations spécifiques des officines selon les répondants

[Mention d'une seule orientation par officine pour les pharmaciens répondants]
 [Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]

4.2. Vision des cosmétiques par le pharmacien d'officine

4.2.1. Contextes d'utilisation des cosmétiques

Selon les pharmaciens répondants, les différentes fonctions des cosmétiques sont majoritairement représentées par l'action de maquillage (92% - 67/73) et de nettoyage (89% - 65/73). D'autres fonctions ont également été mentionnées à titre individuel par des pharmaciens, tel que « réparer une peau subissant une agression extérieure (froid, détergent, etc.) », « soigner », « hydrater », « se conformer à la société qui dicte ses codes ». Il n'existe pas de différence de genre statistiquement significative concernant ce critère ; cependant, les femmes ont tendance à répondre plus que les hommes en faveur d'une action parfumante des cosmétiques (84% chez les femmes *versus* 58% chez les hommes - test exact de Fisher < 0,10). Selon les pharmaciens répondants, les fonctions des cosmétiques sont présentées sur la Figure 3.

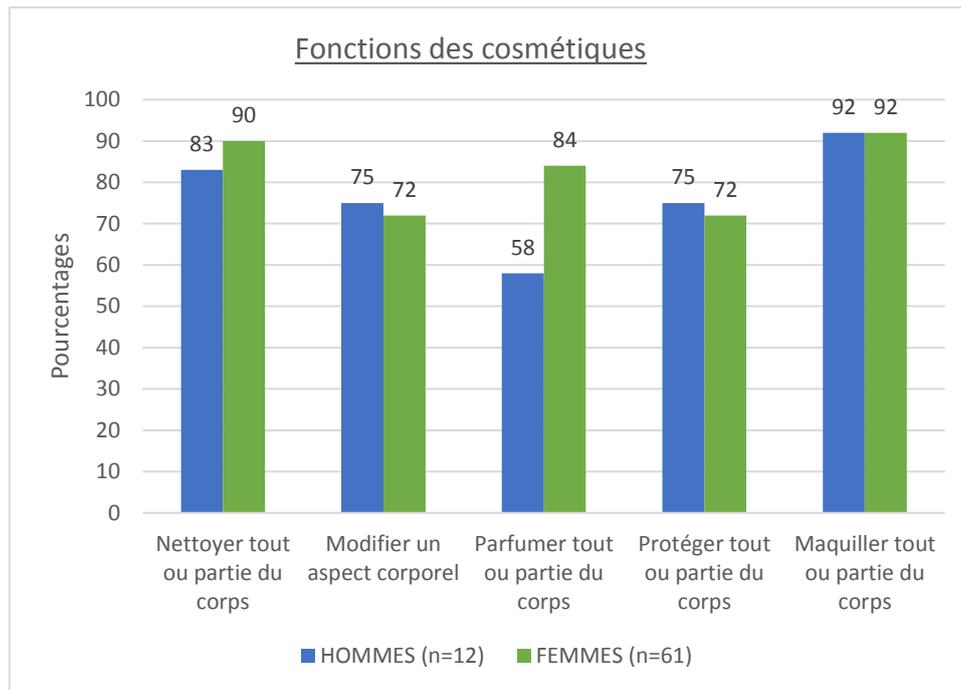


Figure 3 : Fonctions des cosmétiques mentionnées par les pharmaciens répondants

*[Mention possible de plusieurs fonctions des cosmétiques par les pharmaciens répondants]
[Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]*

Selon les pharmaciens répondants, les cosmétiques sont connotés à l'image de bien-être (90% - 66/73), de beauté (86% - 63/73), de plaisir (86% - 63/73) et de confort (75% - 55/73). Le lien entre les cosmétiques et la féminité a été fait par 41% (30/73) des pharmaciens répondants. La superficialité (8% - 6/73), l'universalité (5% - 4/73) et « l'hygiène » (1% - 1/73) ont également été associés aux cosmétiques. Il n'existe pas de différence de genre statistiquement significative concernant ce critère.

Les pharmaciens répondants ont mentionné plusieurs lieux d'application pour les cosmétiques, à savoir majoritairement les lèvres (100% - 73/73), les ongles (96% - 70/73), l'épiderme (96% - 70/73) et les cheveux (95% - 69/70). Les organes génitaux externes (16% - 12/73) et les muqueuses buccales (15% - 11/73) sont les lieux d'application les moins cités par les pharmaciens répondants. L'ensemble des lieux d'application est retrouvé dans la Figure 4. Les « cils et sourcils » ont également été mentionnés comme cible des cosmétiques à titre individuel (1% - 1/73). Concernant les dents, celles-ci sont considérées comme un lieu d'application des cosmétiques plus fréquemment mentionné par les femmes que par les hommes répondants (38% des femmes *versus* 8% des hommes - test exact de Fisher < 0,043). Les cheveux ont tendance

à être aussi plus fréquemment cités par les femmes que par les hommes (97% des femmes *versus* 83% des hommes - test exact de Fisher < 0,11).

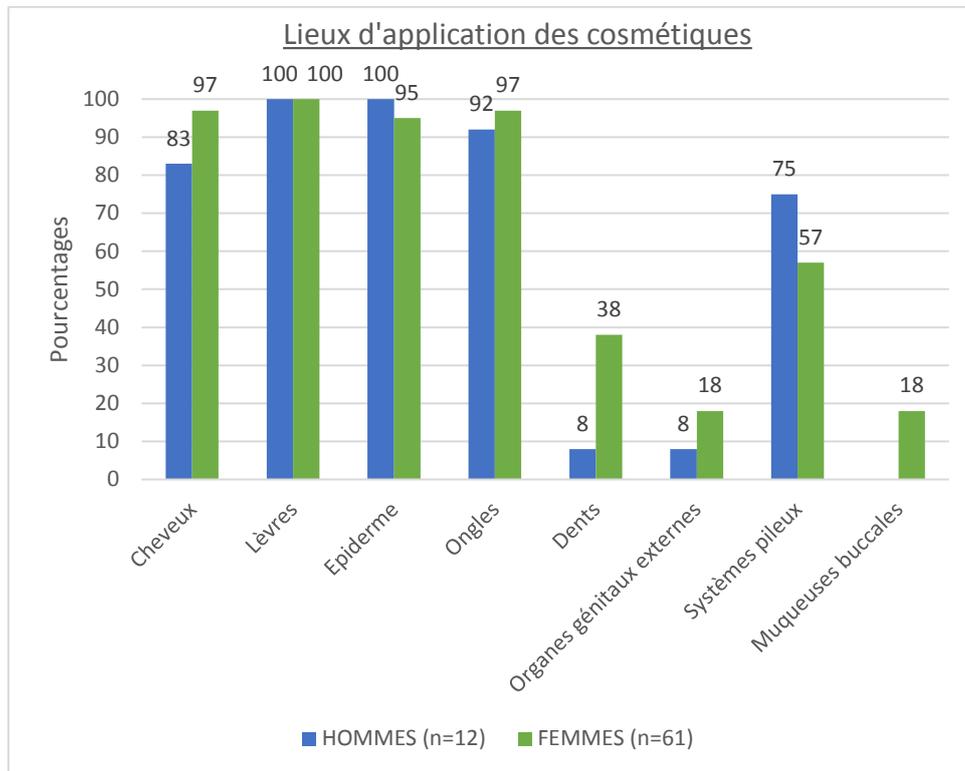


Figure 4 : Lieux d'application des cosmétiques selon les pharmaciens répondants

*[Mention possible de plusieurs lieux d'application des cosmétiques par les pharmaciens répondants]
[Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]*

Quatre-vingt-neuf pourcents (64/72) des pharmaciens répondants considèrent que les cosmétiques peuvent être utilisés par tous les individus. Parmi les catégories d'utilisateurs citées, les adultes sont mentionnées à 97% (66/68), les adolescents à 81% (55/68) et les personnes âgées à 71% (48/68). Les enfants et les nourrissons ne sont cités qu'à 37% (25/68). Cette vision ne diffère pas statistiquement entre les pharmaciens hommes et femmes. Par ailleurs, le contexte d'utilisation des cosmétiques n'est pas influencé de manière statistiquement significative par l'âge ou les années d'exercice des pharmaciens répondants.

4.2.2. Différenciation cosmétiques et dermocosmétiques

Quatre-vingt-un pourcents (58/72) des pharmaciens répondants considèrent qu'il existe une différence entre les cosmétiques et les dermocosmétiques, contre 15% (11/72) qui ne font pas de différence entre les termes « cosmétiques » et « dermocosmétiques » ; seuls 4% (3/72) ne se

prononcent pas. Les éléments permettant de différencier les dermocosmétiques des cosmétiques pour les pharmaciens répondants sont représentés dans la Figure 5. L'accompagnement des traitements dermatologiques (82% - 51/62) et les études réalisées avant commercialisations (68% - 42/62) sont majoritairement citées. Le prix est l'élément le moins déterminant de la différence entre un cosmétique et un dermocosmétique (3% - 2/62). Sont également mentionnés de manière individuelle « la sécurité », « l'utilité en santé », « la visée thérapeutique », « la correction d'un problème dermatologique pour les peaux atopiques », « la présence d'eaux thermales et la réduction des conservateurs et parfums ». Le laboratoire fabricant a tendance à être considéré comme un élément associé aux dermocosmétiques plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes répondants (67% des hommes *versus* 38% des femmes - test exact de Fisher < 0,063).

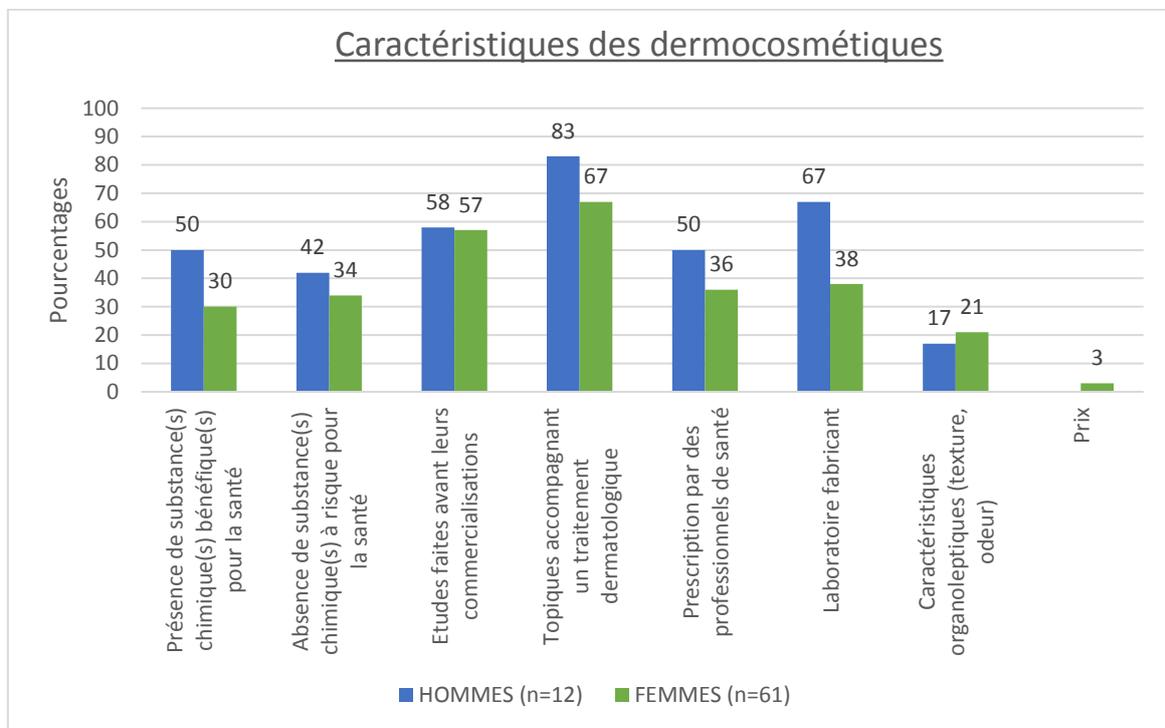


Figure 5 : Arguments en faveur des dermocosmétiques selon les pharmaciens répondants

[Mention possible de plusieurs arguments en faveur des dermocosmétiques par les pharmaciens répondants]
 [Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]

Les qualifications « cosmétiques » ou « dermocosmétiques » varient selon les différents produits considérés ; leurs répartitions sont représentées dans la Figure 6. Les soins pour visage (73% - 51/70), les pains dermatologiques (97% - 68/70), les produits solaires (80% - 56/70), les topiques accompagnant les traitement dermatologiques (96% - 67/70), les topiques hydratants

(74% - 52/70), les topiques anti-vergetures (57% - 40/70) et les topiques pour l'allaitement (71% - 50/70) sont majoritairement qualifiés de « dermocosmétiques ». A noter que 23% (16/69) des pharmaciens répondants n'arrivent pas à qualifier les dentifrices, contre 51% (35/69) qui les qualifient de cosmétiques et 29% (20/69) de « dermocosmétiques ». La répartition des différents produits entre « cosmétiques » et « dermocosmétiques » ne varie pas de façon statistiquement significative entre les pharmaciens hommes et femmes. De même, la différenciation des « cosmétiques » et des « dermocosmétiques » n'est pas influencée de manière statistiquement significative par l'âge ou les années d'exercice des pharmaciens répondants.

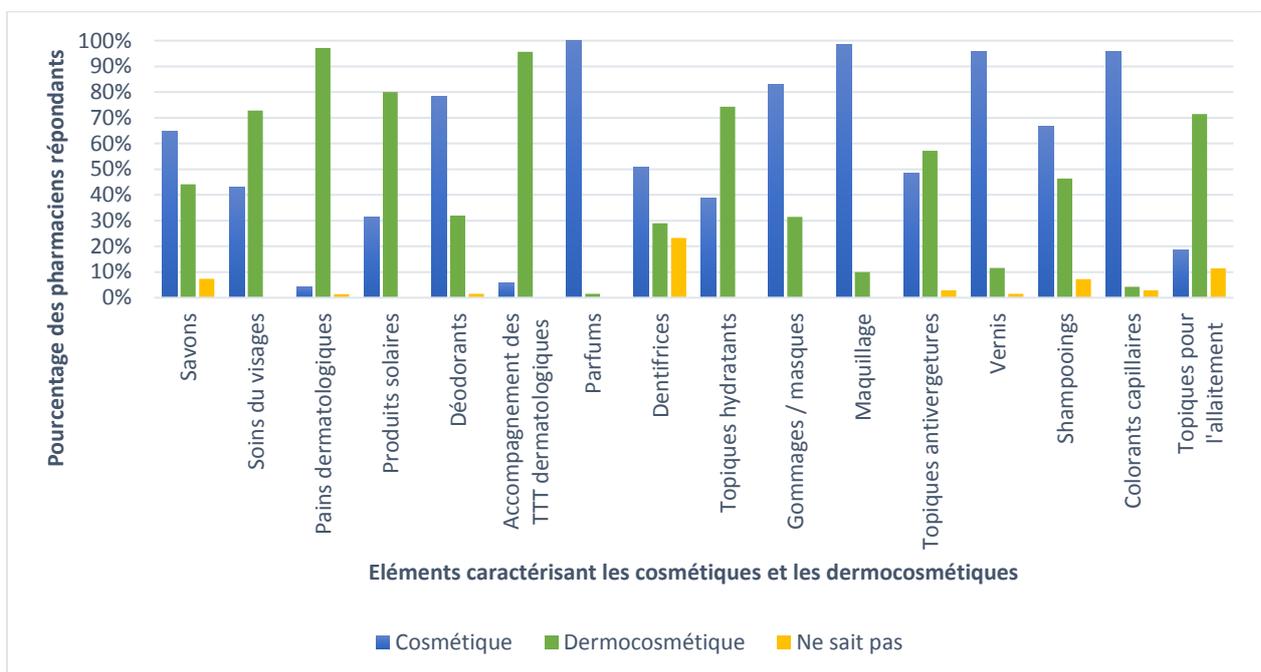


Figure 6 : Eléments caractérisant les cosmétiques et les dermocosmétiques selon les pharmaciens répondants

*[Mention possible de plusieurs éléments caractérisant les cosmétiques et les dermocosmétiques selon les pharmaciens répondants]
[Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]*

4.2.3. Identification et impacts sur la santé humaine associés aux substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques

Sur une échelle de Likert (0-10), les pharmaciens répondants évaluent à 4,6 +/- 1,7 [extrêmes : 1 ; 8]) leur niveau de connaissances sur les substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques. Le score de connaissances des pharmaciens hommes (5,3 +/- 1,6 - [extrêmes : 1 ; 8]) tend à être légèrement supérieur à celui des pharmaciens femmes (4,4 +/- 1,8 - [extrêmes : 1 ; 8]) (test t de Student = 1,485 – p = 0.06). Les pharmaciens ayant attribués la plus haute

évaluation à leur niveau de connaissance sur les substances chimiques potentiellement présente dans les cosmétiques sont les pharmaciens ayant réalisés un DU de Nutrition (5,4 +/- 1,6). Seulement 64% (45/70) des pharmaciens déclarent que les substances chimiques présentes dans les cosmétiques sont susceptibles de « passer dans la circulation sanguine », alors que 20% (14/70) considèrent qu'elles ne passent pas, et 16% (11/70) déclarent ne pas savoir.

Les pourcentages de pharmaciens répondants reconnaissant un « impact sur la santé humaine » associé aux principales substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques sont présentés dans la Figure 7. Pour l'ensemble des substances proposées, « l'impact sur la santé humaine » est majoritairement perçu comme présent. Cependant, un tiers ou plus des pharmaciens déclarent ne pas savoir si un « impact sur la santé humaine » existe pour certaines substances chimiques (à titre d'exemples : pour l'hydroxyanisole butylé et l'hydroxytoluène butylé (43% des pharmaciens répondants - 30/69), l'éthylhexyl methoxycinnamate (31% - 31/69), le butylphényl méthylpropional (46% - 31/68), le méthylisothiazolinone et le méthylisochlorothiazolinone (43% - 30/69) et pour le résorcinol (30% - 21/69)).

Les « impacts sur la santé humaine » sont principalement associés au bisphénol A (96% des pharmaciens répondants - 67/70), aux parabènes (90% - 64/71), aux phtalates (87% - 60/69), aux nanoparticules (83% - 59/71), au triclosan (81% - 56/69), aux benzophénones (79% - 56/71), au bisphénol S (74% - 52/70) et au phénoxyéthanol (73% - 52/71). Les filtres anti-UV (29% - 20/70), le sodium lauryl sulfate et l'ammonium lauryl sulfate (27% - 19/71), ainsi que les silicones et siloxanes (18% - 12/68) sont perçus comme les substances présentant le moins « d'impact sur la santé humaine ». Selon le genre (hommes – femmes), l'identification d'impact sur la santé pour ces substances de diffère pas de manière statistiquement significative, mais ce critère varie avec l'expérience professionnelle. En effet, l'hydroxyanisole butylé et l'hydroxytoluène butylé sont plus fréquemment perçus comme des substances ayant un impact sur la santé humaine par les pharmaciens ayant moins de 20 ans d'exercice professionnel (PH_{<20 ans}) que par les pharmaciens ayant 20 ans ou plus d'exercice professionnel (PH_{>20ans}) (respectivement, 62% (28/45) pour les PH_{<20 ans} *versus* 26% (5/19) pour les PH_{>20 ans} - test exact de Fisher < 0,01). Le même positionnement est relevé pour le sodium lauryl sulfate et l'ammonium lauryl sulfate (60% (27/45) des PH_{<20 ans} *versus* 38% (8/21) des PH_{>20ans} - test exact de Fisher < 0,08). Inversement, l'impact sur la santé du résorcinol est significativement associé à l'ancienneté d'exercice professionnel : il est plus fréquemment mentionné par les PH_{>20ans} que par les PH_{<20ans} (respectivement, 84% (16/19) des PH_{>20ans} *versus* 47% (21/45) des PH_{<20ans} - test exact de Fisher < 0,005).

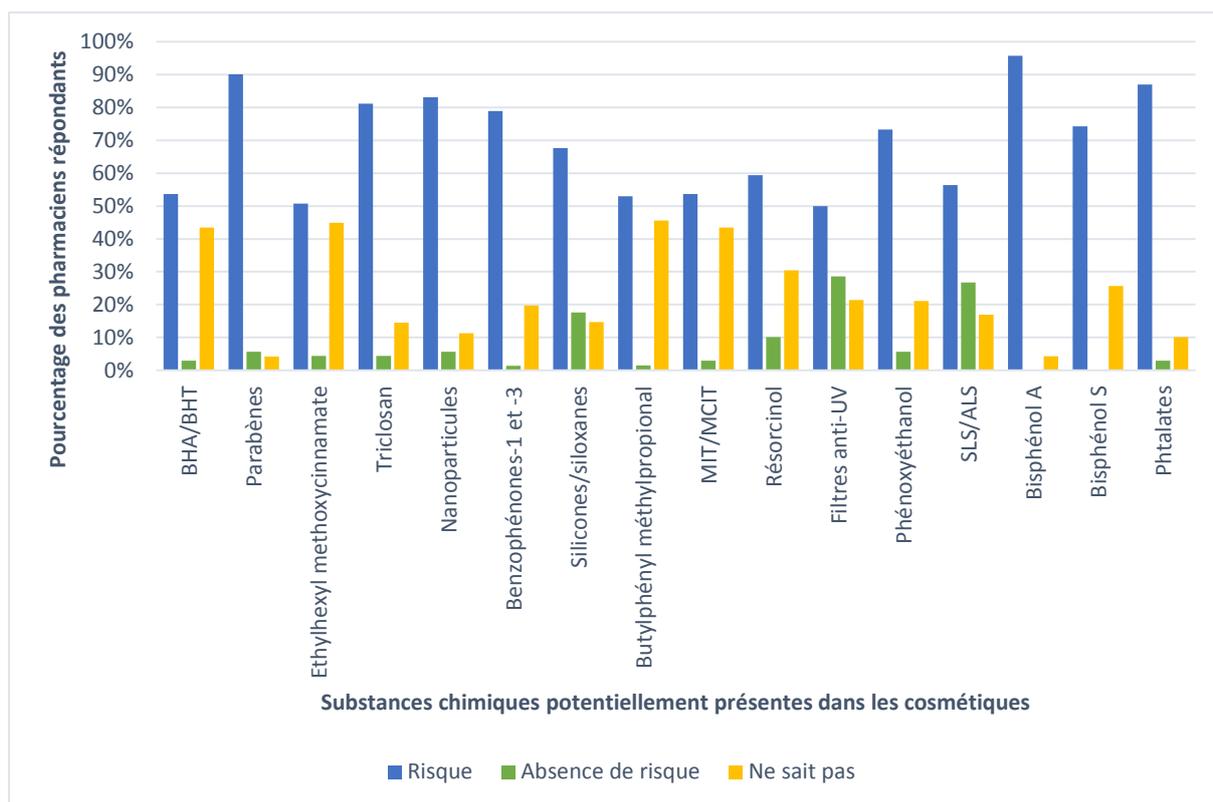


Figure 7 : Impacts sur la santé humaine associés aux substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques selon les pharmaciens répondants

[Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]

4.3. Perception des risques pour la santé liée aux cosmétiques

4.3.1. Risques perçus

Sur une échelle de Likert (0-10), les pharmaciens répondants évaluent à 4,6 +/- 1,7 le niveau de risque pour la santé liée aux cosmétiques ; les scores ne diffèrent pas significativement en fonction du genre (4,6 +/- 1,6 pour les femmes [extrêmes : 1 ; 8] et 4,2 +/- 1,9 pour les hommes [extrêmes : 1 ; 8]). Pour 87% (59/68) des pharmaciens répondants, les cosmétiques peuvent induire un « risque sanitaire chronique », et pour 51% (35/68) un « risque sanitaire aigu ». Seul 4% (3/68) des pharmaciens répondants considèrent qu'il n'existe « aucun risque » lié aux cosmétiques. L'ensemble des risques liés aux cosmétiques mentionnés par les pharmaciens répondants sont présentés dans la Figure 8. Les allergies (100% - 72/72) et les perturbations endocriniennes (92% - 66/72) sont citées comme risques majoritaires. Seules les atteintes cutanées ont tendance à être plus fréquemment citées par les femmes que les hommes (80% (49/61) des femmes *versus* 58% (7/12) des hommes - test de Fisher < 0,11). Est également cité, de manière individuelle, le risque « comédogène et photosensibilisant ».

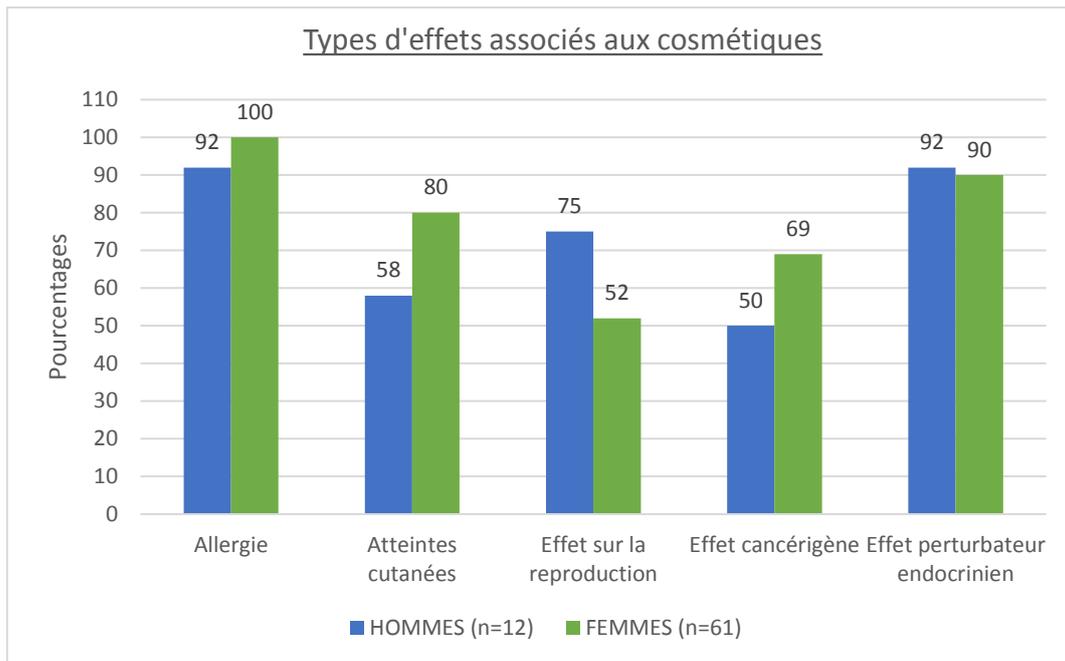


Figure 8 : Risques liés aux cosmétiques selon les pharmaciens répondants

*[Mention possible de plusieurs risques sanitaires par les pharmaciens répondants]
[Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]*

Pour les pharmaciens répondants, les éléments explicatifs des risques liés aux cosmétiques sont présentés dans la Figure 9. Le risque perçu n'est pas significativement influencé par l'âge ou les années d'exercice des pharmaciens répondants. Les substances chimiques et l'utilisation sur une longue période sont citées majoritairement, par respectivement 89% (64/72) et 74% (53/72) des pharmaciens répondants. Sont également mentionnés de manière ponctuelle :

- Le mésusage des cosmétiques : « *l'usage de cosmétiques destinés à l'adulte chez les bébés et les enfants* », « *les mauvaises utilisations notamment les zones d'application et les fréquences* », « *le mésusage (mauvais rinçage, exposition solaire, application sur les muqueuses)* », « *les mauvaises utilisations (mauvais endroits)* » ;
- L'absence de rinçage : « *les produits sans rinçage* », « *le non-rinçage* » ;
- Le manque de contrôle des cosmétiques : « *le manque de contrôle des formulations et des filières de ventes, notamment avec les produits importés* », « *le non-contrôle de la qualité des matières premières* » ;
- « *L'état de la peau, les différentes carnations et la méconnaissance du risque* » ;
- « *Le lobbying et la désinformation* ».

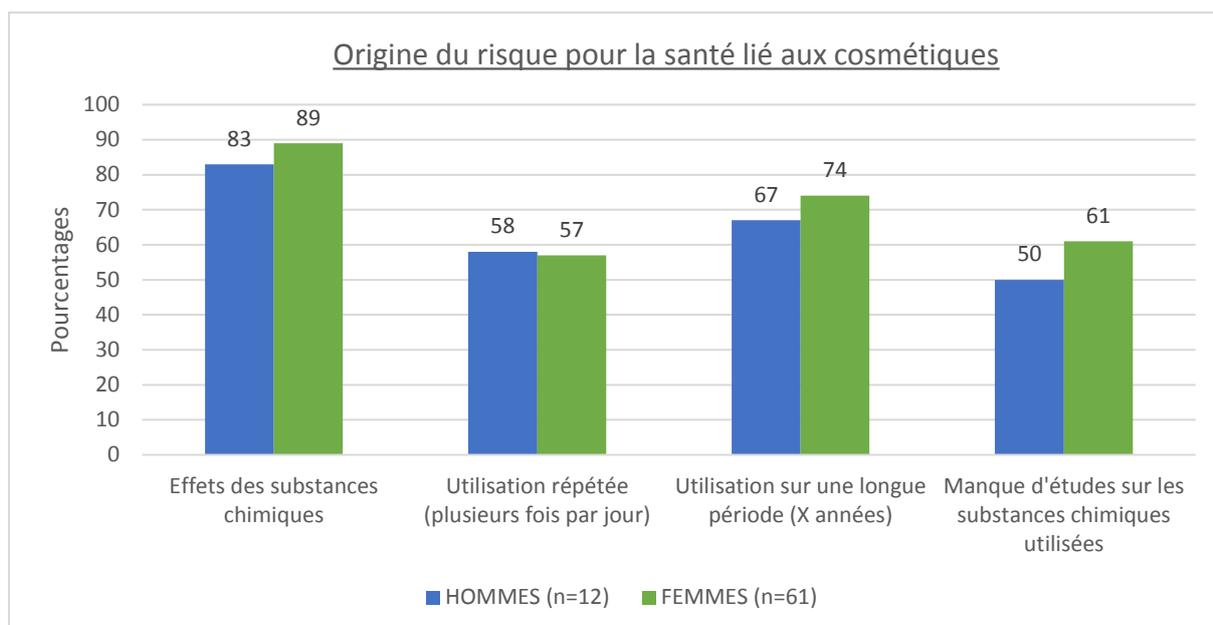


Figure 9 : Origines des risques sanitaires liés aux cosmétiques selon les pharmaciens répondants

[Mention possible de plusieurs origines des risques sanitaires par les pharmaciens répondants]
 [Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]

4.3.2. Risques spécifiques

Quarante-six pourcents (33/72) des pharmaciens répondants considèrent que les impacts sur la santé humaine sont plus marqués avec certaines « catégories de cosmétiques », contre 39% (28/72) qui ne savent pas et 15% (11/72) qui déclarent qu'il n'existe pas de catégorie de cosmétiques à impact sanitaire particulier. L'identification de risque spécifique n'est pas influencée de manière statistiquement significative par le genre (homme – femmes), l'âge ou les années d'exercice des pharmaciens répondants.

Parmi les « catégories de cosmétiques » considérées comme ayant un impact sur la santé humaine, plusieurs positionnements peuvent être identifiés pour les pharmaciens répondants :

- Les risques sont liés à des types particuliers des cosmétiques : « les produits sans rinçage » (n=4), « les vernis » (n=2), « les déodorants » (n=2), « les anti-âges, les antitaches, les lissants », « les crèmes solaires », « les crèmes visages », « les crèmes et colorants » ;
- Les risques sont liés au lieu d'application des cosmétiques : « les produits à usage cutané », « les cosmétiques en contact avec les muqueuses », « les cosmétiques à mettre sur la peau (moins d'impact des shampooings que des gels-douche) » ;

- Les risques sont liés à la dose et la fréquence d'utilisation des cosmétiques : « *les cosmétiques que l'on utilise tous les jours* » (n=3), « *les crèmes pour le corps du fait de leur plus grande quantité de produit utilisée* » ;
- Les risques sont liés à l'usage par / sur des utilisateurs particuliers, pouvant être qualifiés de vulnérables : « *les produits pour bébés et enfants* » ;
- Les risques sont liés à l'origine des cosmétiques : « *les produits grand public type grande surface* » (n=2), « *les cosmétiques sans contrôles pharmaceutiques* » ;
- Les risques sont liés à la composition des cosmétiques : « *les soupes à plus de 10 ou 15 constituants* », « *les cosmétiques de base ou les anciennes formules* », « *selon la composition et le degré de passage dans la circulation* », « *les cosmétiques de grande surface remplis de produits chimiques justifiant un petit prix* », « *les cosmétiques non bio et non écocert* », « *les perturbateurs endocriniens* ».

Par ailleurs, selon les pharmaciens répondants, l'impact des cosmétiques sur la santé humaine peut être différent selon les « catégories d'utilisateurs ». Les âges extrêmes sont cités majoritairement en tant que catégorie de personne à risque : les nourrissons à 43% (21/49), les enfants à 31% (15/49) et les personnes âgées à 29% (14/49). Les personnes à terrain atopique et/ou allergiques sont aussi mentionnées à 47% (23/49). L'ensemble des catégories de personnes à risques sont présentés dans la Figure 10. Parmi les personnes à risque, sont également citées de manière individuelle « *les travailleurs exposés au froid ou à la chaleur* », « *l'état de la santé, de la peau/muqueuses et les terrains individuels* », « *tous les individus et particulièrement à l'adolescence, la ménopause et la grossesse* », « *les peaux fines* ».

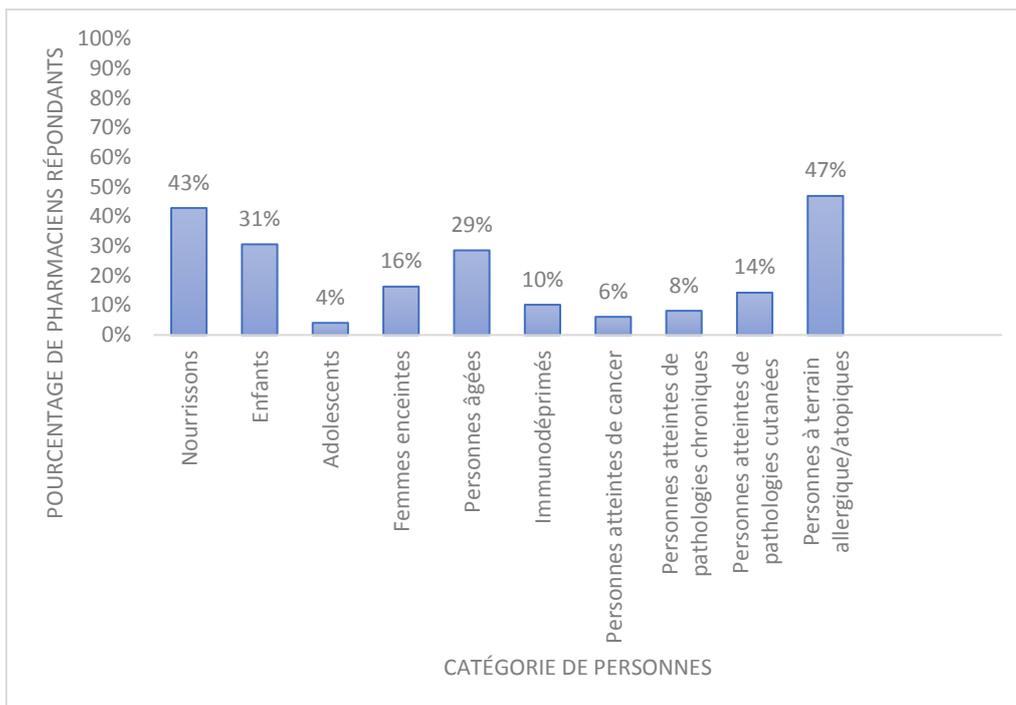


Figure 10 : Catégories de personnes pouvant présenter un impact sur la santé lié à l'utilisation de cosmétiques selon les pharmaciens répondants

*[Mention possible de plusieurs catégories de personnes par les pharmaciens répondants]
[Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]*

4.3.3. Effets indésirables liés aux cosmétiques

Soixante-huit pourcents (49/72) des pharmaciens répondants déclarent avoir déjà observés un effet indésirable lié à l'utilisation d'un cosmétique. Cependant, seulement 23% (14/61) des pharmaciens répondants ont déjà signalés un effet indésirable lié à un cosmétique, contre 66% (40/61) qui ne l'ont pas fait et 11% (7/61) qui ne se prononce pas.

Selon les pharmaciens répondants, les déclarations d'effets indésirables sont faites majoritairement auprès de la cosmétovigilance (74% - 51/69) et du laboratoire fabricant (70% - 48/69). Les différents organismes mentionnés par les pharmaciens, pour les déclarations d'effets indésirables liés aux cosmétiques, sont présentés dans la Figure 11. Sont également mentionnés à titre individuel « aucune idée », « la pharmacie » et « l'ANSM » (n=2).

La déclaration des effets indésirables des cosmétiques n'est pas influencée de manière statistiquement significative par l'âge ou les années d'exercice des pharmaciens répondants.

Seule la déclaration auprès de la cosmétovigilance a tendance à être plus fréquemment citée par les femmes que par les hommes (74% (45/61) des femmes *versus* 50% (6/12) des hommes - test exact de Fisher < 0,10).

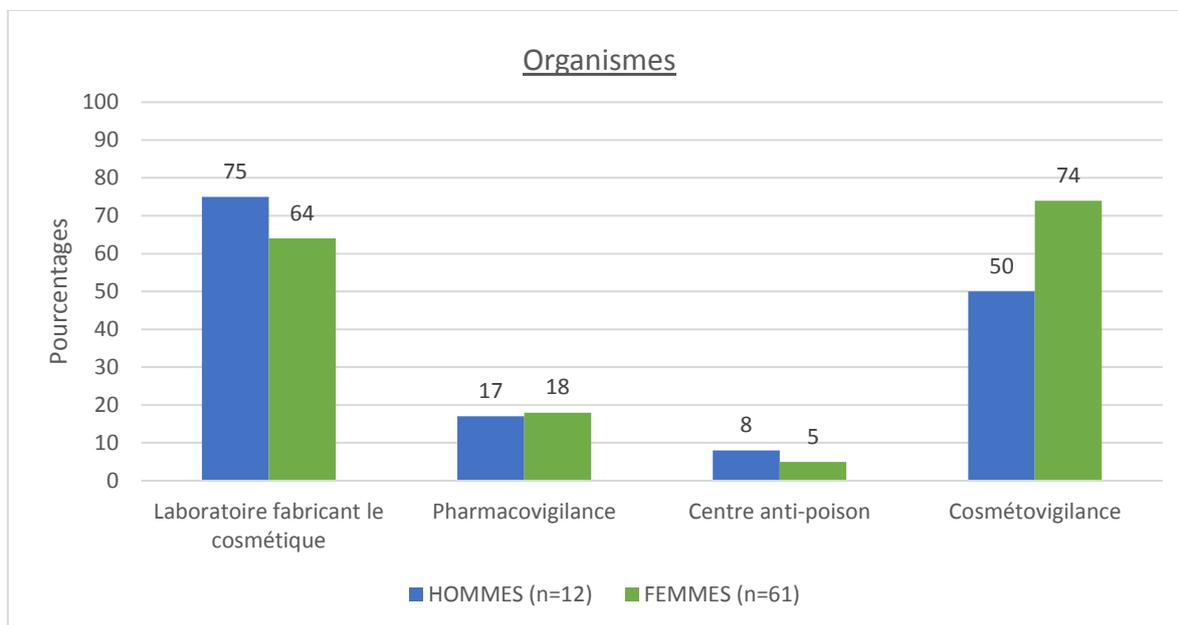


Figure 11 : Organismes à contacter pour déclarer un effet indésirable lié aux cosmétiques selon les pharmaciens répondants

*[Mention possible de plusieurs organismes par les pharmaciens répondants]
[Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]*

4.4. Conseils du pharmacien d'officine sur les cosmétiques

4.4.1. Contexte et thèmes des conseils officinaux

Lors de la vente de cosmétiques à l'officine, les pharmaciens ont déclaré réaliser des conseils auprès des patients « à chaque fois » (27% - 19/71), « souvent » (58% - 41/71), « occasionnellement » (11% - 8/71) et « rarement » (4% - 3/71). Ces conseils sont réalisés « en réponse à une demande » (61% - 43/70) et « avant toute demande » (46% - 32/70). Ces conseils sont prodigués sans différence de genre (hommes – femmes) statistiquement significative.

Des conseils sont également réalisés dans d'autres situations, notamment afin de :

- Vérifier le bon usage : « la vérification de la pertinence du choix et de l'absence de risque », « la validation de la demande », « la précision de la fonction du produit et la population visée », « l'erreur des patients face au traitement d'un problème », « les mésusages possibles » ;
- Accompagner une prescription : « les ordonnances dermatologiques » (n=2) ;

- Détecter des personnes à risque : « *la connaissance de la personne, de ses habitudes et des risques éventuels* », « *la méfiance du pharmacien envers les peaux atopiques* » ;
- Sensibiliser et informer : « *lorsque la personne est intéressée par les constituants* ».

Les différents thèmes abordés lors du conseil sont présentés dans la Figure 12. La fréquence d'utilisation (77% - 55/71) et l'efficacité (70% - 50/71) sont majoritairement rapportées aussi bien par les pharmaciens hommes que femmes. Les constituants potentiellement à risque pour la santé ne sont mentionnés que dans 15% des cas (11/71). Seuls les hommes ont tendance à aborder la population utilisatrice plus fréquemment que les femmes (75% (9/12) des hommes *versus* 48% (29/61) des femmes - test exact de Fisher < 0,076). Sont également mentionnés de manière ponctuelle :

- Le bon usage : « *les méthodes d'utilisation* », (n=3), « *les zones d'utilisation (peau et muqueuse)* », « *la durée de conservation* » ;
- L'efficacité : « *le résultat obtenu, le délai d'obtention et la limite d'efficacité* », « *les méthodes d'utilisation* » ;
- La composition : « *l'absence de produit néfaste* », « *la composition clean ou non* » ;
- Le profil de la patientèle : « *les antécédents allergiques* ».

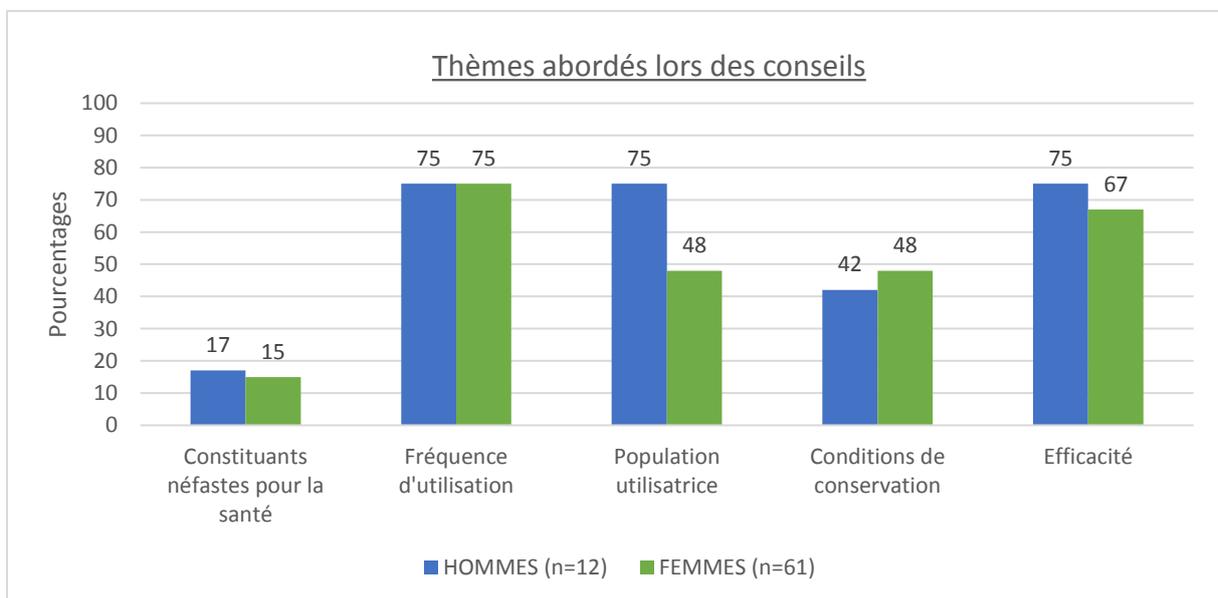


Figure 12 : Thèmes abordés lors du conseil officinal sur les cosmétiques selon les pharmaciens répondants

[Mention possible de plusieurs thèmes de conseils par les pharmaciens répondants]
 [Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]

Pour les pharmaciens répondants, les critères de choix d'un cosmétique sont présentés dans la Figure 13. L'efficacité (83% - 60/72) et la connaissance personnelle du produit (78% - 56/72) sont citées majoritairement. L'absence de substance néfaste pour la santé arrive en troisième position (50% - 36/72). Globalement, les contextes et les thèmes des conseils officinaux ne sont pas influencés de manière statistiquement significative par l'âge ou les années d'exercice des pharmaciens répondants. Seuls les pharmaciens répondants hommes citent plus fréquemment que les pharmaciens femmes « l'orientation biologique du produit » comme critère de choix d'un cosmétique (42% (5/12) des hommes *versus* 15% (9/61) des femmes - test exact de Fisher $< 0,037$). La connaissance personnelle du produit tend aussi à être un critère plus marqué chez les pharmaciens femmes que chez les pharmaciens hommes (80% (49/61) des femmes *versus* 58% (7/12) des hommes - test exact de Fisher $< 0,11$). D'autres critères de choix d'un cosmétique ont également été mentionnés ponctuellement par les pharmaciens répondants, en lien avec :

- Le profil de la patientèle : « la présence d'atopie », « la typologie de l'individu » « le laboratoire dermatologique pour un patient à peau sensible » ;
- Le souhait de la patientèle : « les habitudes », « la marque préférée », « la patiente et ses envies/besoins », « les désirs de la patiente » ;
- Le prix : « le budget » ;
- L'utilisation : « la facilité d'utilisation », « le mode d'utilisation » ;
- Les connaissances personnelles : « les lectures personnelles » ;
- « L'adéquation du produit à la demande exprimée » (n=2).

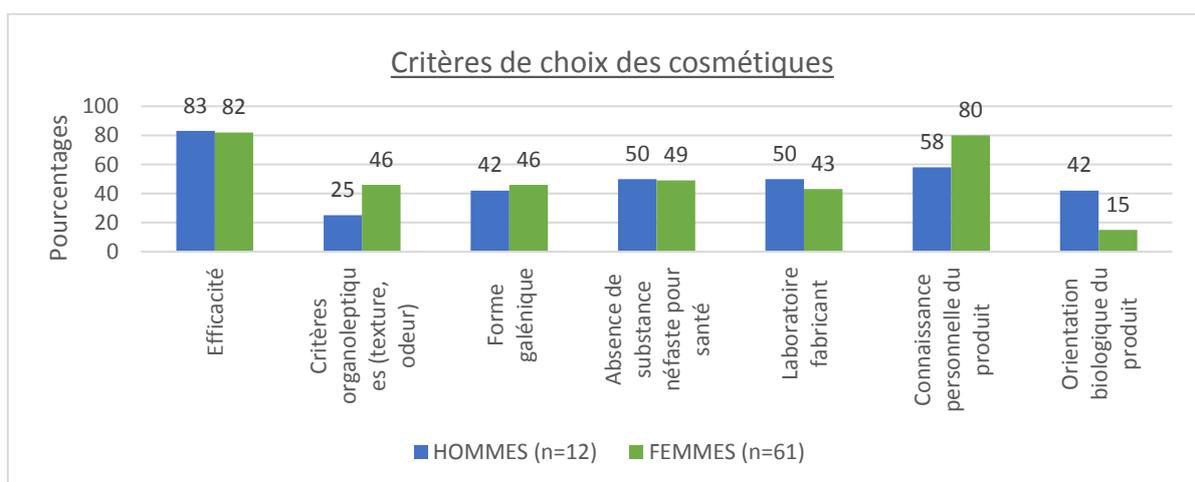


Figure 13 : Critères de choix d'un cosmétique selon les pharmaciens répondants

[Mention possible de plusieurs critères de choix par les pharmaciens répondants]
 [Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]

4.4.2. Place du pharmacien dans la prévention des risques liés aux cosmétiques

Sur une échelle de Likert (0-10), les pharmaciens répondants évaluent à 6,9 +/- 2,0 [extrêmes : 2 ; 10] la place du pharmacien dans la prévention des risques liés aux cosmétiques ; les scores ne diffèrent pas significativement entre les pharmaciens répondants hommes (6,8 +/- 2,0) [extrêmes : 5 ; 10] et femmes (7,5 +/- 1,5) [extrêmes : 2 ; 10] (test F de Fischer = 0,97 - p=0,67). Selon les pharmaciens répondants, différents professionnels sont compétents en matière de cosmétique ; ils sont présentés dans la Figure 14. Les dermatologues (93% - 66/71), les pharmaciens (82% - 58/71) et les allergologues (65% - 46/71) sont cités majoritairement. Viennent ensuite les esthéticiennes à 51% (36/71). Sont également mentionnés à titre individuel « les chercheurs » et « les coiffeurs ».

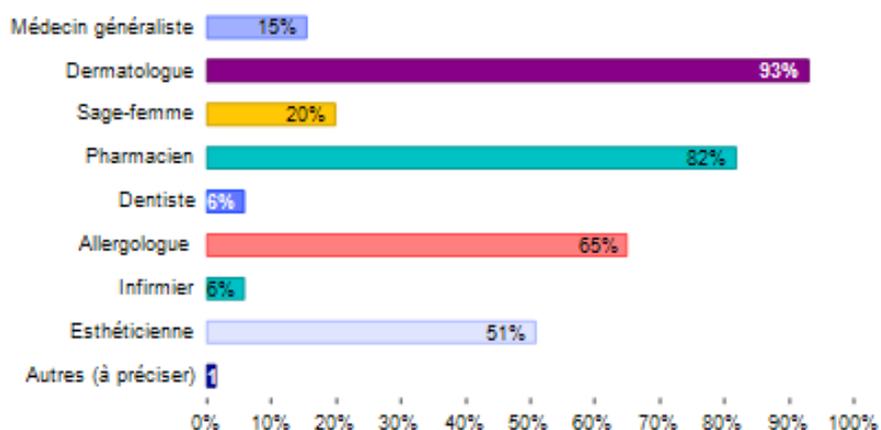


Figure 14 : Professionnels compétents en matière de prévention en lien avec les cosmétiques selon les pharmaciens répondants

*[Mention possible de plusieurs professionnels par les pharmaciens répondants]
[Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]*

Les différents freins liés à l'implication du pharmacien dans la prévention des risques liés aux cosmétiques sont présentés dans la Figure 15. Le manque de connaissance est majoritairement mentionné (88% - 63/72), arrive ensuite le manque de temps (58% - 42/72). Seulement 4% (3/72) des pharmaciens répondants affirment qu'il n'y a aucun frein à l'implication du pharmacien dans la prévention des risques liés aux cosmétiques. La place du pharmacien dans la prévention des risques liés aux cosmétiques n'est pas influencée de manière statistiquement significative par le genre (hommes – femmes), l'âge ou les années d'exercice des pharmaciens répondants.

Quelques autres freins à l'implication du pharmacien dans les actions de prévention en lien avec les cosmétiques sont mentionnés ponctuellement ; ils sont principalement en lien avec :

- La vente importante de cosmétiques en dehors des pharmacies : « le nombre de vente en baisse en pharmacie à cause des grandes et moyennes surfaces : besoin de se concentrer sur des gammes », « les gammes et référencements limités selon les officines », « le marché perdu à cause des discounters et des parapharmacies : moins de demandes et d'investissement », « les patients qui se servent ailleurs » ;
- L'influence des lobbyings : « la publicité qui influence le patient (TV, presse) », « l'obligation de vendre certains laboratoires leaders », le tapage médiatique de la parfumerie » ;
- Le manque de connaissance : « le manque de connaissance sur l'impact des perturbateurs endocriniens », « le manque d'étude sur les composants, leur dangerosité à court et à long terme et leur efficacité », « la méconnaissance en dermocosmétique du patient », « les nouvelles publications » ;
- Le coût : « le gain d'argent sur les produits plus onéreux », « le peu de demande et le prix des produits de pharmacie », « les a priori de la clientèle en termes de prix », « le prix plus élevé ».

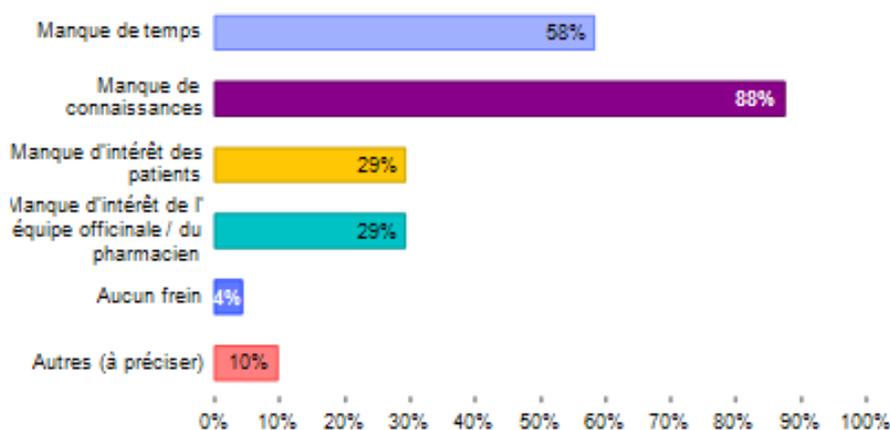


Figure 15 : Freins à l'implication des pharmaciens dans la prévention en lien avec les cosmétiques selon les pharmaciens répondants

[Mention possible de plusieurs freins par les pharmaciens répondants]
 [Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]

4.5. Informations et formations du pharmacien d'officine sur les cosmétiques

4.5.1. Sources d'information

Pour les pharmaciens répondants, les différentes sources d'information sur les cosmétiques sont décrites dans la Figure 16. Les sources d'information mentionnées ne sont pas liées de manière statistiquement significative au genre (hommes – femmes), à l'âge ou aux années d'exercice professionnel des pharmaciens répondants. Le « laboratoire fabricant » arrive en première position (85% - 61/72), avec une confiance envers cette source d'information estimée à 5,5 +/- 1,9 [extrêmes : 0 ; 10]. Ce niveau de confiance ne varie pas significativement avec le genre (5,5 +/- 1,8 [extrêmes : 0 ; 10] pour les femmes et à 5,2 +/- 2,6 [extrêmes : 0 ; 10] pour les hommes). Sont également mentionnés de manière ponctuelle « les applications », « les formations des laboratoires » (n= 3) et « l'auto-formation » (n=3).

Pour les pharmaciens répondants, les sources d'information les plus pertinentes sont la formation continue (29% - 13/45), la formation universitaire (24% - 11/45) et les revues professionnelles (24% - 11/45). Sont également mentionnées à titre individuel « les formations indépendantes » et « les recherches personnelles ».

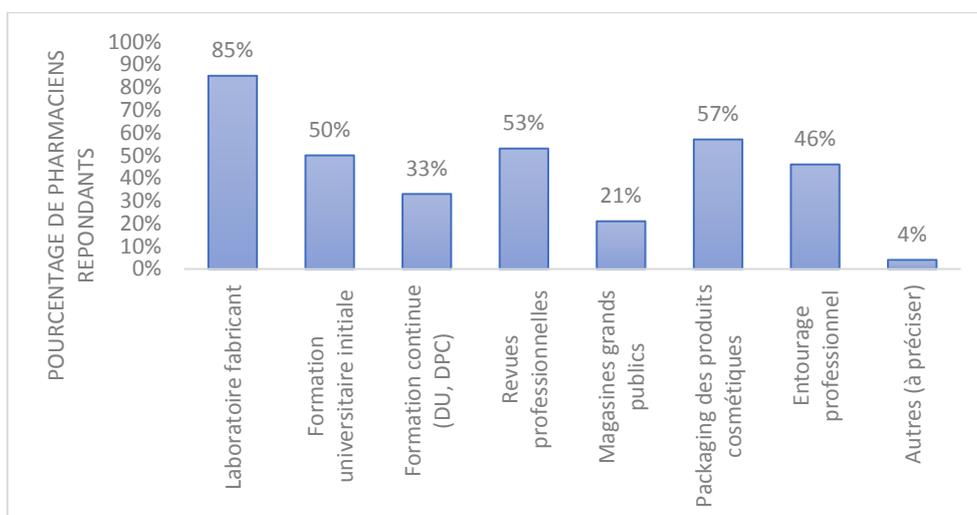


Figure 16 : Sources d'informations sur les cosmétiques selon les pharmaciens répondants

[Mention possible de plusieurs sources d'informations par les pharmaciens répondants]
[Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]

Pour les pharmaciens répondants, les critères majeurs de confiance dans les laboratoires fabricants sont « l'absence de substance chimique à risque pour la santé » (69% - 49/71), la présence de « professionnels de santé au sein du laboratoire » (61% - 43/71) et la « vente uniquement en pharmacie et parapharmacie » (56% - 40/71). L'ensemble des critères de

confiance évoqués sont présentés dans la Figure 17. Sont également mentionnés à titre individuel « la qualification, la notoriété du fabricant et les efforts pour alléger les formules », « la façon de travailler du laboratoire », « les études de grandes envergures, la vente dans plusieurs pays, les lieux de cures thermales et les formations », « le choix et la réputation des laboratoires pour les peaux atopiques », « la composition naturelle » « le label bio » (n=2), « les formations fréquentes des laboratoires », « la composition et l'estime personnelle de la qualité du produit ».

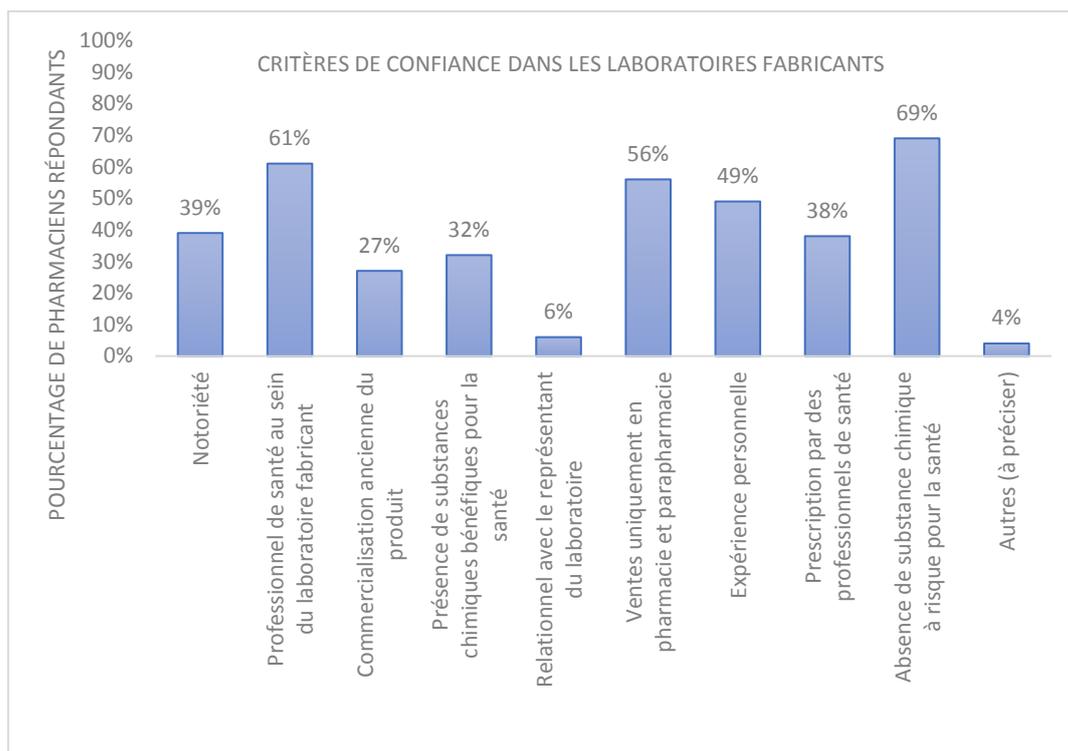


Figure 17 : Critères de confiance dans les laboratoires fabricants des cosmétiques selon les pharmaciens répondants

*[Mention possible de plusieurs critères de confiance par les pharmaciens répondants]
[Expression des pourcentages par rapport au nombre de pharmaciens répondants]*

4.5.2. Demande de formations

Quatre-vingt-neuf pourcents (65/73) des pharmaciens répondants déclarent ne pas avoir suffisamment d'informations à propos des cosmétiques, contre 7% (5/73) qui considèrent avoir suffisamment d'informations et 4% (3/73) qui ne se prononcent pas.

Quatre-vingt-cinq pourcents (61/72) des pharmaciens répondants souhaitent avoir des formations spécifiques sur les cosmétiques, contre 7% (5/72) qui ne souhaitent pas de formation supplémentaire et 8% (6/72) qui ne se prononcent pas.

Les formations souhaitées devraient être sous forme de « séances avec formateur » (64% - 42/66) ou d'« e-learning » (55% - 36/66). Sont également mentionnés de manière individuelle « *les analyses d'expert indépendant ou les facultés de pharmacies* », « *la désignation d'un spécialiste par officine qui transmettrait aux autres et répondrait aux questions pointues* » et « *les formations en soirée, les e-learning interactifs* ».

La demande d'information n'est pas liée de manière statistiquement significative au genre (hommes – femmes), à l'âge ou aux années d'exercice professionnels des pharmaciens répondants.

5. Discussion

5.1. Intérêts et limites de l'étude

5.1.1. Intérêts de l'étude

L'étude PERICOS-PHARMA-QUANTI aborde un sujet innovant et peu traité à ce jour. Même si les substances chimiques font de plus en plus parler d'elles, elles ne sont que rarement mises en relation d'une part avec les cosmétiques, et d'autre part avec le rôle du pharmacien d'officine. Pourtant, ce dernier est impliqué dans leur délivrance au quotidien, puisque les officines et parapharmacies sont des lieux de vente de nombreux cosmétiques. Ainsi l'étude a permis d'apporter de nouveaux éléments, qui sont à prendre en compte étant donné l'absence d'étude comparable dans la littérature scientifique, et viennent compléter l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI.

5.1.2. Limites de l'étude

Le nombre de participant à notre étude est faible (73 participants), et ce paramètre a limité les possibilités d'analyse multivariée ; aucun profil de pharmacien sensibilisé aux notions de perception de risques liés aux cosmétiques n'a donc pu être établi. De plus, la faible participation des hommes est à souligner ; ce dernier point pourrait montrer un désintérêt des hommes, pour le sujet de notre étude, à savoir les risques liés aux cosmétiques. Cette limite est aussi à mettre en lien avec l'arrêt prématuré du recueil des données en raison du contexte sanitaire particulier et du confinement lié à la Covid-19. De plus, le sujet de l'étude et le mode de recueil des données (sondage en ligne) ont pu induire un biais de recrutement, les pharmaciens ayant une sensibilité au thème étant davantage disposés à répondre au questionnaire. Par ailleurs, l'auto-questionnaire a pu inciter à un trop grand nombre de réponses

positives et ainsi induire un biais de désirabilité sociale, c'est-à-dire que les pharmaciens répondants ont pu orienter leurs réponses dans un souci d'appréciation (même inconsciente) par l'enquêteur. En effet, il est démontré que lors d'une enquête en ligne, les répondants ont tendance à être plus concentrés sur le lien entre les questions et l'objectif de l'étude, que sur le contenu de leurs réponses, par rapport à une enquête sur papier (105). Ce point, ainsi que la longueur du questionnaire (source potentielle de lassitude des répondants) ont pu induire une difficulté pour le recueil des données.

5.2. Perception des risques liés à l'utilisation de produits cosmétiques par les pharmaciens d'officine

5.2.1. Risques perçus liés aux cosmétiques

Parmi les pharmaciens de l'Etude PERICOS-PHARMA-QUANTI, le niveau de perception des risques liés à l'utilisation des cosmétiques est relativement modéré, avec une auto-évaluation à 4,6 +/- 1,7 [extrêmes : 1 ; 8]. De plus, si le risque chronique est majoritairement bien perçu (par près de 9 pharmaciens répondants sur 10), le risque aigu n'est perçu que par un pharmacien sur deux.

Seul le risque allergique est mentionné par l'ensemble des pharmaciens répondants ; ce qui peut s'expliquer par une confrontation quotidienne aux allergies à l'officine. Le risque allergique était également le risque majoritairement perçu par les pharmaciens lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI, et également par les utilisateurs de cosmétiques lors de l'étude de Rouillon *et al* (2017) (106). Le risque de perturbations endocriniennes est également perçu de manière importante, par plus de neuf pharmaciens répondants sur dix, ce qui peut être lié à la forte médiatisation de ce risque depuis plusieurs années. Les risques d'atteintes cutanées sont perçus par plus de sept pharmaciens répondants sur dix ; ce résultat conforte ceux d'une étude italienne ciblant les effets indésirables des cosmétiques majoritairement rencontrés par les utilisateurs (107). Viennent ensuite la perception des risques d'effets reprotoxiques et d'effets cancérogènes, cités par plus d'un pharmacien sur deux.

Dans l'Etude PERICOS-PHARMA-QUANTI, les risques perçus sont expliqués par les effets induits par les substances chimiques présentes dans les cosmétiques pour près de neuf pharmaciens répondants sur dix, et par le manque d'étude sur ces substances par plus d'un pharmacien sur deux. Cette vision des effets indésirables des cosmétiques peut être guidée par

la vision des effets indésirables des médicaments, puisque dans ces derniers produits, les effets indésirables sont intrinsèquement associés aux principes actifs.

De plus, pour expliquer le risque, l'utilisation répétée et/ou sur une longue période des cosmétiques est également mentionnée par une majorité de pharmaciens répondants ; cette vision est en accord avec la perception d'un risque chronique. Par ailleurs, la notion de « produit avec ou sans rinçage » a été mentionnée ponctuellement, comme élément en faveur d'un risque, par les pharmaciens répondants. Ces notions renvoient au cursus de formation des pharmaciens et aux notions de dose, de fréquence et de durée d'exposition à des substances actives et/ou toxiques. Ces notions n'avaient pas été retrouvées auprès des PSP lors de l'étude PERICOS (5), mais avaient déjà été mentionnées par les pharmaciens lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104).

Les catégories de cosmétiques sont un élément de la perception des risques faisant débat auprès des pharmaciens répondants. En effet, près d'un pharmacien répondant sur deux pense qu'il existe des « catégories de cosmétiques à risque ». Pour ces pharmaciens, le type particulier des cosmétiques (avec ou sans rinçage, indication spécifique) et le lieu d'application sont des éléments majeurs et susceptibles d'induire un risque sanitaire réel. En effet, l'utilisation de certains cosmétiques, tel que les vernis à ongles et les colorations capillaires, ne sont pas recommandées à tous les stades de la vie (108). Les pharmaciens répondants placent également l'origine du cosmétique (vente uniquement en pharmacies et/ou dans la grande distribution) comme des éléments déterminants du risque sanitaire. Cette notion renvoie aux croyances des pharmaciens répondants, et aussi à leur vision des laboratoires fabricants et des produits vendus uniquement en pharmacie et parapharmacie ; l'absence de substance chimique à risque pour la santé dans ces produits est alors très souvent mentionnée.

Par ailleurs, la population utilisatrice est également mentionnée comme un élément spécifiquement lié au risque sanitaire susceptible d'être associé à l'utilisation des cosmétiques ; les âges extrêmes de la vie et les personnes à terrain atopique/allergique sont notamment identifiés. Cette vision peut s'expliquer par la sensibilisation à la notion de « personnes à risques » vis-à-vis des médicaments (notamment les enfants et les personnes âgées) lors des études pharmaceutiques, et par une transposition directe de cette notion aux cosmétiques. La mention importante des personnes à terrain atopique/allergique est aussi à mettre en lien avec le risque allergique majoritairement perçu vis-à-vis des cosmétiques par les pharmaciens répondants. Les personnes à risque sont également citées comme critère important lors du choix des cosmétiques et lors du conseil officinal, afin d'assurer une délivrance en toute sécurité.

5.2.2. Effets indésirables constatés

Plus de deux tiers des pharmaciens répondants affirment avoir déjà observé un effet indésirable lié à l'utilisation d'un cosmétique. En effet, l'existence d'effets indésirables liés aux cosmétiques est potentiellement bien réelle, mais peu d'études s'intéressent à ce sujet. En Italie, 848 utilisateurs sur 3528 répondants déclarent avoir rencontré un effet indésirable ou plus en lien avec l'utilisation d'un cosmétique (107). Dans l'Etude PERICOS-PHARMA-QUANTI, seuls 23% pharmaciens répondants ont déjà signalé un effet indésirable lié à un cosmétique. Comparativement à l'étude italienne de Di Giovanni *et al.* (107), ce comportement et ce faible pourcentage peut s'expliquer par l'absence ou la moindre consultation des pharmaciens par les utilisateurs en cas d'effet indésirable lié à un cosmétique.

En cas d'effet indésirable à déclarer, 70% des pharmaciens répondants s'adressent au laboratoire fabricant. Plus étonnant, près de trois quarts des pharmaciens répondants (74%) mentionnent aussi la cosmétovigilance. Dans notre étude, ce dernier taux de réponse a pu être surévalué par un biais de désirabilité sociale, compte tenu de la sous-notification au système de cosmétovigilance observée par l'ANSM (109). De plus, lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI, les pharmaciens répondants mentionnaient en premier lieu la pharmacovigilance, mais une fois que le nom de cosmétovigilance était évoqué par l'animatrice, les pharmaciens répondaient en faveur de ce système plutôt que celui de la pharmacovigilance. Ce comportement tendrait à mettre en évidence une mauvaise connaissance des interlocuteurs dédiés et du système français des vigilances, et renforcerait la présence d'un biais de désirabilité sociale dans l'Etude PERICOS-PHARMA-QUANTI.

5.3. Connaissances des pharmaciens d'officine sur les cosmétiques et les substances chimiques potentiellement présentes

5.3.1. Connaissances sur les cosmétiques

La définition des cosmétiques telle que définie par le règlement CE n°1223/2009 (8) n'est que partiellement connue par les pharmaciens répondants. La méconnaissance des cosmétiques avait également été observée lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104) chez les pharmaciens interrogés et lors de l'étude PERICOS chez les PSP (5).

Bien que les différentes fonctions des cosmétiques soient citées par plus de deux tiers des pharmaciens, les lieux d'application des cosmétiques ne sont quant à eux pas tous connus,

notamment les organes génitaux externes, les dents et les muqueuses buccales. Cette méconnaissance, voir sous-estimation, est à mettre en lien avec les troubles pathologiques rencontrés quotidiennement à l'officine concernant ces lieux d'application (aphtes, douleurs dentaires, mycoses, etc) : les pharmaciens peuvent associer à ces lieux d'application des cosmétiques une vision et une démarche guidée plutôt par la thérapeutique.

Par ailleurs, bien que 80% des pharmaciens répondants considèrent que les cosmétiques peuvent être utilisés par tous les individus, les enfants et les nourrissons ne sont cités qu'à 37% comme population utilisatrice des cosmétiques. Pourtant, en France, une étude estime à six le nombre de cosmétiques utilisés quotidiennement chez l'enfant de 0 à 3 ans (3). Dans l'Etude PERICOS-PHARMA-QUANTI, cette sous-estimation de l'utilisation des cosmétiques est à mettre en lien avec la perception des enfants et des nourrissons comme population à risque par les pharmaciens répondants, ainsi qu'avec la notion d'utilisation préférentielle de « dermocosmétiques » (de type savons, shampoings et topiques hydratants) dans cette tranche d'âge par plus d'un pharmacien répondant sur trois.

Il est à noter que, bien qu'il n'existe aucune définition réglementaire des dermocosmétiques, quatre pharmaciens répondants sur cinq les différencient des cosmétiques. Cet élément avait également été observé lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104). Il est à mettre en lien avec l'emploi de ce vocabulaire dans la formation pharmaceutique initiale en milieu universitaire (29) et dans la formation continue / complémentaire, notamment celle mise en place par les laboratoires fabricants (9). Cette différenciation est due d'une part à une image curative des dermocosmétiques, notamment du fait de leur utilisation dans l'accompagnement de traitement dermatologique (point mentionné par plus de huit pharmaciens répondants sur dix) et d'autre part, à une image de sécurité, notamment du fait des études réalisées avant commercialisation (point mentionné par près de sept pharmaciens répondants sur dix). Cette notion est également retrouvée aux Etats-Unis, qui envisagent une différenciation de la mise sur le marché des cosmétiques et des « cosméceutiques » (110), du fait de la proximité, voire d'une assimilation de ces derniers avec des médicaments. Selon les pharmaciens hommes, le laboratoire fabricant est également un critère de choix vis-à-vis des dermocosmétiques. Ces notions sont étroitement corrélées entre elles puisque l'image même du laboratoire fabricant renvoie à l'absence de substances chimiques à risque pour la santé et à l'implication de professionnels de santé au sein du laboratoire. Ces éléments avaient également été cités lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104).

La différence entre dermocosmétique et cosmétique est également liée aux types de produits. Les dentifrices sont les produits faisant le plus débat : un pharmacien sur deux les qualifie de cosmétiques, près d'un tiers des pharmaciens les qualifie de dermocosmétiques et moins d'un quart ne se prononce pas. Ce positionnement incertain est à mettre en lien avec les faibles pourcentages de pharmaciens associant l'usage des cosmétiques sur les dents et les muqueuses buccales (respectivement 33% et 15%).

5.3.2. Connaissances sur les substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques

Le niveau de connaissances déclaré par les pharmaciens répondants sur les substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques est relativement moyen (4,6 +/- 1,7 [extrême : 1 ; 8]). Les pharmaciens répondants s'autoévaluant avec un niveau élevé de connaissances sont les pharmaciens ayant un DU en Nutrition, à savoir uniquement des pharmaciens femmes. Ce phénomène peut s'expliquer par la sensibilisation de ces pharmaciens aux substances chimiques potentiellement présentes dans l'alimentation et également retrouvées dans les cosmétiques, tels que les phtalates ou les bisphénols A et S. Il est surprenant de constater que, bien que la notion d'absorption cutanée soit connue et développée dans le cursus pharmaceutique (en pharmacocinétique et toxicocinétique), un tiers des pharmaciens répondants ne sait pas ou considère que les substances chimiques présentes dans les cosmétiques ne passent pas dans la circulation sanguine.

Pour la majorité des substances chimiques mentionnées lors de l'Etude PERICOS-PHARMA-QUANTI et potentiellement présentes dans les cosmétiques, aucun impact sur la santé humaine n'est véritablement perçu par les pharmaciens. Seules quelques substances, fortement médiatisées, sont associées à un impact sur la santé humaine : pour les parabènes et le bisphénol A par plus de 9 pharmaciens répondants sur 10, et pour les phtalates, les nanoparticules et le triclosan par plus de 8 pharmaciens répondants sur 10. La présence de logo (« sans parabènes », « sans phtalates ») sur les emballages stipulant l'absence de ces substances dans les cosmétiques peut également influencer sur la notion d'impact sur la santé humaine. En comparaison, les nanoparticules étaient également perçues comme substances chimiques à risque présentes à l'état de trace au quotidien (étude non spécifique des cosmétiques) par les pharmaciens interrogés lors de l'étude de Haroche (2018) (111).

Il est à noter la méconnaissance des pharmaciens répondants sur l'impact sur la santé humaine de nombreuses substances potentiellement présentes dans les cosmétiques, notamment pour l'hydroxyanisole butylé, l'hydroxytoluène butylé, l'éthylhexyl methoxycinnamate, le butylphényl méthylpropional, le méthylisothiazolinone, le méthylchloroisothiazolinone et le résorcinol. Cette méconnaissance peut venir aussi bien de la complexité des noms chimiques, telle que mentionnée lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104) et que de leur moindre médiatisation.

Le positionnement des filtres anti-UV comme les substances chimiques les moins à risque pour la santé humaine (par près d'un tiers des pharmaciens répondants) peut être lié au rapport bénéfice-risque de l'utilisation d'un produit solaire face à l'impact du soleil sur la peau. Cependant, parmi ces substances, les benzophénones (absorbants et filtres anti-UV) se distinguent : elles sont perçues comme ayant un impact pour la santé humaine par près de huit pharmaciens répondants sur dix. Cet élément montre, là encore, la méconnaissance des pharmaciens répondants sur les substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques, notamment en termes de fonction et de toxicité intrinsèque.

L'ammonium lauryl sulfate et le sodium lauryl sulfate sont également peu perçus comme substances chimiques à risque pour la santé humaine par les pharmaciens répondants. Cet élément est à mettre en lien avec l'absence de restriction d'utilisation par le règlement CE n°1223/2009 (8). Cependant, cette absence de restriction est à prendre avec précaution, comme le montre l'étude de Rogiers *et al* (2020) (112), qui remet en cause les réglementations définissant la sécurité sanitaire des produits à partir de méthodes alternatives mises en place suite à l'interdiction d'expérimentation animale.

5.3.3. Manque de connaissance des pharmaciens d'officine

Le manque d'information sur les cosmétiques et le désir de formations complémentaires spécifiques sont soulignés par plus de huit pharmaciens répondants sur dix. Des résultats similaires avaient été observés lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104). Ce sentiment est également partagé par les pharmaciens interrogés lors de l'étude de Haroche (2018) (111), puisque seulement 8% d'entre eux se déclarent « *tout à fait formés* » sur les substances chimiques contre 64% des professionnels de santé interrogés (médecins généralistes, allergologues, gynécologues, endocrinologues) s'estimant insuffisamment formés ; cette idée

est également développée par des médecins généralistes dans l'étude de Ménard *et al* (2012) (113).

Pour plus de la moitié des pharmaciens répondants, les formations souhaitées devraient être réalisées préférentiellement sous forme de séance présentielle ou sous forme de e-learning. Le désir d'une source d'information indépendante est mentionné de manière ponctuelle lors de notre étude, mais est révélé indirectement par l'absence totale de mention du laboratoire fabricant comme source d'information pertinente. Cet élément est également retrouvé auprès des professionnels de santé, dont les pharmaciens, interrogés dans l'étude de Haroche (2018) (111), ainsi qu'auprès des médecins généralistes de l'étude de Ménard *et al* (2012) (113).

Bien que la formation initiale universitaire soit citée par la moitié des pharmaciens répondants comme source d'informations, la cosmétologie n'est que peu abordée lors des études de Pharmacie (114), et par la suite, les connaissances sur le sujet sont dépendantes de l'investissement personnel du pharmacien. En effet, les sources d'information majoritaires du pharmacien d'officine sur les cosmétiques sont concomitantes de l'exercice professionnel : le laboratoire fabricant est mentionné comme la première source d'information (par plus de huit pharmaciens répondants sur dix), suivi de l'emballage des cosmétiques (par près de six pharmaciens sur dix) ; l'omniprésence du laboratoire fabricant avait également été observé lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104) et elle peut parfois être source d'un manque d'objectivité sur les substances chimiques présentes dans les produits.

Pour le choix d'un cosmétique, les éléments majeurs de confiance envers le laboratoire fabricant sont l'absence de substance chimique à risque pour la santé, la présence de professionnels de santé au sein du laboratoire et la vente des produits uniquement en pharmacie et parapharmacie. La confiance envers le laboratoire fabricant est présente, mais relative, puisque celui-ci n'est pas considéré comme source d'informations pertinente par les pharmaciens répondants. En effet, le lien commercial entre le laboratoire fabricant et les pharmacies doit être pris en compte.

5.4. Comportements des pharmaciens d'officine en termes de conseils dispensés à la patientèle en matière de cosmétiques

5.4.1. Conseils officinaux et choix de cosmétiques

Plus de huit pharmaciens d'officine répondants sur dix réalisent des conseils sur les cosmétiques auprès de la patientèle de manière systématique ou régulière. Là encore, un biais de désirabilité sociale peut être suspecté, puisque les réponses « occasionnellement » ou « rarement » peuvent

mettre le pharmacien dans une mauvaise place vis-à-vis de son rôle d'acteur de santé. En effet, lors de l'étude de Haroche (2018) (111), seul un pharmacien sur deux déclarait donner des conseils en matière de substances chimiques à l'état de trace (étude non spécifique des cosmétiques). En comparaison, les autres professionnels de santé interrogés lors de l'étude de Haroche (2018) (111) proposaient des conseils de manière plus fréquentes, à savoir dans 73% des allergologues, 67% des gynécologues et 61% des médecins généralistes. Dans le cas particulier de la grossesse, les femmes sont plus sensibles à la perception de risques liés à l'environnement et notamment aux substances chimiques (115). De ce fait, elles cherchent de l'information, et même si elles souhaitent une information émanant de source sûre, tels que des professionnels de santé, elles se tournent majoritairement vers Internet car cette dernière source d'information est plus facile d'accès (115,116). Ces éléments renvoient au manque d'information fourni aux patients par les professionnels de santé, dont les pharmaciens, alors que celles-ci sont souhaitées. Ces éléments sont en accord avec l'étude française de Marie *et al* (2015) (117) qui montre que moins de 42% des PSP fournissent des conseils sur les cosmétiques en général, et sur les phtalates en particulier.

Dans l'Etude PERICOS-PHARMA-QUANTI, les conseils sont majoritairement amenés en réponse à une demande (61%), mais également de manière spontanée (46%). Lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104), les résultats étaient plus catégoriques et les pharmaciens interrogés se voyaient « *plutôt en réponse (à une demande en matière de cosmétique), plutôt qu'en anticipation* ». L'implication du pharmacien dans ce domaine mériterait d'être développée, car comme le montre l'étude française de Marie *et al* (2016), plus de 65% des femmes aimeraient recevoir des conseils en matière de cosmétiques, notamment lors de la grossesse (118).

Lors de la vente de cosmétiques en officine, les conseils portent dans plus de la moitié des cas sur le bon usage (fréquence d'utilisation, population cible, mode d'emploi) et l'efficacité. Les constituants néfastes pour la santé ne sont abordés qu'en dernière position (15% des cas). Lors du conseil officinal, les pharmaciens répondants choisissent principalement un cosmétique en fonction de son efficacité et de leur connaissance personnelle du produit. Ce dernier critère est d'ailleurs significativement plus cité par les pharmaciens femmes que par les pharmaciens hommes, ce qui peut être mis en lien avec la consommation plus importante de cosmétiques par les femmes que les hommes (3). La connaissance personnelle est également un critère cité par près d'un pharmacien sur deux vis-à-vis de la confiance attribuée au laboratoire fabricant ; cet élément est donc un élément central dans le conseil et le choix d'un cosmétique. Par ailleurs,

l'absence de substance néfaste dans le produit est un critère de choix d'un cosmétique pour un pharmacien répondant sur deux. Les éléments relatifs à l'absence de substance chimique néfaste lors du conseil et du choix d'un cosmétique sont à mettre en lien avec la croyance des pharmaciens envers les produits vendus en pharmacie et parapharmacie, à savoir l'absence de substances chimiques à risque pour la santé. Ces éléments avaient également été retrouvés lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104).

5.4.2. Positionnement du pharmacien d'officine vis-à-vis des cosmétiques

Globalement, les pharmaciens répondants se positionnent en faveur de leur implication dans la prévention des risques liés aux cosmétiques, en association avec d'autres professionnels de santé (après les dermatologues et devant les allergologues). Les esthéticiennes, bien que n'appartenant pas au secteur paramédical, sont aussi citées par un pharmacien sur deux. Ce positionnement est à mettre en lien avec l'implication de certaines esthéticiennes dans les pharmacies et parapharmacies, ainsi qu'avec leur formation en cosmétologie.

A ce jour, la place du pharmacien dans la prévention des risques liés aux cosmétiques est justifiée, et en parfait accord avec le mode de fonctionnement et la diversité des services proposés dans les officines françaises. Par ailleurs, ce rôle pour le pharmacien d'officine avait également été mentionné par les PSP et les FE interrogés lors de l'étude PERICOS (5). Cette implication du pharmacien d'officine dans la prévention des risques liés aux cosmétiques est en parfait accord avec son rôle d'éducation et de prévention tel que défini par la Loi HPST (4).

Cependant, les pharmaciens répondants citent plusieurs freins à cette implication, notamment leur manque de connaissance (pour près de neuf pharmaciens répondants sur dix), et aussi leur manque de temps (pour plus d'un pharmacien répondant sur dix). Le manque de connaissance des pharmaciens est aussi à mettre en lien avec la perception d'un manque d'étude sur le sujet (par plus d'un pharmacien répondant sur deux). Le manque d'intérêt des équipes officinales et des patients est également cité par près d'un tiers des pharmaciens répondants. De plus, de par sa formation initiale spécifique aux médicaments, les pharmaciens sont moins sensibilisés à la délivrance de cosmétiques, qui peut parfois être considérée comme une activité secondaire de leur métier. L'ensemble de ces éléments avait également été mentionné lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104).

Cependant, de nouveaux freins ont été mis en évidence par rapport à l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104). La vente de cosmétiques en dehors des pharmacies est vue comme à

l'origine d'un « *référencement limité* » en officine et rejoint le manque d'intérêt de l'équipe officinale face à cette perte du marché. En effet, contrairement aux médicaments, les pharmaciens n'ont pas le monopole sur les cosmétiques. Le prix est également cité comme un frein présent à deux niveaux : le prix élevé lors de l'achat par les utilisateurs/utilisatrices et la meilleure marge financière recherchée par le pharmacien lors du conseil officinal. Lors de cette étude, le prix n'est pas revenu de manière majoritaire lors des différents critères étudiés, mais il a été mentionné ponctuellement. En effet, la vente reste un élément important du métier de pharmacien ; cet aspect commercial avait également été retrouvé lors de l'étude PERICOS-PHARMA-QUALI (104).

6. Conclusion

L'étude PERICOS-PHARMA-QUANTI a permis d'évaluer la perception des risques liés aux cosmétiques par les pharmaciens d'officine, élément actuellement peu étudié dans le domaine scientifique. Pourtant, les pharmaciens d'officine sont au cœur de cette problématique du fait de leur rôle en matière de santé publique et également de leur implication dans la vente des cosmétiques en officine. Lors de cette étude, le manque de connaissance des pharmaciens répondants sur les cosmétiques et sur les risques associés aux substances chimiques potentiellement présentes ont été mis en évidence. Les pharmaciens répondants montrent un désir de formation afin de pallier ce manque et d'être de meilleurs éducateurs en matière de santé et acteurs de prévention.

CONCLUSION GENERALE

Les cosmétiques sont des produits omniprésents dans notre quotidien. Pourtant, leur surveillance et leur connaissance font défaut, tant auprès des professionnels de santé que des autorités sanitaires. Pourtant, les risques liés aux substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques font partie des préoccupations actuelles en santé environnementale. En effet, les effets réels de ces substances chimiques chez l'Homme sont encore mal connus. La majorité des études ciblant ces substances a été effectuée sur le modèle animal et non chez l'Homme, dans un souci de considération éthique. Des études complémentaires et/ou des recensements exhaustifs des effets indésirables sont nécessaires. Elles devraient permettre de statuer plus facilement sur certains effets et certaines substances chimiques controversés. En attendant, le principe de précaution doit être privilégié.

L'étude PERICOS-PHARMA-QUANTI a permis de révéler les différents points de vue des pharmaciens d'officine sur les cosmétiques et les substances chimiques potentiellement présentes, sujet peu étudié dans la littérature scientifique. Pourtant l'implication de ces professionnels de santé dans la dispensation et la distribution des cosmétiques est quotidienne. Les risques liés aux substances chimiques potentiellement présents dans les cosmétiques sont perçus par une majorité de pharmaciens, mais les substances en elles-mêmes sont encore mal connues. Des lacunes ont été observées en matière de connaissances sur les cosmétiques et les substances chimiques potentiellement présentes. Cependant, les pharmaciens d'officine se sont révélés désireux d'informations supplémentaires sur le sujet afin de répondre au mieux aux attentes de leurs patients et d'être plus apte à les accompagner.

Les éléments de l'étude PERICOS-PHARMA-QUANTI pourront servir d'appuis à l'élaboration d'un projet de formation à l'intention des pharmaciens d'officine ou d'autres professionnels de santé. Cette formation devrait émaner d'autorités sanitaires ou d'organismes indépendants, afin de ne pas créer de conflit d'intérêts. Elle pourrait ainsi rentrer pleinement dans l'un des objectifs du PNSE 4, à savoir l'information et la formation des professionnels de santé en matière de santé environnementale.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,
Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Déclaration sur l'action pour l'environnement et la santé en Europe [Internet]. 1994 [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/113326/Helsinki-Declaration-Action-Environment-Health-in-Europe-fr.pdf?ua=1
2. Ministère des solidarités et de la santé. Plan national Santé Environnement 4 (PNSE 4) [Internet]. solidarites-sante.gouv.fr. 2019 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sante-environnement-4-pnse-4-mon-environnement-ma-sante-2020-2024>
3. Roudot A-C, Ficheux A-S. Données d'exposition aux cosmétiques dans la population française. In: Progrès en dermato-allergologie. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2019. p. 1-18.
4. Sauce A. Les nouvelles missions de la loi HPST pour le pharmacien d'officine: une exigence accrue en matière de communication avec le patient [Internet] [Thèse d'exercice : Pharmacie]. [Nancy]: Université de Nancy 1; 2012 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732000>
5. Kouamé N'guessan Akuelou L. Perception des risques liés aux cosmétiques par les professionnels de santé de périnatalité et par les femmes enceintes [Mémoire : Master 2 Science du risque en santé environnementale et santé au travail]. [Clermont Ferrand]: Université Clermont Auvergne; 2018.
6. Université Clermont Auvergne (UCA). Contrôles des connaissances des études pharmaceutiques [Internet]. scola.pharmacie@uca.fr. 2020 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://pharmacie.uca.fr/formation/contrôles-des-connaissances-29737.kjsp?RH=4052797229326625>
7. Article L5131-1. Code de la santé publique 2014.
8. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. p. 151.
9. Laboratoire Pierre Fabre. Notre histoire : l'invention de la dermo-cosmétique [Internet]. pierre-fabre.com. 2020 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.pierre-fabre.com/fr/notre-groupe/notre-histoire>
10. Hallée M-M. Qu'est-ce que la dermocosmétique? [Internet]. Brunet. 2020 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.brunet.ca/beaute/conseils-beaute/quest-ce-que-la-dermocosmetique/>
11. Ledreney Grosjean L. Le conseil dermocosmétique à l'officine. Puteaux : Le Moniteur des pharmacies; 2018. 280 p. (Pro-officina).
12. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les autorités en charge des produits cosmétiques [Internet]. ansm.sante.fr. 2017 [cité 1 avr

- 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Les-autorites-en-charge-des-produits-cosmetiques/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Les-autorites-en-charge-des-produits-cosmetiques/(offset)/4)
13. Loi n°2014-201 du 24 février 2014 portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union européenne dans le domaine de la santé. JORF no 0047 2014.
 14. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Notice explicative relative à la déclaration des établissements de fabrication ou de conditionnement de produits cosmétiques [Internet]. ansm.sante.fr. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0815d7bc33fbc243dd121e9af83886a9.pdf
 15. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Déclaration de ventes annuelles [Internet]. ansm.sante.fr. 2017 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Services/Declaration-de-ventes-annuelles>
 16. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Recommandations relatives aux caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans [Internet]. ansm.sante.fr. 2010 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evaluation-de-la-securite-des-produits-cosmetiques-destines-aux-enfants-de-moins-de-trois-ans-Point-d-information/>
 17. International organization of standardization (ISO). ISO 22716 : Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication des cosmétiques [Internet]. iso.org. 2007 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:22716:ed-1:v1:fr>
 18. Règlement (UE) no 655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées. JO L 190/31 p. 4.
 19. Commission européenne. Communication concernant l'interdiction de l'expérimentation animale et l'interdiction de mise sur le marché dans le secteur des cosmétiques et faisant le point sur les méthodes de substitution à l'expérimentation animale [Internet]. 2013 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A52013DC0135>
 20. Commission européenne. L'interdiction totale de l'expérimentation animale pour les cosmétiques commercialisés dans l'Union entre en vigueur [Internet]. ec.europa.eu. 2013 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_13_210
 21. Parlement Européen. Interdiction totale de l'expérimentation animale pour les cosmétiques [Internet]. europarl.europa.eu. 2017 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2018-0202_FR.html
 22. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Bilan du comité de coordination des vigilances des produits de santé : Principaux faits marquants [Internet]. ansm.sante.fr. 2003 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur:

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/46a1184b841304a818e00499ae6be74d.pdf

23. Conseil de l'Europe. Résolution relative à un système de veille concernant les effets indésirables des produits cosmétiques en Europe destiné à protéger la santé publique [Internet]. coe.int. 2006 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=09000016805d6f32
24. Thanacody B. Cosmétovigilance : réglementation, analyse rétrospective clinique de 30 dossiers reçus par l'antenne de cosmétovigilance du centre hospitalier universitaire de Besançon en 2010, comparaison avec les dossiers déclarés à l'Afssaps la même année [Internet] [Thèse d'exercice : Pharmacie]. [Besançon]: Université de Besançon; 2012. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01366777>
25. Article L5131-9. Code de la santé publique (2014).
26. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. JORF n°185 (2004).
27. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Cosmétovigilance [Internet]. ansm.sante.fr. 2017 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0)
28. Inspection générale des affaires sociales (IGAS), Aballea DP, Noury D, Lanouziere H. Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) [Internet]. igas.gouv.fr. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article713>
29. Beaubrun-Giry K. Elements constitutifs d'un cosmétique [Enseignement DFASP2 de dermatologie et dermocosmétologie]. [Limoges]: UFR Pharmacie; 2018.
30. Observatoire des cosmétiques. Butylphenyl methylpropional [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/butylphenyl-methylpropional-591>
31. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on the safety of butylphenyl methylpropional in cosmetic products [Internet]. ec.europa.eu. 2019 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_213.pdf
32. European Chemicals Agency (ECHA). Comprendre le CLP [Internet]. echa.europa.eu. 2018 [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/understanding-clp>
33. European Chemicals Agency (ECHA). Classification et étiquetage harmonisés (CLH) [Internet]. echa.europa.eu. 2020 [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/harmonised-classification-and-labelling>

34. European Chemicals Agency (ECHA). Comprendre REACH [Internet]. echa.europa.eu. 2020 [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>
35. Cosmetic Ingredient Review (CIR). Annual review of Cosmetic Ingredient safety assessments - 2002/2003. Int J Toxicol [Internet]. 2005 [cité 2 avr 2020];24(Suppl. 1):1-102. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1080/10915810590918625>
36. Liebert MA. Final Report on the Safety Assessment of Sodium Lauryl Sulfate and Ammonium Lauryl Sulfate. J Am Coll Toxicol [Internet]. 1983 [cité 11 mars 2020];2(7):127-81. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3109/10915818309142005>
37. Bondi CAM, Marks JL, Wroblewski LB, Raatikainen HS, Lenox SR, Gebhardt KE. Human and Environmental Toxicity of Sodium Lauryl Sulfate (SLS): Evidence for Safe Use in Household Cleaning Products. Environ Health Insights [Internet]. 2015 [cité 11 mars 2020];9:27-32. Disponible sur: <https://doi.org/10.4137/EHI.S31765>
38. Observatoire des cosmétiques. Laurylsulfate d'ammonium [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/ammonium-lauryl-sulfate-19>
39. Observatoire des cosmétiques. Laurylsulfate de sodium [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/sodium-lauryl-sulfate-373>
40. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Avis relatif à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques [Internet]. ansm.sante.fr. 2011 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-de-la-benzophenone-3-dans-les-produits-cosmetiques-Avis-de-l-Afssaps-Point-d-information>
41. Liebert MA. Final report on the safety assessment of benzophenones-1, -3, -4, -5, -9 and -11. J Am Coll Toxicol [Internet]. 1983 [cité 2 avr 2020];2(5):1-43. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.3109/10915818309140714>
42. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products (SCCP). Opinion on benzophenone-3 [Internet]. ec.europa.eu. 2006 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_159.pdf
43. European Chemicals Agency (ECHA). 2,4-dihydroxybenzophenone [Internet]. echa.europa.eu. 2020 [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.004.574>
44. European Chemicals Agency (ECHA). Oxybenzophenone [Internet]. echa.europa.eu. 2020 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.004.575>
45. Observatoire des cosmétiques. 2,4-Dihydroxybenzophénone [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/benzophenone-1-1304>

46. Observatoire des cosmétiques. Oxybenzone [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/benzophenone-3-1305>
47. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'octyl methoxycinnamate dans les produits cosmétiques [Internet]. 2009 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/35a1721e1f93ff65d925822a9582a3d2.pdf
48. Observatoire des cosmétiques. Octinoxate [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/ethylhexyl-methoxycinnamate-888>
49. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Les nanomatériaux manufacturés à l'horizon 2030 [Internet]. inrs.fr. 2014 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=VEP%202>
50. Observatoire des cosmétiques. Dioxyde de titane [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/titanium-dioxide-106>
51. Observatoire des cosmétiques. Nano-dioxyde de titane [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/titanium-dioxide-nano-2024>
52. Observatoire des cosmétiques. Nano-oxyde de zinc [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/zinc-oxide-nano-2023>
53. Observatoire des cosmétiques. Oxyde de zinc [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/zinc-oxide-385>
54. European Food Safety Authority (EFSA), Rychen G, Aquilina G, Azimonti G, Bampidis V, Bastos M de L, et al. Safety and efficacy of butylated hydroxyanisole (BHA) as a feed additive for all animal species. *EFSA J* [Internet]. 2018 [cité 11 mars 2020];16(3):1-18. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2018.5215>
55. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxyanisole - BHA (E 320) as a food additive. *EFSA J* [Internet]. 2011 [cité 11 mars 2020];9(10):1-49. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2011.2392>
56. Liebert MA. Final Report on the Safety Assessment of Butylated Hydroxyanisole. *J Am Coll Toxicol* [Internet]. 1984 [cité 11 mars 2020];3(5):83-146. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3109/10915818409021273>
57. Observatoire des cosmétiques. Butyl hydroxyanisole [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/bha-1289>
58. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES). Avis relatif à l'évaluation des substances inscrites au programme de travail 2015 de l'Agence dans le cadre de SNPE [Internet]. anses.fr. 2016 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2016RE0001.pdf>

59. Observatoire des cosmétiques. Butyl hydroxytoluène [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/bht-364>
60. Cosmetic Ingredient Review (CIR). Final report on the safety assessment of BHT. *Int J Toxicol* [Internet]. 2002 [cité 2 avr 2020];21(suppl. 2):19-94. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1080/10915810290096513>
61. Cosmetic Ingredient Review (CIR). Safety assessment of BHT as used in cosmetics [Internet]. 2019 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/BHT.pdf>
62. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Evaluation du risque lie a l'utilisation du phenoxyethanol dans les produits cosmetiques [Internet]. ansm.sante.fr. 2012 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8b8904ecdf3e9e56d9ca986a682bbca0.pdf
63. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on phenoxyethanol [Internet]. ec.europa.eu. 2016 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_195.pdf
64. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). 2-Phénoxyéthanol [Internet]. [inrs.fr](http://www.inrs.fr). 2008 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_269
65. Observatoire des cosmétiques. Phénoxyéthanol [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/phenoxyethanol-270>
66. Cosmetic Ingredient Review (CIR). Final report : Triclosan [Internet]. 2010 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.cir-safety.org/sites/default/files/FR569.pdf>
67. Observatoire des cosmétiques. Triclosan [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/triclosan-1155>
68. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). CMIT / MIT [Internet]. [inrs.fr](http://www.inrs.fr). 2013 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_290
69. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on Methylisothiazolinone [Internet]. ec.europa.eu. 2014 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_145.pdf
70. Liebert MA. Final Report on the Safety Assessment of Methylisothiazolinone and Methylchlorisothiazolinone. *J Am Coll Toxicol* [Internet]. 1992 [cité 11 mars 2020];11(1):75-128. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3109/10915819209141993>
71. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on Methylisothiazolinone [Internet]. ec.europa.eu. 2015 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_145.pdf

72. Observatoire des cosmétiques. Méthylchloroisothiazolinone [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/methylchloroisothiazolinone-978>
73. Observatoire des cosmétiques. Méthylisothiazolinone [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/methylisothiazolinone-641>
74. Cosmetic Ingredient Review (CIR). Amended safety assessment of Parabens as used in cosmetics [Internet]. cir-safety.org. 2019 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://www.cir-safety.org/sites/default/files/Parabens_0.pdf
75. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Butylparabène [Internet]. inrs.fr. 2012 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/dms/inrs/PDF/bdd-demeter/DEM-128/DEM%20128.pdf>
76. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Ethylparabène [Internet]. inrs.fr. 2013 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/dms/inrs/PDF/bdd-demeter/DEM-130/DEM%20130.pdf>
77. American college of toxicology. Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben and benzylparaben as used in cosmetic products. Int J Toxicol [Internet]. 2008 [cité 2 avr 2020];27:1-82. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1080/10915810802548359>
78. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Méthylparabène [Internet]. inrs.fr. 2013 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/dms/inrs/PDF/bdd-demeter/DEM-131/DEM%20131.pdf>
79. Bailly M. Parabènes et risque de cancer [Internet]. cancer-environnement.fr. 2018 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/420-Parabenes.ce.aspx>
80. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Propylparabène [Internet]. inrs.fr. 2013 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/dms/inrs/PDF/bdd-demeter/DEM-129/DEM%20129.pdf>
81. Observatoire des cosmétiques. Butylparabène [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/butylparaben-430>
82. Observatoire des cosmétiques. Éthylparabène [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/ethylparaben-382>
83. Observatoire des cosmétiques. Méthylparabène [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/methylparaben-180>
84. Observatoire des cosmétiques. Propylparabène [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/propylparaben-211>
85. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on decamethylcyclopentasiloxane in cosmetic products [Internet]. ec.europa.eu. 2016 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur:

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_174.pdf

86. Jonhson W, Bergfeld W, Belsito D, Hill R, Klaassen C, Liebler D. Safety assessment of cyclomethicone, cyclotetrasiloxane, cyclopentasiloxane, cyclohexasiloxane and cycloheptasiloxane. *Int J Toxicol* [Internet]. 2011 [cité 2 avr 2020];30:1495-2275. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1177/1091581811428184>
87. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Silicones [Internet]. inrs.fr. 2008 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_271
88. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on Cyclomethicone: Octamethylcyclotetrasiloxane (Cyclotetrasiloxane, D4) and Decamethylcyclopentasiloxane (Cyclopentasiloxane, D5) [Internet]. echa.europa.eu. 2010 [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_078.pdf
89. Observatoire des cosmétiques. Cycloheptasiloxane [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/cycloheptasiloxane-1400>
90. Observatoire des cosmétiques. Cyclohexasiloxane [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/cyclohexasiloxane-617>
91. Observatoire des cosmétiques. Cyclopentasiloxane [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/cyclopentasiloxane-383>
92. Observatoire des cosmétiques. Cyclométhicone [Internet]. cosmeticobs.com. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/ingredients/cyclomethicone-97>
93. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES). Effets sanitaires du Bisphénol A [Internet]. anses.fr. 2011 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM-Ra-BisphenolA.pdf>
94. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES). Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens : composés de la famille des bisphénols [Internet]. anses.fr. 2013 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-1.pdf>
95. Observatoire des cosmétiques. Bisphénol A : un risque alimentaire... mais pas cosmétique [Internet]. cosmeticobs.com. 2010 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/lactualite-des-cosmetiques-7/bisphenol-a-un-risque-alimentaire-mais-pas-cosmetique-579>
96. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Bisphénol A [Internet]. inrs.fr. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_279

97. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Bisphénol S [Internet]. inrs.fr. 2013 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_297
98. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES). Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des phtalates [Internet]. 2016 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>
99. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products (SCCP). Opinion on phtalates in cosmetic products [Internet]. ec.europa.eu. 2007 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_106.pdf
100. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Phtalate de diéthyle [Internet]. inrs.fr. 2012 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/dms/inrs/PDF/bdd-demeter/DEM-114/DEM%20114.pdf>
101. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products (SCCP). Opinion concerning diethyl phthalate [Internet]. ec.europa.eu. 2002 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sccp/documents/out168_en.pdf
102. Cosmetics Info. Diethyl Phthalate [Internet]. cosmeticsinfo.org. 2016 [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://cosmeticsinfo.org/ingredient/diethyl-phthalate>
103. Liebert MA. Final Report on the Safety Assessment of Dibutyl Phthalate, Dimethyl Phthalate, and Diethyl Phthalate. *J Am Coll Toxicol* [Internet]. 1985 [cité 3 mai 2020];4(3):267-303. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3109/10915818509078674>
104. Delbruel N. Perception des risques liés aux cosmétiques par les pharmaciens d'officine [Rapport de stage de Master 1 en Santé Publique]. [Clermont Ferrand]: UFR Pharmacie; 2018.
105. Butori R, Parguel B. Les biais de réponse - Impact du mode de collecte des données et de l'attractivité de l'enquêteur. 2010 [cité 8 mai 2020];20. Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00636228>
106. Rouillon S, Deshayes-Morgand C, Enjalbert L, Rabouan S, Hardouin J-B, Group DisProSE, et al. Endocrine Disruptors and Pregnancy: Knowledge, Attitudes and Prevention Behaviors of French Women. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2017 [cité 29 août 2018];14(9):1021. Disponible sur: <https://doi.org/10.3390/ijerph14091021>
107. Di Giovanni C, Arcoraci V, Gambardella L, Sautebin L. Cosmetovigilance survey: are cosmetics considered safe by consumers? *Pharmacol Res* [Internet]. 2006 [cité 8 mai 2020];53(1):16-21. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2005.08.003>
108. Women Engage for a Common Future (WECF). Protéger les femmes enceintes en évitant les substances toxiques [Internet]. 2017 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2019/01/guidefemmeenceinte-web-12-2016.pdf>

109. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Cosmétovigilance : bilan des effets indésirables déclarés en 2010 [Internet]. 2010 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0)
110. Kwa M, Welty LJ, Xu S. Adverse events reported to the US Food and Drug Administration for cosmetics and personal care products. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2017 [cité 1 juin 2020];177(8):1202-4. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2762>
111. Haroche A. Traces de substances chimiques dans les produits du quotidien : une inquiétude marquée chez les professionnels de santé [Internet]. *Journal international de médecine*. 2018 [cité 1 juin 2018]. Disponible sur: https://www.jim.fr/pharmacien/actualites/pro_societe/91_pharma/e-docs/substances_preoccupantes_dans_les_produits_du_quotidien_une_inquietude_generalisée_169834/document_actu_pro.phtml?reagir=1
112. Rogiers V, Benfenati E, Bernauer U, Bodin L, Carmicheal P, Chaudhry Q, et al. The way forward for assessing the human health safety of cosmetics in the EU. *reader.elsevier.com* [Internet]. 2020 [cité 1 juin 2020];436(152421). Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152421>
113. Ménard C, Léon C, Benmarhnia T. Médecins généralistes et santé environnement [Internet]. *auvergne.paps.sante.fr*. 2012 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: http://www.auvergne.paps.sante.fr/fileadmin/AUVERGNE/PAPS_AUVERGNE/Vie_professionnelle/INPES_MG_sante_environnement.pdf
114. Arrêté du 8 avril 2013 relatif au régime des études en vue du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie. *JORF n°0098 (2013)*.
115. Teysseire R, Lecourt M, Canet J, Manangama G, Sentilhes L, Delva F. Perception of Environmental Risks and Behavioral Changes during Pregnancy: A Cross-Sectional Study of French Postpartum Women. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019 [cité 1 juin 2020];16(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16040565>
116. Ashley JM, Hodgson A, Sharma S, Nisker J. Pregnant women's navigation of information on everyday household chemicals: phthalates as a case study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2015 [cité 1 juin 2020];15:1-11. Disponible sur: <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-015-0748-0>
117. Marie C, Lémery D, Vendittelli F, Sauvart-Rochat M-P. Phthalate Exposure in Pregnant Women: Risk Perception and Preventive Advice of Perinatal Health Professionals. *Matern Child Health J* [Internet]. 2019;23(3):335-45. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2668-x>
118. Marie C, Cabut S, Vendittelli F, Sauvart-Rochat M-P. Changes in Cosmetics Use during Pregnancy and Risk Perception by Women. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 [cité 29 août 2018];13(4):1-16. Disponible sur: <https://doi.org/10.3390/ijerph13040383>

119. Service national d'assistance réglementaire CLP. Classification et étiquetage selon le règlement CLP [Internet]. clp-info.ineris.fr. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: https://clp-info.ineris.fr/sites/clp-info.gesreg.fr/files/documents/tableau_cl_fr.pdf

ANNEXE I – Règlement CE n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges de substances (119)

CLASSIFICATION			ÉTIQUETAGE			
Danger	Abréviation (sans mention H)	Pictogramme + code*	Mention d'avertissement	Mention de danger		
Catégorie				Code*	Texte	
Toxicité aiguë	Catégorie 1	Acute Tox. 1	 GHS 06	Danger	H300	Mortel en cas d'ingestion
	Catégorie 2	Acute Tox. 2			H310	Mortel par contact cutané
	Catégorie 3	Acute Tox. 3			H330	Mortel par inhalation
	Catégorie 4	Acute Tox. 4	 GHS 07	Attention	H301	Toxique en cas d'ingestion
					H311	Toxique par contact cutané
					H331	Toxique par inhalation
Corrosion / Irritation cutanée	Catégorie 1A	Skin Corr. 1A	 GHS 05	Danger	H314	Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves
	Catégorie 1B	Skin Corr. 1B				
	Catégorie 1C	Skin Corr. 1C				
	Catégorie 2	Skin Corr. 2	 GHS 07	Attention	H315	Provoque une irritation cutanée
Lésions oculaires graves/ irritation oculaire	Catégorie 1	Eye Dam. 1	 GHS 05	Danger	H318	Provoque des lésions oculaires graves
	Catégorie 2	Eye Dam. 2	 GHS 07	Attention	H319	Provoque une sévère irritation des yeux
Sensibilisation respiratoire/ cutanée	Sensibilisants respiratoires Catégorie 1 et sous- catégories 1A et 1B	Resp. Sens. 1 1A ou 1B	 GHS 08	Danger	H334	Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation
	Sensibilisants cutanés Catégorie 1 et sous- catégories 1A et 1B	Skin. Sens. 1 1A ou 1B	 GHS 07	Attention	H317	Peut provoquer une allergie cutanée
Mutagénicité sur les cellules germinales	Catégorie 1 et sous- catégories 1A et 1B	Muta. 1, 1A ou 1B	 GHS 08	Danger	H340	Peut induire des anomalies génétiques ⁽¹⁾
	Catégorie 2	Muta. 2		Attention	H341	Susceptible d'induire des anomalies génétiques ⁽¹⁾
Cancérogénicité	Catégorie 1 et sous- catégories 1A et 1B	Carc. 1, 1A ou 1B	 GHS 08	Danger	H350 H350i	Peut provoquer le cancer ⁽¹⁾ Peut provoquer le cancer en cas d'inhalation
	Catégorie 2	Carc. 2		Attention	H351	Susceptible de provoquer le cancer ⁽¹⁾

⁽¹⁾ = (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conclut au même danger)

CLASSIFICATION			ÉTIQUETAGE			
Danger		Abréviation (sans mention H)	Pictogramme + code*	Mention d'avertissement	Mention de danger	
Catégorie					Code*	Texte
Toxicité pour la reproduction	Catégorie 1 et sous-catégories 1A et 1B	Repr. 1, 1A ou 1B	 GHS 08	Danger	H360 ⁽¹⁾ H360F ⁽¹⁾ H360D ⁽¹⁾ H360FD ⁽¹⁾ H360Fd ⁽¹⁾ H360Or ⁽¹⁾	Peut nuire à la fertilité ou au fœtus Peut nuire à la fertilité Peut nuire au fœtus Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus. Peut nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus. Peut nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité.
	Catégorie 2	Repr. 2			Attention	H361 ⁽¹⁾ H361F ⁽¹⁾ H361d ⁽¹⁾ H361fd ⁽¹⁾
	Catégorie suppl. de danger pour les effets sur ou via l'allaitement	Lact.	Pas de pictogramme	-	H362	Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel
⁽¹⁾ = (indiquer l'effet s'il est connu)/(indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger) ⁽¹⁾ F = Fertilité, D = Développement (lettre minuscule f, d = effet suspecté)						
Toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition unique)	Catégorie 1	STOT SE 1	 GHS 08	Danger	H370	Risque avéré d'effets graves pour les organes ^{(1), (2)}
	Catégorie 2	STOT SE 2		Attention	H371	Risque présumé d'effets graves pour les organes ^{(1), (2)}
	Catégorie 3	STOT SE 3	 GHS 07	Attention	H335 H336	Peut irriter les voies respiratoires Peut provoquer somnolence ou vertiges
Toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition répétée)	Catégorie 1	STOT RE 1	 GHS 08	Danger	H372	Risque avéré d'effets graves pour les organes ⁽¹⁾ à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée ⁽²⁾
	Catégorie 2	STOT RE 2		Attention	H373	Risque présumé d'effets graves pour les organes ⁽¹⁾ à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée ⁽²⁾
⁽¹⁾ = (indiquer les organes affectés, s'ils sont connus) ⁽²⁾ = (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)						
Danger par aspiration	Catégorie 1	Asp. Tox. 1	 GHS 08	Danger	H304	Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires

CLASSIFICATION			ÉTIQUETAGE			
Danger	Abréviation (sans mention H)	Pictogramme + code*	Mention d'avertissement	Mention de danger		
Catégorie				Code*	Texte	
Danger pour le milieu aquatique	Toxicité aiguë Catégorie 1	Aquatic Acute 1	 GHS 09	Attention	H400	Très toxique pour les organismes aquatiques
	Toxicité chronique Catégorie 1	Aquatic Chronic 1			H410	Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
	Toxicité chronique Catégorie 2	Aquatic Chronic 2			H411	Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
	Toxicité chronique Catégorie 3	Aquatic Chronic 3	Pas de pictogramme	-	H412	Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
	Toxicité chronique Catégorie 4	Aquatic Chronic 4			H413	Peut être nocif à long terme pour les organismes aquatiques
Danger pour la couche d'ozone	Catégorie 1	Ozone 1	 GHS 07	Attention	H420	Nuit à la santé publique et à l'environnement en détruisant l'ozone dans la haute atmosphère

* = Le code rattaché au pictogramme et à la mention H n'a pas besoin d'être indiqué sur l'étiquette.

Légende :

- Acute tox = acute toxicity = toxicité aiguë
- Aquatic acute = toxicité aiguë pour le milieu aquatique
- Aquatic chronic = toxicité chronique pour le milieu aquatique
- Asp tox = aspiration toxicity = danger par aspiration
- Carc = carcinogenicity = carcinogénicité
- Eye dam = eyes damages = lésions oculaires graves
- Lact = lactation = danger pour l'allaitement
- Muta = mutagenicity = mutagénicité sur les cellules germinales
- Repr = reprotoxicity = toxicité pour la reproduction
- Resp sens = respiratory sensitization = sensibilisation respiratoire
- Skin corr = skin corrosion = corrosion / irritation cutanée
- Skin sens = skin sensitization = sensibilisation cutanée
- STOT RE = specific target organ toxicity – repeated exposure = toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition répétée)
- STOT SE = specific target organ toxicity – single exposure = toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition unique)

ANNEXE II - Auto-questionnaire de l'étude PERICOS-PHARMA-QUANTI



Enquête sur la PERCEPTION DES RISQUES LIÉS AUX COSMÉTIQUES PAR LES PHARMACIENS D'OFFICINE



Madame, Monsieur,

En répondant à ce questionnaire, vous nous aiderez à comprendre la vision et le positionnement des pharmaciens d'officine vis-à-vis des cosmétiques et de leurs constituants.

Les données recueillies seront analysées de manière anonyme au sein de l'Equipe de Recherche Axe TGI-PEPRADE de l'UMR 6602 (UCA) et elles serviront de support à la thèse d'exercice en pharmacie de Natacha Delbruel.

Si vous souhaitez des informations complémentaires, vous pouvez contacter Natacha DELBRUEL (étudiante en pharmacie) par mail (natacha.delbruel@etu.uca.fr).

Par avance, nous vous adressons nos sincères remerciements pour votre collaboration.

POUR VOUS, LES COSMÉTIQUES C'EST QUOI ?

1. Les cosmétiques peuvent être utilisés dans le but de ... (plusieurs réponses possibles)

- Nettoyer tout ou partie du corps Modifier un aspect corporel Parfumer tout ou partie du corps
 Protéger tout ou partie du corps Maquiller tout ou partie du corps Autres Préciser : ...

2. Les cosmétiques sont synonymes de ... (plusieurs réponses possibles)

- Beauté Confort Superficialité
 Plaisir Féminité Autres Préciser : ...
 Bien-être Universalité

3. Les cosmétiques peuvent être utilisés sur ... (plusieurs réponses possibles)

- Cheveux Lèvres Epiderme
 Ongles Dents Organes génitaux externes
 Systèmes pileux Muqueuses buccales Autres Préciser : ...

4. Les cosmétiques sont destinés aux ...

- Tous les individus Certaines catégories d'individus (à préciser)

5. Faites-vous une différence entre les « cosmétiques » et les « dermo-cosmétiques » ?

- Oui Non Ne se prononce pas

5a Si oui, quel(s) élément(s) caractérise(nt) les « dermo-cosmétiques » ? (Plusieurs réponses possibles)

- Présence de substance(s) chimique(s) bénéfique(s) pour la santé Caractéristiques organoleptiques
 Absence de substance(s) chimique(s) à risque pour la santé Laboratoire fabricant du produit
 Topiques accompagnant un traitement dermatologique Prix du produit
 Prescription de ces produits par des professionnels de santé Autres Préciser : ...
 Etudes faites avant leurs commercialisations

6. Quel qualificatif donnez-vous aux produits suivants ?

	<i>Cosmétique</i>		<i>Dermo-cosmétique</i>		<i>Ne sait pas</i>
<i>Savons</i>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/>
<i>Soins du visage (anti-rougeur, anti-âge, ...)</i>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/>
<i>Pains dermatologiques</i>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/>
<i>Produits solaires</i>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/>
<i>Déodorants</i>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/>
<i>Topiques accompagnant un traitement dermatologique</i>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/>
<i>Parfums</i>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/>

<i>Dentifrices</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Topiques hydratants</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Gommages / Masques</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Maquillage</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Topiques anti-vergetures</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Vernis</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Shampooings</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Colorations pour cheveux</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Topiques pour l'allaitement</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>	<input type="checkbox"/>

7. Sur une échelle de 0 à 10, comment évaluez-vous globalement vos connaissances sur les substances chimiques présentes dans les cosmétiques ? ...

Aucune connaissance 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Bonne connaissance

8. Les substances chimiques présentes dans les cosmétiques passent-elles dans la circulation sanguine ?

Oui *Non* *Ne sait pas*

9. Selon vous, les substances mentionnées ci-après peuvent-elles avoir un impact sur la santé humaine ?

<i>Substances chimiques</i>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Ne sait pas</i>
<i>BHA, BHT</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Parabènes</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Ethylhexyl methoxycinnamate</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Triclosan</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Nanoparticules</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Benzophenone-1, Benzophenone-3</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Silicones / Siloxanes</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Butylphenyl methylpropional</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Autres *Préciser : ...*

13. Les impacts sur la santé sont-ils plus marqués avec certaines catégories de cosmétiques ?

Oui *Non* *Ne sait pas*

13a Si oui, avec quelles catégories de cosmétique ? ...

14. Les impacts sur la santé sont-ils plus marqués chez certaines catégories de patient ?

Oui *Non* *Ne sait pas*

14a Si oui, chez quelles catégories de patient ? ...

15. Avez-vous déjà observé un effet indésirable lié à un cosmétique ?

Oui *Non* *Ne se prononce pas*

15a Si oui, l'avez-vous signalé ?

Oui *Non* *Ne se prononce pas*

16.

En cas d'effets indésirables liés aux cosmétiques, auprès de qui faut-il faire une déclaration ? (Plusieurs réponses possibles)

Laboratoire fabricant *Pharmacovigilance* *Autres* *Préciser : ...*
 Centre anti-poison *Cosmétovigilance*

VOS CONSEILS OFFICINAUX

19. Dans votre officine, apportez-vous un conseil associé lors de la vente de cosmétiques ?

A chaque fois *Occasionnellement* *Jamais*
 Souvent *Rarement*

19a Si oui, comment est amené ce conseil ?

- En réponse à une demande* *Avant toute demande* *Autres cas* *Préciser : ...*

19b Quel(s) thème(s) abordaient vous lors de ces conseils ? (Plusieurs réponses possibles)

- Constituants néfastes pour la santé* *Fréquence d'utilisation* *Population utilisatrice*
 Conditions de conservation *Efficacité* *Autres* *Préciser : ...*

20. Lors du conseil officinal, quel(s) critère(s) guide(nt) votre choix vers un cosmétique plutôt qu'un autre ? (Plusieurs réponses possibles)

- Efficacité* *Caractéristiques organoleptiques (texture, odeur, ...)*
 Forme galénique *Absence de substances chimiques néfastes pour la santé*
 Laboratoire fabricant *Connaissance personnelle du produit*
 Orientation biologique du produit *Autres* *Préciser : ...*

21 Sur une échelle de 0 à 10, comment évaluez-vous la place du pharmacien dans la prévention en lien avec les cosmétiques ? ...

Ce n'est pas une mission du pharmacien 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 C'est une mission importante du pharmacien

22. Selon vous, quel(s) est(sont) le(s) frein(s) à l'implication du pharmacien dans des actions de prévention en lien avec les cosmétiques ? (Plusieurs réponses possibles)

- Manque de temps* *Manque de connaissances*
 Manque d'intérêt des patients *Manque d'intérêt de l'équipe officinale / du pharmacien*
 Aucun frein *Autres* *Préciser : ...*

24. Selon vous, quel(s) professionnel(s) est(sont) le(s) plus compétent(s) pour parler de prévention en lien avec les cosmétiques ? (Plusieurs réponses possibles)

- Médecins généralistes* *Pharmaciens* *Infirmiers*

28a Si non, souhaiteriez-vous des formations spécifiques sur les cosmétiques ?

- Oui* *Non* *Ne se prononce pas*

28a.a Si oui, sous quelles formes aimeriez-vous recevoir ces informations et/ou formations ?

- Documents papiers* *Séances avec formateur*
 E-learning *Autres* *Préciser : ...*

POUR MIEUX VOUS CONNAÎTRE

29. Vous êtes ... *Un homme* *Une femme*

30. Quel est votre âge ? Ans

31. Depuis combien d'années exercez-vous en officine (que ce soit comme pharmacien adjoint ou titulaire) :

...

32. Actuellement, vous êtes ... *Pharmacien titulaire* *Pharmacien adjoint* *Autres* *Préciser : ...*

33. Vous exercez dans une commune située en ...

- Milieu urbain* (*> 10 000 habitants*) *Milieu péri-urbain* (*2 à 10 000 habitants*) *Milieu rural* (*< 2 000 habitants*)

34. Votre pharmacie a-t-elle une activité particulièrement développée ? (Une seule réponse possible) :

- Aucune* *Homéopathie* *Orthopédie, maintien à domicile*
 Aromathérapie, phytothérapie *Parapharmacie* *Autres* *Préciser : ...*
 Education thérapeutique du patient *Nutrition*

35. Avez-vous des diplômes complémentaires (DU, ...) ?

- Oui* *Préciser : ...* *Non*

36. Votre patientèle est principalement ...

Régulière

De passage

Les deux

37. Combien de patient recevez-vous par

jour à l'officine (en moyenne) ? *Patients/jours*

Commentaires / observations :

MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION

RESUME

Le pharmacien est un acteur-clé dans le système de soins français, de par son accessibilité et son rôle en éducation pour la santé dans de nombreux domaines du quotidien. Actuellement, le Plan National Santé Environnement 4 prévoit d'impliquer tous les professionnels de santé (dont les pharmaciens) en santé environnementale, en particulier pour limiter l'exposition des individus aux substances chimiques, présentes dans de nombreux produits (dont les cosmétiques). A ce jour, les effets des substances chimiques sont sujets à controverse, du fait d'un manque de données chez l'Homme ou d'éléments contradictoires. Après un état des connaissances sur les cosmétiques et les substances chimiques potentiellement présentes, cette thèse présente l'étude PERICOS-PHARMA-QUANTI (QUANTitative PErception des RISques liés aux COSmétiques par les PHARMAciens). Cette enquête transversale vise à identifier la perception des risques liés aux cosmétiques par les pharmaciens d'officine et leur pratique en termes de conseils. Les 73 pharmaciens participants ont montré des difficultés à définir les cosmétiques et à identifier les substances chimiques qu'ils pouvaient contenir. Les pharmaciens percevaient un risque vis-à-vis des substances chimiques potentiellement présentes dans les cosmétiques, et plus particulièrement le risque allergique (100%). Les pharmaciens réalisaient majoritairement des conseils sur l'utilisation des cosmétiques (77%), la présence de substances chimiques n'était que peu abordée (15%). La majorité des pharmaciens s'estimait insuffisamment formés sur les cosmétiques (89%) et demandait des formations complémentaires afin d'améliorer leur conseil officinal.

Mots clés :

- Perception du risque
- Prévention
- Santé publique
- Pharmacien
- Cosmétique
- Substances chimiques