

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le mardi 21 février 2023 à POITIERS
par **Madame CLAVERIE Laurianne**

**Perturbateurs endocriniens à l'officine : étude de la
composition de certains produits cosmétiques à
application cutanée sans rinçage**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur DUPUIS Antoine, Docteur en Pharmacie,
Professeur en Pharmacie Clinique et Praticien Hospitalier

Membres : Madame HUSSAIN Didja, Maître de Conférences, Pharmacie galénique
(HDR)
Madame BAILLEUL Mélanie, Docteur en Pharmacie, Pharmacien
d'officine

Directeur de thèse : Madame RABOUAN Sylvie, Docteur en Pharmacie,
Professeur en Chimie-Physique et Chimie Analytique



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements

A Madame Rabouan Sylvie, docteur en pharmacie, professeur en chimie-physique et chimie analytique et directrice de ma thèse. Je vous remercie d'avoir cru en ce sujet de thèse, de votre aide, de votre investissement à mes côtés ainsi que de vos encouragements.

A Monsieur Dupuis Antoine, docteur en pharmacie, professeur en pharmacie clinique et praticien hospitalier. Je suis honorée que vous ayez accepté de présider ce jury et du temps que vous m'accordez.

A Madame Hussain, maître de conférences en pharmacie galénique (HDR). Je vous remercie pour vos cours qui m'ont confirmé mon attrait pour la cosmétologie et qui ont permis l'aboutissement de cette thèse. Je suis honorée que vous fassiez partie de ce jury.

A Mélanie, je te remercie pour ton amitié et ton soutien sans faille. Je suis particulièrement touchée que tu aies accepté de faire partie de ce jury, clôturant ainsi une page de notre histoire. J'ai hâte de vivre de nouvelles aventures avec toi.

A Madame Caron ainsi qu'à toute la société Iqvia qui a accepté de me fournir les données nécessaires à la réalisation de ce travail.

A mes parents, je vous remercie pour tout et particulièrement pour votre soutien et votre patience.

A mon frère, je te remercie pour ton aide. Sans toi, ce travail aurait été encore plus difficile.

A Victor, je te remercie pour ton soutien, ton amour et ta patience même pendant les moments difficiles.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Remerciements | 3 |
| Liste des abréviations | 6 |
| Liste des figures | 8 |
| Liste des tableaux | 8 |
| Introduction | 9 |
| I. Les produits cosmétiques | 10 |
| A. La définition des produits cosmétiques | 10 |
| B. L'anatomie et la physiologie de la peau | 11 |
| C. La pénétration cutanée | 13 |
| 1. Les facteurs modifiant l'absorption cutanée | 13 |
| 2. Les différents mécanismes de pénétration cutanée..... | 14 |
| a. Les voies de passage | 14 |
| b. La cinétique de la pénétration cutanée | 14 |
| 3. L'évaluation de la pénétration cutanée | 15 |
| D. La galénique des topiques cutanés..... | 16 |
| 1. Les formes galéniques | 16 |
| 2. Les ingrédients..... | 18 |
| E. La réglementation des produits cosmétiques..... | 18 |
| II. Les perturbateurs endocriniens..... | 25 |
| A. Définition des perturbateurs endocriniens | 25 |
| B. Le système endocrinien | 25 |
| C. Les actions des perturbateurs endocriniens | 27 |
| 1. Le mécanisme d'action | 27 |
| 2. La toxicologie des perturbateurs endocriniens | 27 |
| a. La relation dose réponse..... | 27 |
| b. L'effet cocktail | 28 |
| c. Les périodes d'exposition..... | 29 |
| d. Latence des effets | 30 |
| e. Effet transgénérationnel | 30 |
| f. Les effets observés | 31 |

| | | |
|------|---|----|
| 3. | L'identification d'un perturbateur endocrinien | 32 |
| D. | La réglementation des perturbateurs endocriniens | 33 |
| 1. | Le REACH | 34 |
| 2. | Règlement des Produits Biocides (BPR) et Règlement sur les Produits PhytoPharmaceutiques (PPPR) | 36 |
| 3. | Le règlement Classification, Labelling, Packaging (CLP) | 36 |
| 4. | La liste des perturbateurs endocriniens (<i>The Endocrine Disruptor list</i>) | 37 |
| III. | Etude de la composition de certains cosmétiques présents en officine | 39 |
| A. | Objectif | 39 |
| B. | Méthodologie..... | 39 |
| 1. | Sélection de l'échantillon | 39 |
| 2. | Tri des données obtenues..... | 40 |
| 3. | Identification de la composition de chacun des produits..... | 41 |
| 4. | Analyse de l'échantillon | 41 |
| C. | Résultats et analyse..... | 42 |
| 1. | Les différentes données chiffrées résultant de l'étude réalisée | 42 |
| 2. | Les ingrédients à propriétés perturbatrices endocriniennes potentielles | 44 |
| 3. | Descriptifs des perturbateurs endocriniens potentiels | 45 |
| a. | Acide Salicylique | 45 |
| b. | Salicylate de benzyle..... | 47 |
| c. | Salicylate d'octyle | 51 |
| d. | Hydroxytoluène butylé..... | 53 |
| e. | Méthoxycinnamate d'octyle..... | 56 |
| f. | Cyclométhicone | 63 |
| 4. | Discussion..... | 68 |
| | Conclusion..... | 71 |
| | Bibliographie..... | 73 |
| | Résumé | 84 |

Liste des abréviations

| | |
|-----------------|--|
| ADN | : Acide désoxyribonucléique |
| AFSSAPS | : Agence française de sécurité sanitaire 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 |
| ARN | : Acide ribonucléique |
| ARNm | : Acide ribonucléique messager |
| BPF | : Bonnes pratiques de fabrication |
| BPR | : Règlement des produits biocides |
| CAS | : <i>Chemical abstracts service</i> |
| CE | : Commission européenne |
| CLP | : Règlement classification, labelling, packaging |
| CMR | : Cancérigène, mutagène et toxique pour la reproduction |
| CoRAP | : Plan continu d'action communautaire |
| CSP | : Code de la santé publique |
| CSSC | : Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs |
| DDT | : Dichlorodiphényltrichloroéthane |
| DGCCRF | : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes |
| DHT | : 4,5-hydrotestosterone |
| DIP | : Dossier d'information sur le produit cosmétique |
| DOHaD | : Origines développementales de la santé et de la maladie = <i>Developmental origins of health and disease</i> |
| E2 | : Estradiol |
| EAN | : <i>European article numbering</i> |
| EC50 | : Concentration efficace médiane |
| ECHA | : Agence européenne des produits chimiques |
| ED50 | : Dose efficace médiane |
| EFSA | : Autorité européenne de la sécurité alimentaire |
| EEQ | : Concentration équivalente en estradiol |
| EEQ/kg/j | : Concentration équivalente en estradiol par kilogramme par jour |
| ELISA | : Technique d'immunoabsorption par enzyme liée = <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> |
| ER | : Récepteur aux œstrogènes |
| g | : Gramme |
| g.mol-1 | : Gramme par mole |

| | |
|-------------------|--|
| g/kg pc/j | : Gramme par kilogramme de poids corporel par jour |
| hAR | : Récepteur humain aux androgènes |
| hER | : Récepteur humain aux œstrogènes |
| IC50 | : Concentration inhibitrice médiane |
| INCI | : Nomenclature internationale des ingrédients cosmétiques = <i>International nomenclature of cosmetic ingredients</i> |
| INRS | : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles |
| M | : Concentration molaire en mole par litre |
| mg/kg pc/j | : Milligramme par kilogramme de poids corporel par jour |
| mg/kg/j | : Milligramme par kilogramme par jour |
| mm | : Millimètre |
| mM | : Concentration en millimole par litre |
| ng/ml | : Nanogramme par millilitre |
| NIS | : Symporteur d'iodure de sodium |
| NOAEL | : Dose sans effets indésirables observés = <i>No observed adverse effects level</i> |
| OCDE | : Organisation de coopération et de développement économique |
| OMS | : Organisation mondiale de la santé |
| PBT | : Substances persistantes, bioaccumulables et toxiques |
| pM | : Concentration molaire en picomole par litre |
| ppm | : Partie par million |
| PPPR | : Règlement sur les produits phytopharmaceutiques |
| REACH | : Règlement pour l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des produits chimiques |
| SNPE | : Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens |
| SVHC | : Substances extrêmement préoccupantes = <i>Substances of very high concern</i> |
| T3 | : Triiodothyronine |
| T4 | : Thyroxine |
| TPO | : Peroxydase thyroïdienne |
| TRH | : Hormone thyroïdienne |
| TSH | : Thyroïdostimuline |
| UE | : Union européenne |
| µg/l | : Microgramme par litre |
| µM | : Concentration molaire en micromole par litre |
| UV | : Ultra-violet |
| vPvB | : Substances très persistantes et très bioaccumulables = <i>very persistent and very bioaccumulative</i> |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: Coupe transversale de la peau (8)..... | 11 |
| Figure 2 : Les glandes endocriniennes et certaines de leurs hormones (29)..... | 26 |
| Figure 3 : Exemple de courbe dose - réponse non monotone | 28 |
| Figure 4 : Exemple de courbe dose - réponse monotone | 28 |
| Figure 5 : Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'homme (29)..... | 29 |
| Figure 6 : Nombre de cosmétiques en fonction du nombre d'ingrédients dans les formules .. | 43 |
| Figure 7 : nombre de cosmétiques en fonction du nombre d'ingrédients (hors végétaux) dans leurs formules..... | 43 |
| Figure 8 : Nombre de cosmétiques ne nécessitant pas de rinçage en fonction du nombre d'ingrédients perturbateurs endocriniens potentiels..... | 44 |
| Figure 9 - Structure de l'acide salicylique (56) | 45 |
| Figure 10 : Structure du salicylate de benzyle (60)..... | 47 |
| Figure 11 : Structure du salicylate d'octyle (70) | 51 |
| Figure 12 : Structure de l'Hydroxytoluène butylé (75)..... | 53 |
| Figure 13 - Structure du méthoxycinnamate d'octyle (85) | 56 |
| Figure 14 - Structure du cyclohexasiloxane (102) | 64 |
| Figure 15 - Structure du cyclopentasiloxane (104) | 65 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Résumé des résultats des études in vitro évaluant le potentiel perturbateur endocrinien du méthoxycinnamate d'octyle (87)..... | 59 |
|--|----|

Introduction

Les produits cosmétiques et leur utilisation est très ancienne. Elle remonterait au minimum à 10 000 ans. Depuis l’Égypte ancienne à nos jours les produits se sont grandement diversifiés. C’est au XX^{ème} siècle que, de concert avec la science, l’industrie cosmétique connaît un essor considérable. La composition des produits cosmétiques a beaucoup évolué, grâce à l’accélération de l’activité de recherche et développement (1).

Pour autant, en France, il n’existait pas de réglementation concernant les produits cosmétiques avant 1975. En effet, c’est l’affaire du talc Morhange qui conduisit à la création d’un règlement visant à garantir l’innocuité des produits cosmétiques. Le talc contenait de l’hexachlorophène ayant entraîné le décès de 36 bébés (2).

Actuellement en France, l’industrie cosmétique représente 24 milliards d’euros de chiffre d’affaires (3). Parmi cela, les produits de beauté et de soins représentent 26,7% des ventes de produits cosmétiques. Une partie de la vente de ces produits cosmétiques se fait en officine.

Dans ce contexte apparaît la problématique des perturbateurs endocriniens qui touche toutes les populations, à tous les âges de leur vie. En effet, nous retrouvons partout dans notre environnement des molécules susceptibles d’interférer avec notre système endocrinien. Une part de cette exposition peut être due aux produits cosmétiques.

En tant que professionnels de santé, les pharmaciens sont particulièrement concernés par cette problématique de santé publique. En effet, les pharmaciens d’officine délivrent des médicaments, mais une part de leur métier consiste aussi à conseiller et vendre des produits de parapharmacie, dont les produits cosmétiques. Les pharmacies sont un lieu de confiance pour la population (4), et les produits cosmétiques qui s’y trouvent doivent être de la meilleure qualité.

Dans le cadre de cette thèse, j’ai souhaité m’intéresser à la composition des produits cosmétiques à application cutanée sans rinçage à destination des adultes, qui se trouvent en vente dans les officines, afin de savoir si la réglementation actuelle est suffisante pour protéger les utilisateurs de produits cosmétiques de l’exposition aux perturbateurs endocriniens.

Pour cela, la première partie présente les produits cosmétiques avec leur définition ainsi que leur réglementation. La deuxième partie s’intéresse aux perturbateurs endocriniens afin de mieux comprendre cette problématique. Enfin, la troisième partie porte sur l’étude de la composition des produits cosmétiques à application cutanée sans rinçage.

I. Les produits cosmétiques

A. La définition des produits cosmétiques

Le code de la santé publique (5) et le règlement cosmétique de l'union européenne (6) définissent un produit cosmétique comme « toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

Ainsi, les produits cosmétiques ne peuvent pas prétendre à des fins curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines car cela correspond à la définition d'un médicament par le code de la santé publique (7). De même, une substance ou un mélange destiné à être ingéré, inhalé, injecté ou implanté dans le corps humain n'est pas considéré comme un produit cosmétique (6).

Parmi les produits cosmétiques peuvent figurer les crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau, les masques de beauté, les fonds de teint (liquides, pâtes, poudres), les poudres pour maquillage, les poudres à appliquer après le bain, les poudres pour l'hygiène corporelle, les savons de toilette, les savons déodorants, les parfums, eaux de toilette et eau de Cologne, les préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels), les dépilatoires, les déodorants et antiperspirants, les colorants capillaires, les produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux, les produits de mise en plis, les produits de nettoyage pour les cheveux (lotions, poudres, shampoings), les produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles), les produits de coiffage (lotions, laques, brillantines), les produits pour le rasage (savons, mousses, lotions), les produits de maquillage et démaquillage, les produits destinés à être appliqués sur les lèvres, les produits d'hygiène dentaire et buccale, les produits pour les soins et le maquillage des ongles, les produits d'hygiène intime externe, les produits solaires, les produits de bronzage sans soleil, les produits permettant de blanchir la peau et les produits antirides (6).

Une grande partie des produits cosmétiques sont donc destinés à être appliqués à même la peau, pendant des durées variables et de façon quotidienne pour certains. Il convient donc d'envisager si ceux-ci ont un potentiel effet sur la peau et l'organisme. Pour le comprendre, il faut tout d'abord revoir l'anatomie et la physiologie de la peau.

B. L'anatomie et la physiologie de la peau

La peau est l'un des organes le plus volumineux du corps humain. C'est un organe dit de relation car il permet une interaction avec le milieu extérieur.

La peau joue plusieurs rôles. Tout d'abord elle sert principalement de barrière protectrice. Toutefois elle possède aussi un rôle important dans la thermorégulation à l'aide de son réseau vasculaire et de la production de sueur. Elle comporte aussi un rôle métabolique au sein du derme.

Ces fonctions sont assurées grâce à trois couches distinctes présentées dans la figure 1 : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (1).

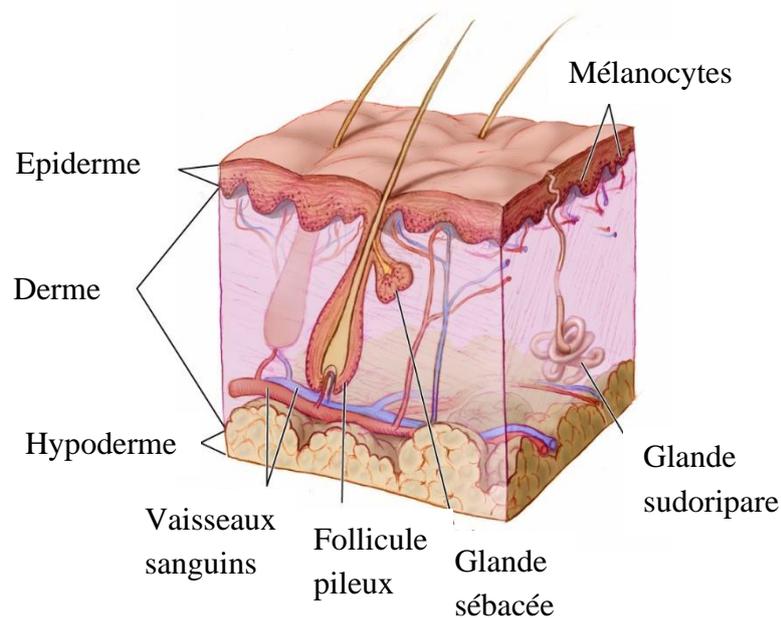


Figure 1: Coupe transversale de la peau (8)

L'épiderme

Il correspond à la partie la plus superficielle. C'est un feuillet épidermique très mince dont l'épaisseur varie selon la localisation, allant de 0,04 mm pour les paupières à 1,6 mm pour la paume des mains. Il est dépourvu de vascularisation.

Au niveau cellulaire, il est principalement composé de kératinocytes, à des stades différents de kératinisation et formant différentes couches :

- le *stratum corneum*
 - le *stratum granulosum*
 - le *stratum spinosum*
 - la couche basale
- Extérieur
↑
Kératinisation
Intérieur

La couche cornée (*stratum corneum*) est la partie la plus importante. Elle contient un grand nombre de cellules complètement kératinisées disposées en couches superposées. La kératine est une protéine fibreuse très résistante jouant un rôle essentiel, pour la cohésion et le caractère hydrophobe de ces couches dans la fonction barrière de l'épiderme. De plus, cette fonction est renforcée par la présence d'un film hydrolipidique à la surface de l'épiderme. Celui-ci est composé de diverses substances avec une partie hydrosoluble contenant des sels minéraux et des acides aminés et une partie liposoluble composée d'acides gras.

Le rôle de protection s'effectue à plusieurs niveaux :

- La protection du milieu intérieur : la couche cornée permet de limiter la diffusion transépidermique, régulant ainsi la perte en eau par exemple.
- La protection contre le milieu extérieur : qu'il s'agisse des rayonnements Ultra-Violet (UV), des rayonnements infrarouges, des agents thermiques, des agressions microbiennes ou chimiques.

Malgré tout, cette première barrière n'est pas infranchissable et elle joue aussi un rôle dans la perméabilité de la peau.

Le derme

C'est un tissu conjonctif composé de fibroblastes, d'une substance extracellulaire amorphe et d'une charpente de fibres. L'épaisseur est comprise entre 3 et 5 mm.

Le derme a principalement deux rôles. Il permet la nutrition de la peau grâce aux vaisseaux sanguins qui le parcourent et il constitue la structure de la peau.

C'est au niveau du derme que les molécules ayant traversé l'épiderme et sa couche cornée peuvent pénétrer le système vasculaire, permettant ainsi l'absorption transcutanée.

Le derme constitue aussi le lieu de naissance des annexes de la peau. Il y a les poils et leurs follicules pileux qui créent une invagination donnant accès au derme. Les glandes sébacées sont accolées aux follicules pileux. Elles produisent le sébum, qui rentre dans la composition du film hydrolipidique de la peau. Enfin les glandes sudorales régulent la production de sueur.

L'hypoderme

C'est la couche la plus profonde. Elle est majoritairement constituée de tissu conjonctif et de tissu adipeux. L'hypoderme possède un rôle de support pour le derme mais est aussi un isolant thermique et une réserve énergétique.

C. La pénétration cutanée

Malgré la barrière que forme la peau à certains agents, des molécules peuvent cheminer à travers la peau. La pénétration cutanée est une voie permettant à des substances d'entrer dans l'organisme. Celle-ci nécessite plusieurs étapes, allant de la fixation à la couche cornée à son passage dans le système circulatoire. L'absorption cutanée dépend d'un grand nombre de facteurs. Elle est influencée notamment par l'état de la peau, la nature de la molécule et le véhicule utilisé.

1. Les facteurs modifiant l'absorption cutanée (1)

L'état de la peau

Tous les facteurs facilitant l'absorption cutanée correspondent à une diminution de l'efficacité de la barrière cutanée. Il y a notamment :

- L'élimination du film hydrolipidique
- L'état d'hydratation de la couche cornée
- L'utilisation de promoteurs tels que les alcools qui engendrent une dissociation de la cohésion des cellules cornées
- L'augmentation de la circulation sanguine au niveau cutané
- L'état pathologique de la peau comme une inflammation ou une lésion

La molécule

Les caractéristiques de la molécule appliquée au contact de la peau sont essentielles pour définir sa capacité à pénétrer au sein de la peau.

- La masse moléculaire doit être peu élevée. Il est généralement admis qu'une molécule doit avoir un poids moléculaire inférieur à 500 g.mol^{-1} pour passer la barrière cutanée.
- La stéréochimie de la molécule a aussi son importance. Ainsi, une molécule ayant une structure plutôt ramassée aura tendance à pénétrer plus facilement.
- La nature physico-chimique de la molécule (hydrophile, lipophile ou amphiphile) joue un rôle majeur.

Le véhicule

Cependant la pénétration cutanée peut être influencée par le véhicule dans lequel se trouve la molécule. En cosmétologie, les véhicules (pouvant être assimilés aux excipients) peuvent favoriser ou au contraire limiter la pénétration cutanée. Ils peuvent être des solvants (alcool par exemple) ou encore des triglycérides. Un véhicule lipidique aura plutôt tendance à augmenter la pénétration cutanée par exemple.

2. Les différents mécanismes de pénétration cutanée

a. Les voies de passage

La pénétration cutanée d'une molécule implique une série de processus de transport. Il existe trois voies de passage.

La voie transcellulaire directe

La molécule au contact direct de la couche cornée pénètre à l'intérieur d'un kératinocyte et se diffuse à travers les couches de cellules pour arriver au derme et aux vaisseaux sanguins.

La voie intercellulaire

La molécule se diffuse entre les cellules en passant à travers la matrice extracellulaire pour atteindre le derme.

La voie des annexes de la peau

Les follicules pileux et les canaux des glandes sudorales sont une voie d'entrée potentielle pour les molécules appliquées sur la peau, du fait de leur proximité directe avec le derme. Malgré une surface assez limitée (0,1% de la surface de la peau), cette voie ne doit pas être négligée. En effet, les annexes de la peau peuvent former un réservoir, permettant aux substances d'être en contact prolongé avec la peau (1) (9).

b. La cinétique de la pénétration cutanée

L'absorption cutanée répond au principe de diffusion passive et cela à chacune des couches de la peau. Il est nécessaire que les molécules puissent avant tout traverser la barrière lipidique pour ensuite être diffusées jusqu'au derme, hydrophile. Parfois certaines molécules peuvent même atteindre l'hypoderme et rentrer dans le tissu sous-cutané.

La cinétique de la diffusion transcutanée n'est pas immédiatement linéaire. En effet, il existe un temps de latence, propre à chaque molécule, avant que le flux ne devienne constant. Cet état d'équilibre atteint, la cinétique se linéarise.

La diffusion d'une molécule à travers une membrane semi-perméable est proportionnelle à la différence de concentration de chaque côté de cette membrane. Elle obéit à la Loi de Fick (1).

$$J = Kp \times \Delta c = \frac{Km \times D \times \Delta c}{e}$$

J = flux percutané exprimé en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$

Kp = coefficient de perméabilité en cm/h

Δc = différence de concentration de part et d'autre de la membrane (C1-C2)

Km = coefficient de partage couche cornée/véhicule

D = coefficient de diffusion en cm^2/s et $D = \frac{e^2}{6T_L}$

e = épaisseur de la couche cornée en μm

T_L = temps de latence

La cinétique de diffusion d'une substance à travers la peau est donc modifiée selon de nombreux facteurs.

- La concentration
- Le temps d'exposition
- L'affinité de la substance pour la couche cornée
- L'épaisseur de la couche cornée
- La mobilité de la molécule à travers la couche cornée

Cette cinétique est donc propre à chaque molécule, se modifiant en fonction du véhicule et de l'état de la peau. Il existe plusieurs évaluations de la pénétration cutanée.

3. L'évaluation de la pénétration cutanée

In vitro

Il existe au niveau européen, une méthode validée par le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC) pour la mesure *in vitro* de la pénétration cutanée des produits cosmétiques. Celle-ci préconise de se baser sur la ligne directrice de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique) pour les essais de produits chimiques, section 4 : Effets sur la santé, essai n°428 (10).

Le test s'effectue sur un échantillon de peau. Cet échantillon est placé entre les deux chambres d'une cellule à diffusion. La température de la peau doit être maintenue à 32°C.

La préparation de la substance à tester doit être identique au produit cosmétique à tester. La substance doit être testée à plusieurs concentrations et avec plusieurs temps d'application.

Les quantités de substance présentes dans le fluide receveur et la peau à la fin des tests constituent les résultats.

In vivo

L'OCDE décrit aussi un essai n°427 sur une méthode *in vivo* de mesure de l'absorption cutanée (11).

Si la méthode *in vitro* permet de définir si la molécule traverse la peau ou non, la méthode *in vivo* permet de savoir si la molécule atteint le compartiment systémique. Elle prend en compte l'intégralité des contraintes pour arriver jusque dans la circulation sanguine.

Cependant, elle est souvent réalisée sur des espèces animales, les études sur l'homme étant généralement réservées aux dispositifs thérapeutiques. La perméabilité de leur peau n'est pas identique à celle de l'homme, généralement plus perméable.

Le test de la substance s'effectue à une ou plusieurs doses sous la forme de préparation représentative de l'exposition humaine attendue, pendant plusieurs durées (de 6 à 24 h) et conditions.

La quantité de substance retrouvée est analysée dans les excréments (urines, fèces), le sang ou encore les organes cibles potentiels. Il y a aussi une analyse de la peau du site d'exposition. Celle-ci peut être faite par prélèvement de la couche cornée à l'aide de bande adhésive (stripping).

D. La galénique des topiques cutanés

Comme décrit précédemment, les produits cosmétiques regroupent beaucoup de produits différents et qui peuvent être présentés sous diverses formes.

Le travail de ma thèse est centré uniquement sur les produits cosmétiques à application cutanée sans rinçage, dont les principales formes galéniques sont décrites ci-après.

1. Les formes galéniques (1)

Les pommades

Elles se composent d'un excipient monophasé dans lequel peuvent être dissous ou dispersés un ou plusieurs principes actifs. Elles peuvent être hydrophiles ou lipophiles.

Elles ne sont que très peu représentées dans les produits cosmétiques.

Les crèmes

Ce sont des préparations multiphases. Elles appartiennent à la famille des émulsions. Une émulsion est formée par un système de deux liquides non miscibles, dont l'un est finement divisé en gouttelettes (phase dispersée ou discontinue) dans l'autre (phase dispersante ou continue).

Ces préparations présentent une phase aqueuse et une phase lipophile, auxquelles s'ajoutent des émulsionnants (ou émulsifiants) afin de maintenir l'émulsion stable, comme les tensio-actifs, épaississants, émoullissants...

On distingue :

- Les crèmes hydrophobes : la phase continue est lipophile et la phase dispersée est aqueuse. Les tensioactifs présents ont un pouvoir émulsifiant hydrophile dans lipophile. Selon la viscosité, il est possible de distinguer les onguents, les crèmes semi-solides (cold cream) et les liniments.
- Les crèmes hydrophiles : la phase continue est hydrophile et la phase dispersée est lipophile. Les tensioactifs utilisés sont émulsifiants lipophile dans hydrophile. Il peut aussi être ajouté des agents épaississants afin d'augmenter la viscosité de la préparation, permettant une plus grande stabilité de l'émulsion. Ce sont les plus retrouvées en cosmétique.

Les sérums

Les sérums sont des émulsions très fluides contenant une concentration plus importante en principe actif.

Les lotions ou toniques

Cela désigne une solution aqueuse ou hydroalcoolique qui s'applique sur la peau.

Les nettoyants sans rinçage

Ils servent au démaquillage et au nettoyage de la peau. Ils se présentent sous différentes formes comme des laits, des solutions ou lotions nettoyantes. Ce sont majoritairement des émulsions à base hydrophile. Il existe aussi des nettoyants micellaires sous forme d'eau ou de lotion. Ils sont composés principalement d'eau glycinée avec une très petite quantité de corps gras. Leur solubilisation nécessite beaucoup de tensioactifs, formant des micelles, d'où le terme de « micellaire ».

2. Les ingrédients

Les produits cosmétiques destinés à l'application cutanée sans rinçage sont souvent des émulsions. Dans mon étude les produits cosmétiques retrouvés sont des crèmes, des sérums, des lotions ou encore des solutions micellaires. Ce sont donc bien des émulsions.

Les ingrédients de base pour les émulsions sont :

- Phase hydrophile : il s'agit généralement d'eau, comme de l'eau thermale ou encore d'eau contenant des extraits de plantes
- Phase lipophile : cela comprend toutes les huiles, les corps gras tels que les cires, les hydrocarbures, les silicones, les alcools gras
- Émulsionnants :
 - Tensioactifs : ce sont des molécules amphiphiles qui présentent la fois une partie hydrophile et une partie lipophile. Cette structure leur permet de stabiliser les émulsions en maintenant la phase dispersée sous forme de gouttelettes dans la phase dispersante
 - Agent de texture (épaississants, gélifiants) : ils agissent en augmentant la viscosité de la phase dispersante permettant une plus grande stabilité de l'émulsion
- Additifs divers : conservateurs, colorants, parfums, antioxydants.

Tous les ingrédients présents dans les produits cosmétiques possèdent une ou plusieurs fonctions qui leur sont propres. La commission européenne a d'ailleurs édité une liste des ingrédients retrouvés dans les produits cosmétiques avec leurs différentes fonctions (12).

E. La réglementation des produits cosmétiques

Bien que les produits cosmétiques soient présents et définis au code de la santé publique, ils ne sont pas pour autant des médicaments, c'est-à-dire ne présentent pas de propriétés curatives. Les produits cosmétiques ne sont donc pas soumis à la même législation pour obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Historiquement, la France fut le premier État à réglementer les cosmétiques en Europe, A la suite de l'affaire du talc Morhange (1972), la loi n°75-604 relative aux produits cosmétiques a été votée le 10 juillet 1975, en vue d'encadrer ces produits. L'harmonisation européenne du statut des cosmétiques a débuté en 1976 (76/768/CEE), pour aboutir à la réglementation actuelle (CE)1223/2009 (13).

Il existe donc deux cadres réglementaires concernant les produits cosmétiques :

- L'un au niveau européen, il s'agit du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (6). Ce règlement des produits cosmétiques aborde des obligations réglementaires à la fois avant mais aussi après la mise sur le marché (6) (14). Ce document est régulièrement mis à jour (15). Il s'applique obligatoirement à tous les Etats membres de l'Union Européenne.
- L'autre au niveau national, il s'agit du code de santé publique, avec les articles L5131-1 à L5131-8 (16). Il complète et précise le règlement européen. Par exemple, il définit l'autorité nationale compétente citée dans le règlement européen comme étant l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), il ajoute l'obligation pour l'établissement assurant la fabrication de produits cosmétiques de se déclarer à l'ANSM ou encore l'obligation de déclaration des effets indésirables graves par les professionnels de santé.

Les principales étapes de commercialisation d'un produit cosmétique

Les principales étapes à suivre sont (17):

- Déclaration d'ouverture ou d'exploitation de l'établissement qui assure la fabrication ou le conditionnement, même à titre accessoire, de produits cosmétiques auprès de l'ANSM.
- Définition d'une personne responsable : c'est une personne physique ou morale. Elle correspond souvent au fabricant. Elle doit garantir le respect de toutes les exigences définies par le règlement.
- Définition d'une personne en charge de l'évaluation de la sécurité : elle doit être titulaire d'un diplôme ou titre en pharmacie, toxicologie, médecine ou tout autre discipline analogue reconnue par un Etat membre de l'Union Européenne (UE).
- Avant mise sur le marché
 - o Etablir le dossier d'information sur le produit cosmétique (DIP) : il correspond globalement à la fiche d'identité du produit cosmétique et à son rapport d'évaluation de sécurité. Il doit comporter :
 - Une description du produit cosmétique, la formule, le nom, les moyens d'identification du produit
 - Un rapport de sécurité du produit cosmétique
 - Une description de la méthode de fabrication

- Les preuves de l'effet revendiqué lorsque la nature ou l'effet du produit cosmétique le justifie
 - Les données relatives aux expérimentations animales si nécessaire. Elles peuvent être exigées au titre d'une autre réglementation
- La fabrication : elle doit être réalisée selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) décrites dans le standard qualité ISO 22716 (18).
- L'étiquetage : Le récipient doit obligatoirement comporter de manière lisible
 - La personne responsable
 - Le pays d'origine en cas d'importation hors UE
 - Le contenu nominal en masse ou en volume
 - La date de durabilité minimale si inférieure à 30 mois, elle équivaut à la date de péremption
 - La durée d'utilisation après ouverture, pour les produits dont la durée de conservation est supérieure à 30 mois (représentée par un symbole de pot ouvert indiquant le nombre de mois durant lequel l'utilisation du produit est possible après sa première ouverture)
 - Les précautions d'emploi
 - Le numéro de lot de la fabrication
 - La fonction du produit
 - La liste des ingrédients
- La notification à la Commission européenne : elle s'effectue avant la mise sur le marché. Il s'agit de transmettre toutes les informations nécessaires via le site internet de la Commission européenne (14):
 - La catégorie du produit cosmétique et son nom
 - Le nom et l'adresse de la personne responsable où le DIP est tenu à disposition
 - Le pays d'origine dans le cas d'une importation
 - L'Etat membre dans lequel le produit doit être mis sur le marché
 - Les coordonnées d'une personne physique
 - Le nom et le numéro CAS (*Chemical Abstracts Service*) ou CE (Commission Européenne) des substances Cancérigène, Mutagène et toxique pour la Reproduction (CMR) de catégorie 1A ou 1B

- La formule (accessible uniquement aux autorités et aux centres antipoison)

Les produits cosmétiques ne nécessitent pas d'autorisation avant leur mise sur le marché. Le non-respect du règlement est sanctionné par les Etats membres. Le Code de Santé Publique (CSP) prévoit des sanctions pénales inscrites aux articles L.5431-2 à L.5431-9 et R.5431-1 à R.5431-3.

Après mise sur le marché, la personne responsable doit notifier les effets indésirables à l'ANSM (se reporter au paragraphe cosmétovigilance). De même tout effet indésirable peut être notifié à l'ANSM par le consommateur ou les professionnels de santé.

Le contrôle des produits cosmétiques

Le contrôle est réalisé par les états membres de l'UE, à tous les niveaux de la commercialisation. Il peut s'agir de l'examen du dossier d'information du produit, de vérifications physiques ou encore d'examen réalisé en laboratoire sur des échantillons. C'est le cas du CSSC. Celui-ci émet des avis sur les risques en matière de santé et de sécurité des produits de consommation non alimentaires dont les cosmétiques (19).

En ce qui concerne la France, il y a deux organismes qui ont la charge du contrôle des produits cosmétiques. Il s'agit de l'ANSM et la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

La cosmétovigilance

La cosmétovigilance est la surveillance et l'enregistrement des effets indésirables, graves ou non, dus à des produits cosmétiques (20). Elle a été définie en France par la loi d'orientation de santé publique de 2004, et est assurée par l'ANSM. Celle-ci permet (21):

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

Le règlement des produits cosmétiques définit un effet indésirable selon deux niveaux (15):

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

- L'effet indésirable grave est un effet indésirable qui entraîne une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès.

La déclaration d'effets indésirables graves est une obligation pour la personne responsable du produit cosmétique, le distributeur mais aussi les professionnels de santé.

La déclaration d'effets indésirables peut aussi se faire par les consommateurs.

Depuis 2017, cette déclaration aux autorités sanitaires, de tout événement indésirable, peut se faire en ligne sur le site du Ministère chargé de la Santé : signalement-sante.gouv.fr

La composition des produits cosmétiques

Les ingrédients qui entrent dans la composition d'un produit cosmétique doivent respecter l'article 14 du règlement des cosmétiques (chapitre IV). Celui-ci définit une interdiction ou une restriction pour certaines substances énumérées dans différentes annexes du règlement cosmétique :

- Les substances interdites : elles sont listées nommément à l'annexe II (1328 substances). Il y a à la fois des substances d'origine végétale comme, par exemple, l'*Aconitum napellus L.* (feuilles, racines et préparations), ainsi que des substances d'origine chimique comme le Méthotrexate. Elles ne doivent en aucun cas entrer dans la composition d'un produit cosmétique.
- Les substances soumises à restriction : elles sont présentées à l'annexe III (256 substances) avec les limites de leurs utilisations. Il peut s'agir d'une limitation de la concentration dans le produit fini, à un type de produit, à une partie du corps ou encore toute autre restriction. Il spécifie aussi les informations relatives qui doivent apparaître sur le contenant du produit cosmétique si ces substances sont présentes.
- Les annexes IV, V et VI concernent les substances autorisées en tant que respectivement colorant, conservateur et filtre UV.

La liste des ingrédients

Les ingrédients doivent apparaître dans l'ordre décroissant de leur quantité. Les ingrédients en concentration inférieure à 1% peuvent apparaître dans le désordre, après ceux dont la concentration dépasse 1%.

Ils doivent être mentionnés selon le glossaire établis par la Commission européenne (22), généralement par leur dénomination INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*). S'ils ne figurent pas sur ce glossaire, ils doivent être nommés selon une

nomenclature reconnue. Ce glossaire, contrairement à l'ancien, ne comporte pas les numéros CAS (*Chemical Abstracts Service*) ou CE (Commission Européenne) uniques à chaque substance.

Les dénominations "parfum" ou "aroma" correspondent aux parfums et aux compositions parfumantes et aromatiques ainsi que leurs matières premières (23). La composition n'a pas à être détaillée, sauf si une ou plusieurs substances font partie des substances apparaissant à l'annexe III du règlement cosmétique (24). Elles doivent alors apparaître de façon nominative.

Il s'agit d'indiquer dans la liste la présence d'une ou de plusieurs substances parmi les 26 substances parfumantes, identifiées comme susceptibles d'entraîner des réactions allergiques de contact chez des personnes qui y sont sensibles, et ce, quelle que soit sa (leur) fonction(s) dans le produit, s'il contient plus de :

- 10 ppm (0,001%) de chacune de ces 26 substances parfumantes, pour les produits non rincés
- 100 ppm (0,01%) de chacune de ces 26 substances parfumantes, pour les produits rincés.

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

Tout ingrédient présent sous forme d'un nanomatériau doit être clairement indiqué dans la liste des ingrédients. Le nom de l'ingrédient est suivi du mot « nano » entre crochets.

Le rapport sur la sécurité du produit cosmétique

L'annexe I du règlement donne la trame, *a minima*, du rapport sur la sécurité du produit cosmétique. Il comporte deux parties

- Partie A : information sur la sécurité du produit cosmétique
 - o La formule qualitative et quantitative du produit
 - o Les caractéristiques physiques/chimiques et la stabilité du produit
 - o La qualité microbiologique
 - o Les impuretés, traces et les informations concernant le matériau d'emballage
 - o L'utilisation normale et raisonnable prévisible
 - o L'exposition au produit cosmétique : cela reprend les sites et zones d'application, la quantité de produit appliquée, la durée et la fréquence d'utilisation, les voies d'exposition normale ou raisonnablement prévisible et les populations visées. Il peut être fait référence aux lignes directrices du CSSC « *The SCCS'S notes of guidance for the testing of cosmetic substances and their safety evaluation* ». Par exemple, pour une crème visage, il est défini

une exposition au cosmétique journalière relative calculée de 24,54 mg/Kg pc/jour (25).

- L'exposition aux substances : il s'agit des effets toxicologiques en tenant compte de l'exposition vue précédemment.
 - Profil toxicologique des substances : toutes les voies d'absorption toxicologiques importantes sont examinées, ainsi que les effets systémiques. La marge de sécurité basée sur une NOAEL (*No observed adverse effects level*) est calculée
 - Effets indésirables et effets indésirables graves
 - Information sur le produit cosmétique : par exemple des études existantes chez des volontaires humains.
- Partie B : évaluation de la sécurité du produit cosmétique
- La conclusion de l'évaluation
 - L'avertissement et les instructions d'utilisation
 - Le raisonnement, c'est-à-dire l'explication du raisonnement scientifique conduisant à la conclusion de l'évaluation
 - Références de la personne chargée de l'évaluation et approbation de la partie B

L'expérimentation animale

Le règlement des cosmétiques (article 18, Chapitre V) interdit l'expérimentation sur les animaux. En effet, aucune expérimentation animale n'est autorisée pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques au sein de la Communauté européenne, ni aucun produit cosmétique ne peut être mis sur le marché si une expérimentation animale a été faite avec formulation finale ou un des ingrédients présents dans le produit cosmétique. Cependant, le fabricant peut s'appuyer sur des études animales réalisées dans le cadre d'un autre domaine.

Pour cela le règlement CE n°440/2008, ainsi que les lignes directrices de l'OCDE prévoient des méthodes alternatives d'essais pour ne pas utiliser les essais menés sur les animaux (26).

II. Les perturbateurs endocriniens

Certaines molécules, qu'elles soient d'origine naturelle ou créées par l'homme, peuvent perturber le fonctionnement du système endocrinien et ainsi avoir des conséquences négatives. Ces substances sont considérées comme des perturbateurs endocriniens.

A. Définition des perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans le document *International Programme on Chemical Safety (IPCS)* datant de 2002, des substances chimiques exogènes qui altèrent les fonctions du système endocrinien et provoquent par conséquent des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de (sous-) populations.

Les effets néfastes sont définis par un « changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-)population qui se traduit par l'altération d'une capacité fonctionnelle ou d'une capacité à compenser un stress supplémentaire ou par l'augmentation de la sensibilité à d'autres influences » (27).

Cette définition très vaste regroupe de nombreuses molécules aux origines très variées. L'OMS estime qu'environ 800 substances chimiques sont connues ou suspectées d'avoir des effets sur le système endocrinien (28).

Pour expliquer les impacts potentiels d'un perturbateur endocrinien, il est important de comprendre la complexité du système endocrinien.

B. Le système endocrinien

Le système endocrinien est un système de communication du corps humain. Il est composé des glandes endocriniennes qui produisent et sécrètent des hormones dans la circulation sanguine assurant différentes fonctions de l'organisme.

Comme le représente la figure 2, les glandes endocrines sont réparties dans tout le corps. Il y a principalement l'hypothalamus, l'hypophyse, la thyroïde, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales, le pancréas et les gonades (29). Chacune de ces glandes produit une ou plusieurs hormones qui lui sont propres.

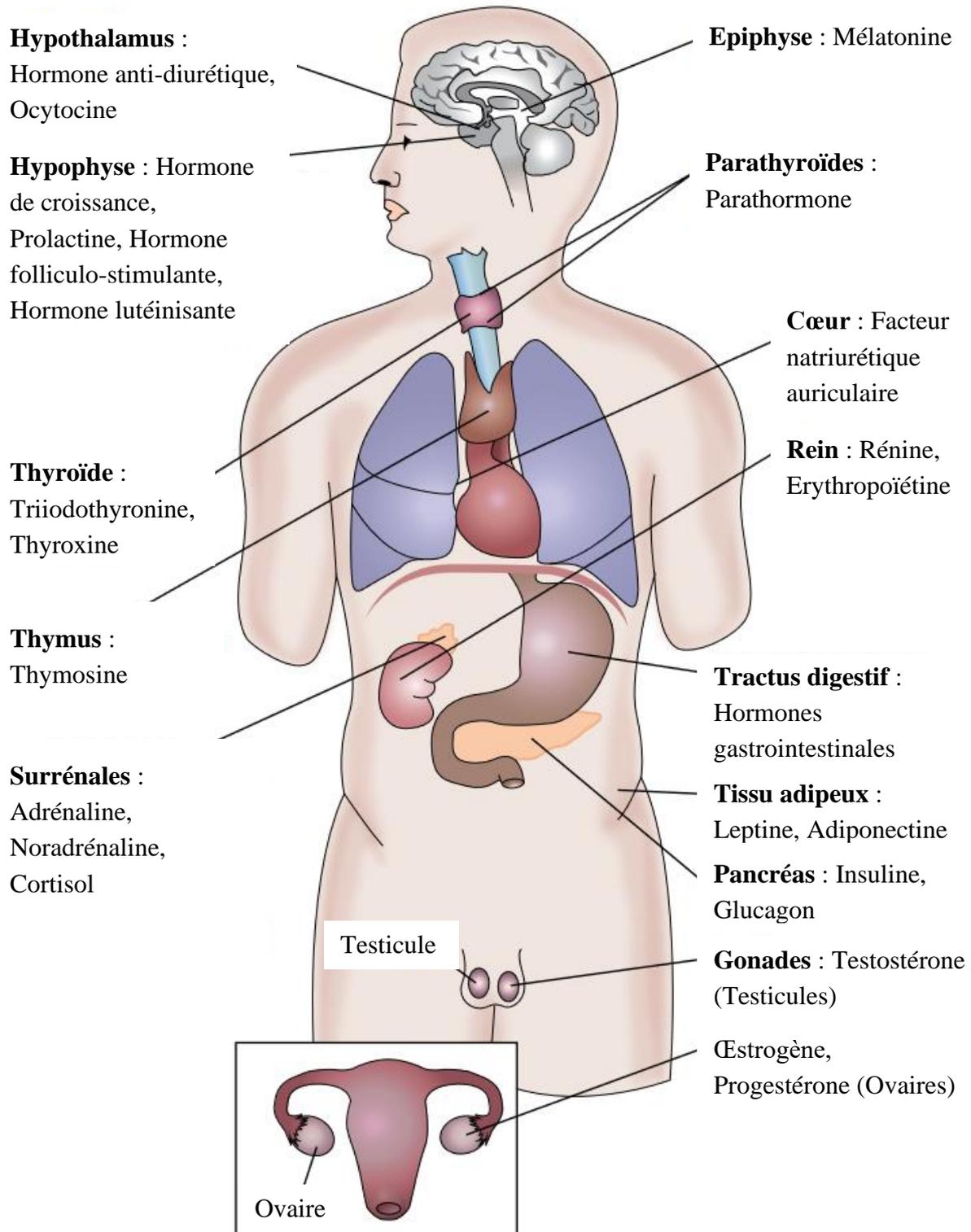


Figure 2 : Les glandes endocriniennes et certaines de leurs hormones (29)

Une fois sécrétées, les différentes hormones du système endocrinien agissent comme des messagers. Elles se lient de façon sélective à des récepteurs qui sont situés à l'extérieur ou à l'intérieur des cellules des organes cibles. Ces organes sont variés comme les os, les reins, les

muscles, le foie ou encore le cerveau. Il peut aussi s'agir d'autres glandes endocrines comme par exemple l'axe hypothalamo-hypophysaire. Certaines hormones sont interdépendantes les unes des autres.

Les hormones sont donc impliquées dans de nombreuses fonctions du corps humain avec pour action une stimulation ou une inhibition. Elles agissent comme un système de régulation et de contrôle.

Le système endocrinien a de multiples effets sur la croissance et le développement, la reproduction, le métabolisme énergétique, l'immunité, le développement cérébral, ou les fonctions cardiovasculaires (30).

Toute action, même minime, sur ce système de régulation peut entraîner de nombreuses conséquences.

C. Les actions des perturbateurs endocriniens

1. Le mécanisme d'action

Un perturbateur endocrinien peut avoir une action sur la production naturelle de l'hormone en modifiant sa synthèse, son transport ou sa distribution. Il peut aussi rentrer en compétition avec l'hormone naturelle sur la fixation à son récepteur spécifique (31) (32).

En se fixant, le perturbateur endocrinien pourra avoir une action :

- Agoniste : le perturbateur endocrinien va alors mimer l'action de l'hormone et induire des réactions non adaptées.
- Antagoniste : le perturbateur endocrinien empêche l'hormone de jouer son rôle et inhibe la réaction des cellules cibles.

2. La toxicologie des perturbateurs endocriniens

Les effets des perturbateurs endocriniens sont très difficiles à prévoir, du fait de la complexité du système endocrinien. Mais ils possèdent d'autres particularités qui leur sont propres.

a. La relation dose réponse

Dans un modèle de toxicologie classique (figure 4), la relation entre la dose administrée et l'effet observé est monotone. Cela signifie que plus la dose est importante, plus l'effet est important et inversement si la dose est très faible, il y aura peu, voire pas d'effet observé.

Pour les perturbateurs endocriniens, la relation dose-réponse n'est pas monotone, et les modèles de la toxicologie classique ne peuvent s'appliquer. Ainsi, un perturbateur endocrinien peut voir

son action augmenter alors même que la dose diminue, comme l'illustre la courbe en U de la figure 3 (33).

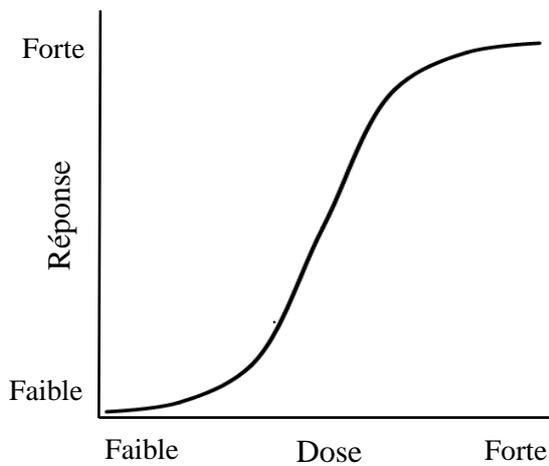


Figure 4 : Exemple de courbe dose - réponse monotone

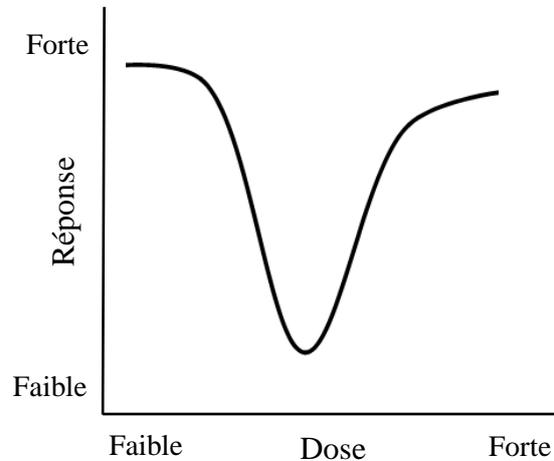


Figure 3 : Exemple de courbe dose - réponse non monotone

Les relations dose-réponse monotones permettent facilement de définir une valeur seuil de sécurité. Il s'agit de la NOAEL, c'est-à-dire la dose sans effet toxique observable. Dans le cas des perturbateurs endocriniens, leur action à très faible dose et la relation dose-réponse non monotone ne permettent pas de déterminer une NOAEL, d'autant que s'ajoute à cela, l'effet cocktail, les périodes d'exposition et l'effet transgénérationnel qui sont décrits ci-après.

b. L'effet cocktail

Les perturbateurs endocriniens sont présents dans notre environnement. Ils peuvent être retrouvés dans l'alimentation, les cosmétiques, les produits d'entretien, l'habitat (31). Nous sommes donc quotidiennement exposés à plusieurs d'entre eux.

La multiplication de ces expositions va donc engendrer ce qu'on appelle « un effet cocktail ». C'est-à-dire qu'il est difficile de prévoir l'effet de la co-exposition, même si l'on connaît l'effet de chacune des expositions prises indépendamment les unes des autres. Ainsi, la co-exposition à plusieurs perturbateurs endocriniens peut mener à différents effets (31):

- Absence d'effet observable : l'association n'entraîne pas de conséquence.
- Effet cumulatif : l'association entraîne un effet équivalent à la somme des effets induits par chaque molécule.
- Effet de synergie : l'association a un effet plus important que la somme des effets de chaque molécule
- Effet antagoniste : l'association entraîne un effet plus faible que la somme des effets de chaque molécule.

c. Les périodes d'exposition

Étant donné le rôle essentiel du système endocrinien dans le développement du corps humain, les effets des perturbateurs endocriniens peuvent être différents en fonction de la période de vie à laquelle l'organisme est exposé. Cette période est appelée la fenêtre d'exposition.

Lorsque la fenêtre d'exposition survient lors de périodes de vulnérabilité, les perturbateurs endocriniens peuvent avoir des conséquences à plus ou moins long terme, voire transgénérationnelles (31).

Les périodes de vulnérabilité sont représentées à la figure 5. L'une des grandes périodes de vulnérabilité se situe durant la période prénatale. L'exposition se fait alors *in utero*, via l'exposition de la mère pendant la grossesse. C'est une période importante car beaucoup de systèmes de l'organisme se mettent en place (31) (34).

Ces périodes de vulnérabilité peuvent aussi s'expliquer, en partie, par une sensibilité à des doses plus faibles en comparaison à un individu adulte. En effet, tous les mécanismes de protections (comme la réparation de l'ADN, le système immunitaire, les enzymes détoxifiantes, le métabolisme hépatique, la barrière hémato-encéphalique) ne sont pas nécessairement fonctionnels, ce qui provoque une toxicité accrue des substances auxquelles l'individu est exposé (34).

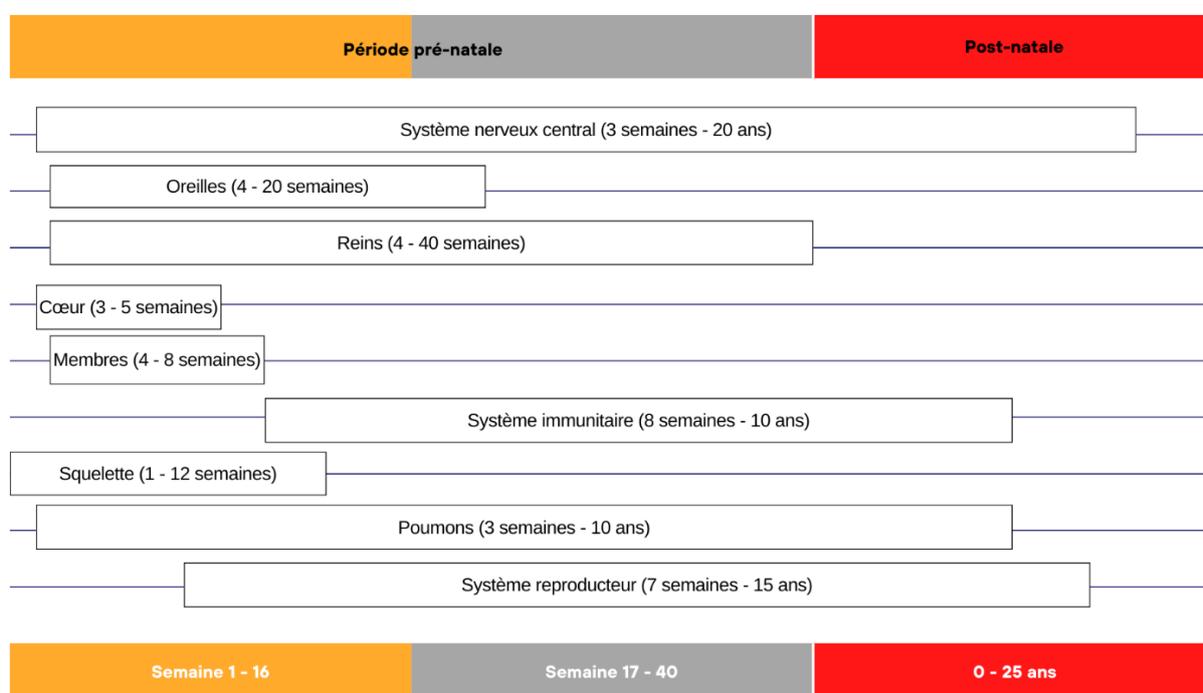


Figure 5 : Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'homme (29)

Les périodes de l'enfance et de l'adolescence restent des périodes sensibles à l'exposition aux perturbateurs endocriniens car tous les systèmes ne sont pas encore matures et continuent de se développer.

Dans le cadre de ma thèse, j'ai choisi d'exclure les produits cosmétiques destinés aux nourrissons et aux enfants. Premièrement, car cette période fait partie d'une période de vulnérabilité importante et que les effets sur le développement sont difficiles à montrer. Deuxièmement, ils répondent à une réglementation qui peut différer de celle des cosmétiques pour adultes que je n'ai pas abordée.

d. Latence des effets

Lors d'une exposition aux perturbateurs endocriniens, notamment lors des périodes de vulnérabilité, les effets sur l'organisme ne sont pas forcément immédiats. Cela s'appelle la latence des effets. De cette façon, une exposition à un perturbateur endocrinien qui aurait lieu pendant l'enfance peut ne s'exprimer qu'une fois arrivé à l'âge adulte. Il est facile de le comprendre dans le cas de cancer potentiellement induit par l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Celui-ci peut être découvert bien après la fenêtre d'exposition.

Dans cette latence des effets, il est aussi question de la théorie des origines développementales de la santé et de la maladie (*DOHaD - Developmental Origins of Health and Disease*). Il s'agit du principe selon lequel une interaction entre le fœtus et son environnement peut déterminer un risque de développement de maladie à l'âge adulte (35). C'est une hypothèse faite par David Barker en 1977. Il a pu montrer qu'une mauvaise nutrition in utero entraîne un taux élevé de maladies se manifestant plus tard dans la vie (34). En 1977, la notion de perturbateurs endocriniens n'existe pas encore. Cependant, il est possible de s'interroger sur la présence potentielle de perturbateurs endocriniens dans l'étude de David Barker.

La théorie DOHaD fournit un cadre pour évaluer l'effet des perturbateurs endocriniens sur la santé à long terme.

La latence des effets peut même aller jusqu'à impacter plusieurs générations.

e. Effet transgénérationnel

L'effet transgénérationnel montre que le risque toxicologique ne concerne pas uniquement la personne qui est exposée, mais aussi sa descendance. Il s'agit d'une exposition chez une mère (F0) dont des effets se répercutent sur son enfant (F1), mais aussi ses petits-enfants (F2), ou encore ses arrière-petits-enfants (F3) (31) (34).

Certains perturbateurs endocriniens peuvent provoquer ce genre d'effet (29). L'histoire dramatique du Distilbène® (diéthylstilbestrol) a contribué à étudier cet effet transgénérationnel (36). En effet l'administration de Distilbène® chez les femmes enceintes (entre 1948 et 1977 en France) a causé sur les deux sexes F1 des anomalies du développement avec des malformations de l'appareil génital à la naissance, ainsi que des effets plus tardifs avec le développement de tumeurs et des problèmes de fertilité. En France en 2021, les petits-enfants (F2) ont moins de 50 ans (âge moyen 25 ans), et les effets sont notamment, une hypospadias chez les hommes et

des maladies cardiovasculaires (36). Les effets sur les arrière-petits-enfants (F3) ne sont pas encore disponibles.

D'autres perturbateurs endocriniens, comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ont montrés des effets sur la F3 lors d'études animales (31) (37). Contrairement au Distilbène® il n'existe pas de cohorte permettant de suivre les effets du DDT chez les individus au cours des générations.

L'effet transgénérationnel de certains perturbateurs endocriniens pourrait avoir comme origine des modifications épigénétiques (34) (36).

f. Les effets observés

Il a été démontré, notamment chez l'animal, que certains perturbateurs endocriniens jouaient un rôle dans l'apparition de maladies chroniques comme l'obésité, les troubles de la reproduction, certains cancers, les dérèglements thyroïdiens ou encore les troubles du développement cérébral (29) (31).

L'Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), dans son dossier dédié aux perturbateurs endocriniens, fait état d'une implication potentielle des perturbateurs endocriniens dans plusieurs domaines (38).

Le système reproducteur mâle

- Baisse de la qualité du sperme
- Malformations congénitales de l'appareil urogénital (hypospadias ou malformation de l'urètre, cryptorchidie ou malposition des testicules)
- Baisse de la testostérone

Le système reproducteur femelle

- Endométriose
- Puberté précoce
- Anomalies de l'ovaire

Les cancers hormono-dépendants

- Tumeurs et cancers du sein
- Cancers de l'utérus

- Cancers des ovaires
- Cancers des testicules
- Cancers de la prostate

Les anomalies du développement

- Faible poids de naissance
- Prématurité
- Troubles du comportement
- Pathologies métaboliques
- Obésité
- Diabète insulino-dépendant (type 2)

3. L'identification d'un perturbateur endocrinien

L'OCDE a publié en 2012 un document guide n°150 sur l'évaluation des données d'essais standardisés pour l'activité perturbateur endocrinien, qui a été révisé en 2018 (39) (40).

L'Agence Européenne des produits Chimiques (ECHA) et l'autorité européenne de la sécurité alimentaire (EFSA) ont publié en 2009 un document guide pour l'identification des perturbateurs endocriniens parmi les biocides et les pesticides, qui a été révisé en 2018 (41). Ce guide reprend celui de l'OCDE concernant les essais pour l'identification des perturbateurs endocriniens.

Ce document de l'OCDE répertorie tous les essais disponibles qui peuvent être utilisés pour évaluer l'activité perturbatrice endocrinienne d'une molécule par des essais *in vitro* ou *in vivo*, sur des mammifères (rongeurs) ou des non-mammifères (mollusques, amphibiens, poissons, oiseaux). L'OCDE précise en introduction (pages 21-22) que l'objectif de ce travail est de fournir un guide et une organisation des tests qui peuvent fournir des informations sur l'évaluation des perturbateurs endocriniens, mais que cela ne représente pas une stratégie de test destiné à définir si un produit est ou non perturbateur endocrinien. En effet, les experts précisent des éléments essentiels à prendre en compte concernant le document-guide (40) :

- Le document n'inclut notamment pas d'évaluation de l'exposition destinée à l'identification et à la caractérisation des dangers (page 21 - Part A point 2)
- Le document répertorie des essais disponibles qui sont à mettre en œuvre en tenant compte du poids des preuves disponibles : les situations où un seul essai fournirait des preuves concluantes qu'un produit chimique est un perturbateur endocrinien peuvent ne pas être courantes, bien qu'il puisse y avoir des exceptions (page 98 – Part C point 129)

- Les essais répertoriés dans ce document sont considérés comme fiables pour les modalités œstrogènes/androgènes/thyroïde/stéroïdogénèse et, chez certains invertébrés, pour l'activité liée à l'hormone juvénile, à l'ecdysone ou aux rétinoïdes. Cependant, il est reconnu que d'autres modes d'action endocrinienne existent et que certains essais n'ont pas encore été entièrement validés (page 98 – Part C point 130).

Enfin, les experts précisent que la recherche sur la perturbation endocrinienne continue de se développer, et que ce document n°150 doit être considéré comme un « document vivant » qui fera l'objet de modifications au fur et à mesure que de nouvelles données seront générées, que de nouvelles modalités seront décrites et que de nouveaux essais seront publiés comme lignes directrices pour les essais (page 98 – Part C point 130).

L'OCDE définit dans ce document, un cadre conceptuel pour les essais et l'évaluation des perturbateurs endocriniens pour classer les différents tests disponibles en fonction du niveau de preuves qu'ils apportent.

- Niveau 1 : Données existante ou informations non testées.
- Niveau 2 : Essais *in vitro* apportant des données sur un mode d'action/voie endocrine définis
- Niveau 3 : Essais *in vivo* apportant des données sur un mode d'action/voie endocrine définis
- Niveau 4 : Essais *in vivo* apportant des données sur les effets indésirables pour le système endocrinien
- Niveau 5 : Essais *in vivo* apportant plus d'informations sur les effets indésirables pour le système endocrinien sur le cycle de vie de l'organisme.

D. La réglementation des perturbateurs endocriniens

La commission des pétitions du Parlement européen et le département politique des droits des citoyens et des affaires constitutionnelles ont publié en 2019 un document intitulé « Perturbateurs endocriniens : des preuves scientifiques à la protection de la santé humaine » (31). Le chapitre 3 fait le point sur la réglementation actuelle dans l'UE, et il ressort qu'une définition légale des perturbateurs endocriniens existe pour le secteur des biocides et des produits phytosanitaires (pesticides), mais pas dans d'autres secteurs clés comme les produits chimiques, les cosmétiques, les additifs alimentaires et les matériaux en contact avec les aliments, les jouets...(31). Même pour les biocides et les pesticides, la réglementation manque de cohérence, puisqu'il existe une définition et une logique de gestion d'exposition zéro aux perturbateurs endocriniens, mais sans que les tests concernant les perturbateurs endocriniens soient obligatoires dans les dossiers de demande d'autorisation des produits, en particulier pour

les biocides, ce qui rend l'identification des perturbateurs endocriniens très difficile en pratique (31).

En résumé, il n'existe pas de réglementation spécifique aux perturbateurs endocriniens. Il en est question dans différentes réglementations, sans que les textes qui définissent le contenu des dossiers de demande n'exigent en général de tests permettant d'évaluer scientifiquement si la substance évaluée est un perturbateur endocrinien (31).

De plus, six pays européens ont mis en commun les différentes données disponibles sur les perturbateurs endocriniens, et ont élaboré un répertoire unique d'information mis à disposition sur le web (<https://edlists.org/>) et dénommé « liste de perturbateurs endocriniens ».

1. Le REACH

Le règlement européen CE N° 1907/2006 sur l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des produits chimiques (REACH) a pour objectif d'améliorer la protection de la santé et de l'environnement, de renforcer les connaissances sur les substances chimiques, de favoriser la communication entre les acteurs de la chaîne d'approvisionnement et de limiter les essais sur vertébrés en initiant le partage des données entre les industriels (42). Il doit permettre une information identique et transparente sur la nature d'une substance et les risques qu'elle représente. Il est entré en vigueur le 1er juin 2007 et il s'applique à tous les états membres de l'union européenne.

La réglementation REACH concerne toutes les substances fabriquées ou importées au sein de l'union européenne à plus d'une tonne par an.

Le règlement REACH place les perturbateurs endocriniens au même niveau de préoccupation que les substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques, mais sans rendre les tests de perturbateurs endocriniens obligatoires dans les dossiers de demande d'autorisation de produits (31).

L'enregistrement :

Le REACH impose pour les fabricants et les importateurs l'enregistrement des substances. Cela nécessite la réalisation d'un dossier d'enregistrement. Il doit contenir :

- L'identification de la substance
- Les informations physico-chimiques
- Les informations toxicologiques et écotoxicologiques
- L'évaluation des risques pour la santé et l'environnement
- Les mesures de gestions appropriées

L'identification d'une substance se fait grâce à son nom chimique, un numéro ou encore une composition chimique. Pour l'identification numérique, il en existe deux. Le numéro CE se rapporte à la législation européenne. Il est composé de 7 chiffres. Le numéro CAS (*Chemical Abstract Service*) est une numérotation informatique américaine comprise entre 6 et 9 chiffres.

L'évaluation :

L'évaluation se fait à deux niveaux. Tout d'abord, l'ECHA évalue les dossiers d'enregistrement. C'est-à-dire que l'agence contrôle la conformité des informations fournies dans les dossiers d'enregistrement. Eventuellement, pour les dossiers de substances > 100 tonnes/an contenant un essai sur les vertébrés, l'ECHA doit examiner la proposition d'essais et donner son accord afin de limiter l'expérimentation animale.

Ensuite, les substances elles-mêmes peuvent être soumises à une évaluation à la demande des états membres ou de l'ECHA afin de lever ou confirmer une suspicion de risque. La substance est alors inscrite au plan continu d'action communautaire (CoRAP).

Il incombe alors à un état membre volontaire de réaliser l'évaluation de la substance.

L'autorisation :

L'utilisation de certaines substances est soumise à autorisation de la commission européenne. Il s'agit des substances extrêmement préoccupantes autrement appelées SVHC (*Substances of Very High Concern*).

Les SVHC regroupent plusieurs catégories :

- Les substances Cancérogène, Mutagène et toxique pour la Reproduction (CMR)
- Les substances Persistantes, Bioaccumulables et Toxiques (PBT)
- Les substances très persistantes et très bioaccumulables (vPvB)
- Les substances suscitant un niveau équivalent de préoccupation, comme les perturbateurs endocriniens

L'inscription sur la liste des SVHC à l'annexe XIV du règlement REACH se fait sur demande des états membres ou de l'ECHA et validation par la commission européenne et les états membres.

En 2019, seuls 13 produits chimiques REACH ont été classés comme perturbateur endocrinien, en partie en raison des informations limitées contenues dans les dossiers de demande. Deux composés figurant sur la liste des substances extrêmement préoccupantes ont été ajoutés à la liste REACH des substances nécessitant une autorisation en raison de leurs propriétés de perturbation endocrinienne (31).

2. Règlement des Produits Biocides (BPR) et Règlement sur les Produits PhytoPharmaceutiques (PPPR)

Les biocides sont des produits destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles (43).

Les produits phytopharmaceutiques sont définis comme destinés aux végétaux afin de les protéger contre les organismes nuisibles et les végétaux indésirables, d'exercer une action sur les processus vitaux et de les conserver (44). Les produits phytopharmaceutiques rentrent donc dans la catégorie des biocides. Ils sont aussi connus sous le nom de pesticide selon leur ancienne appellation. Un pesticide est « une substance active ou une préparation utilisée pour la prévention, le contrôle ou l'élimination des organismes indésirables, qu'il s'agisse de plantes, d'animaux, de champignons ou de bactéries » (45).

Ces deux règlements européens spécifient que les substances actives présentant des propriétés perturbant le système endocrinien pouvant être néfastes pour l'homme, ne sont pas approuvées dans la composition des produits. Cependant, les réglementations manquent de cohérence, puisqu'il existe une définition et une logique de gestion d'exposition zéro aux perturbateurs endocriniens, mais sans que les tests concernant les perturbateurs endocriniens soient obligatoires dans les dossiers de demande d'autorisation des produits, en particulier pour les biocides, ce qui rend l'identification des perturbateurs endocriniens très difficile en pratique (31).

3. Le règlement Classification, Labelling, Packaging (CLP)

Le règlement CE N° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (46) appelé CLP (*Classification, Labelling, Packaging*) a pour objectif de garantir un niveau élevé de sécurité pour la santé humaine et l'environnement ainsi que la communication de leurs dangers. Il s'applique à tous les états membres de l'union européenne. Il est entré application le 20 janvier 2009 (47).

Le règlement CLP s'appuie sur le système international de classification et d'étiquetage, le système général harmonisé, émis par les nations unies.

La classification des substances et des mélanges se fait en fonction du danger physique, pour la santé et pour l'environnement. Les dangers pour la santé sont au nombre de 10 : toxicité aiguë, corrosion cutanée ou irritation cutanée, lésions oculaires graves ou irritation oculaire, sensibilisation respiratoire ou cutanée, mutagénicité sur les cellules germinales, cancérogénicité, toxicité pour la reproduction, toxicité spécifique pour certains organes cibles avec exposition unique, toxicité spécifique pour certains organes cibles avec exposition répétée et danger par aspiration. Les dangers sont divisés en catégories, précisant la gravité du danger. Par exemple, les catégories pour les substances toxiques pour la reproduction sont :

- Catégorie 1 : substances avérées ou présumées toxiques pour la reproduction humaine

- Catégorie 2 : substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine

Il est d'ailleurs fait mention d'action sur le système endocrinien pour caractériser les effets sur la toxicité pour la reproduction, ce qui peut correspondre à un effet perturbant le système endocrinien. Pourtant, actuellement le règlement CLP ne comporte pas de classification pour les perturbateurs endocriniens (31) (46).

Le 19 décembre 2022, la Commission Européenne a publié une proposition de révision du règlement CLP (48) ainsi qu'un acte délégué visant à créer de nouvelles classes de dangers (49). Sans opposition du parlement européen ou du conseil européen, l'acte délégué pourrait être accepté dans un délai de deux mois après sa publication, soit le 19 février 2023.

Parmi les nouvelles classes, la commission européenne propose (49):

- Perturbateurs endocriniens pour la santé humaine de catégorie 1 (avérées ou présumées) ou 2 (suspectées)
- Perturbateurs endocriniens pour l'environnement de catégorie 1 (avérées ou présumées) ou 2 (suspectées)

Si cette nouvelle classification entre en vigueur, il est à espérer que le reste de la réglementation s'adapte, notamment pour le règlement des produits cosmétiques qui tient déjà compte des classes CMR.

4. La liste des perturbateurs endocriniens (*The Endocrine Disruptor list*)

Six pays faisant partie de l'union européenne ont décidé de se regrouper afin de mettre en commun les différentes données disponibles sur les perturbateurs endocriniens à la fois au niveau de l'Europe et à leur niveau national. Pour la France, l'Espagne, la Belgique, la Suède, le Danemark et les Pays-Bas, l'objectif est d'améliorer les connaissances sur les perturbateurs endocriniens, mais aussi d'augmenter la transparence, la cohérence ainsi que l'uniformité, et de faciliter la coordination entre les domaines législatifs. Il est aussi possible que l'identification et la réglementation de perturbateurs endocriniens supplémentaires puissent être facilitées par cet unique répertoire d'information.

Ce répertoire unique se compose de trois listes distinctes. Les données classées dans les listes I et II sont basées sur la réglementation de l'union européenne avec le REACH, le BPR, le PPPR, et le Règlement des produits cosmétiques.

Liste I : substances identifiées comme perturbateurs endocriniens au niveau de l'union européenne

Elle contient des substances qui ont fait l'objet d'une évaluation pour leurs propriétés de perturbateur endocrinien, telles que réglementées dans l'UE dans les PPPR, BPR ou REACH, et qui sont identifiées comme perturbateurs endocriniens.

En septembre 2022, aucun composé n'était identifié/réglémenté pour ses propriétés de perturbateur endocrinien en vertu du règlement sur les produits cosmétiques, bien que la Commission ait lancé une analyse documentaire ciblée de certains composés.

Liste II : substances en cours d'évaluation pour des propriétés de perturbation endocrinienne par l'union européenne

Elle concerne des substances qui sont actuellement en cours d'évaluation dans un processus législatif de l'UE en raison de préoccupations concernant d'éventuelles propriétés de perturbation endocrinienne via le REACH, ou dans le cadre du processus obligatoire d'approbation ou de renouvellement (BPR et PPPR). Cela pourrait être dû au fait qu'un État membre ou l'ECHA a inclus le composé sur la liste CoRAP (REACH), ou à cause d'une évaluation en cours des propriétés de perturbation endocrinienne dans le cadre du PPPR, du BPR ou du règlement des produits cosmétiques.

Liste III : Substances examinées, par une autorité nationale d'évaluation, pour avoir des propriétés de perturbation endocrinienne

Elle se base sur des informations nationales issues d'au moins un des pays. Cette liste contient des substances qui sont examinées comme des perturbateurs endocriniens au niveau national dans l'un des États membres participants par une autorité nationale d'évaluation, en raison, par exemple de propriétés perturbatrices endocriniennes ou de similitudes structurelles avec des perturbateurs endocriniens connus.

Il convient de noter que ces composés ne sont pas nécessairement considérés comme des perturbateurs endocriniens suspectés au niveau de l'UE. La Commission européenne ou les États membres peuvent décider à un stade ultérieur de la nécessité d'une évaluation plus approfondie de ces substances.

Les autorités nationales d'évaluation sont les suivantes :

- Danemark : L'agence de protection de l'environnement
- Belgique : Le service public fédéral, santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement
- France : L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES)
- Pays-Bas : Le ministère de l'infrastructure et des eaux
- Espagne : La direction générale de la santé publique et la direction générale pour l'environnement
- Suède : L'agence suédoise des produits chimiques

Les substances concernées mises à jour régulièrement sont à consulter sur le site <https://edlists.org/>

III. Etude de la composition de certains cosmétiques présents en officine

A. Objectif

La pharmacie est un lieu de vente pour les cosmétiques. On y retrouve diverses catégories de cosmétiques. Certaines marques et certains laboratoires souhaitent même être distribués uniquement en officine. Du fait de la présence d'un pharmacien, les consommateurs attendent une qualité et donc une sécurité d'utilisation pour les produits vendus en pharmacie.

Cependant, les produits cosmétiques sont soumis à la même réglementation qu'ils soient vendus dans n'importe quel point de vente ou en officine.

Dans le cadre de la problématique de l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens, j'ai souhaité analyser la composition de certains cosmétiques vendus en officine afin de rechercher la présence de potentiels ingrédients perturbateurs endocriniens issus de la synthèse organique, en excluant les substances naturelles.

B. Méthodologie

Pour réaliser cette étude, j'ai choisi d'analyser les ingrédients d'un échantillonnage de 100 produits cosmétiques vendus en officine.

1. Sélection de l'échantillon

Pour réaliser cet échantillonnage, il a fallu que je choisisse des critères de sélection.

Tout d'abord il fallait choisir des produits qui étaient vendus dans une très grande quantité à l'officine, afin d'être le plus représentatif possible de l'offre réellement proposée au client de pharmacie.

Pour cela, j'ai contacté un organisme qui se charge de récupérer et traiter les données de vente des officines. Il s'agit de la société IQVIA, anciennement Pharmastat. Celle-ci collecte, traite et analyse les données notamment issues du domaine de la santé. Cela concerne 14 000 pharmacies en France (50) sur un total de 21 061 au 1^{er} mai 2021 (51). Cela représente approximativement les données de 2/3 des pharmacies en France.

La société IQVIA a mis à ma disposition la liste des unités les plus vendues à l'échelle nationale, sur une période d'un mois à la date du 25 mars 2020. Cela concerne les catégories suivantes :

- Soins visage pour femme
- Traitement spécifique du visage

- Produits soin yeux pour femme
- Soins visage pour homme
- Produits multi-indications visage

Cette liste se présente sous la forme d'un tableau Excel, comportant le nom du produit, son code EAN (*European Article Numbering*) à 8 ou à 13 chiffres et le volume unitaire de vente.

Le code EAN est une code unique attribué à un produit défini, permettant d'y associer un code barre.

J'ai choisi d'étudier uniquement les cosmétiques à application cutanée et qui, selon les recommandations du fabricant, ne nécessitent pas de rinçage. En effet, ce sont les produits qui resteront au contact de la peau le plus longtemps et dont la pénétration potentielle des composants est la plus élevée.

J'ai volontairement exclu les produits destinés aux nourrissons et aux enfants car la réglementation en termes de composition peut être différente de celle des produits destinés à une population adulte.

2. Tri des données obtenues

Tout d'abord, j'ai regroupé tous les produits de chacune des catégories et je les ai classés par ordre décroissant en fonction de leur volume de vente.

Ensuite j'ai pu éliminer les doublons. En effet, plusieurs lignes de la liste comportaient des produits identiques par la composition, mais différents par la présentation. Un même produit aura un code EAN différent en fonction de son volume ou encore de sa présentation.

De plus, j'ai également éliminé les produits supprimés par les fabricants, qui ne sont donc plus commercialisés. Ils apparaissent encore dans la liste des produits vendus car il reste du stock mais sous peu, ils ne seront plus disponibles sur le marché, et l'étude de leur composition ne paraissait pas appropriée.

Enfin, j'ai sélectionné uniquement les produits à application cutanée sans rinçage, selon les instructions d'utilisation des laboratoires.

Une fois cette liste épurée, elle présentait 478 lignes de produits. J'ai donc réduit la sélection de produits à étudier à 100 références.

3. Identification de la composition de chacun des produits

Pour réaliser mon étude, il a fallu retrouver la liste des ingrédients pour chacune des références présente dans mon échantillon.

Pour cela, je suis allée chercher l'information directement sur le site internet du laboratoire fabriquant le produit.

Lorsque l'information n'était pas disponible par ce biais, j'ai recherché la liste des ingrédients sur des sites internet qui vendent le produit concerné. En effet, la liste des ingrédients est une information substantielle au sens de l'article L.111-1 du Code de la consommation, qui doit figurer sur les sites internet de vente en ligne de produits cosmétiques (52).

Une fois que j'ai pu récupérer la liste INCI pour chaque produit, le travail d'analyse de la composition des cosmétiques a pu commencer.

Pour me faciliter le travail, j'ai regroupé tous les composants de mes 100 produits dans une liste unique. Cela m'a permis d'éliminer tous les composants présents en double portant exactement le même nom. J'obtiens alors la liste de tous les ingrédients rentrant dans la composition de mon échantillon des 100 produits.

J'ai exclu de cette liste tous les composants issus de plantes. En effet, je veux savoir si les produits que j'analyse comporte des perturbateurs endocriniens chimiquement créés par l'homme. Si une plante comporte naturellement une activité qui perturbe le système endocrinien, je ne souhaite pas en tenir compte dans mon étude.

Afin d'identifier chaque composant de la manière la plus précise possible, j'ai recherché pour chacun d'eux leur numéro d'identification CAS et/ou EC. Pour ce faire, j'ai cherché la dénomination de chacun des ingrédients sur le site de l'ECHA (53) ou encore sur le site PubChem (54).

4. Analyse de l'échantillon

Lorsque les composants ont été identifiés, j'ai croisé les numéros EC et CAS avec ceux présents dans la liste établie par The Endocrine Disruptor list (55). Cela m'a donc permis de repérer les composants ayant potentiellement un effet perturbateur endocrinien parmi tous ceux qui entrent dans la composition des produits cosmétiques étudiés.

C. Résultats et analyse

1. Les différentes données chiffrées résultant de l'étude réalisée

Les différents fabricants

Le nombre de références étudiées est de 100. Ces produits sont fabriqués par 17 laboratoires différents avec 49% des produits répartis sur seulement deux fabricants. Nous observons donc la présence de laboratoires plus ou moins leaders sur le marché des cosmétiques en officine. Ces laboratoires sont français pour 12 d'entre eux. Les 5 laboratoires étrangers restent européens.

Le nombre total de composants étudiés

La liste initiale de tous les composants présents dans les 100 produits analysés s'élève à un total de 699 substances.

Après exclusion des produits issus de végétaux, la liste est réduite à 566 substances.

Parmi tous ces ingrédients, il se trouve un certain nombre de doublons. En effet, certaines substances sont présentes sous plusieurs noms différents. Par exemple, l'eau peut apparaître à la fois sous le nom d'EAU, AQUA ou encore WATER.

De plus, certains noms présentent des fautes d'orthographe et sont donc comptabilisés comme deux substances différentes. Par exemple, ISOPROPYL MYRISATE et ISOPROPYL MYRISTATE sont en fait une substance identique.

En tenant compte de ces différentes appellations ou erreurs, le nombre total de composants se réduit à 480.

Enfin, parmi tous ces composants, je n'ai pas pu trouver de numéro d'identification pour 47 d'entre eux, soit un taux de 9,79%.

Au total, 433 composants rentrant dans la formulation des 100 produits cosmétiques sélectionnés ont été étudiés.

Le nombre de composants dans chaque produit

Le graphique de la figure 6 visualise la répartition du nombre de cosmétiques en fonction du nombre d'ingrédients (hors composants d'origine végétale) dans leur composition.

Le nombre de composants par produit est compris entre 6 et 94.

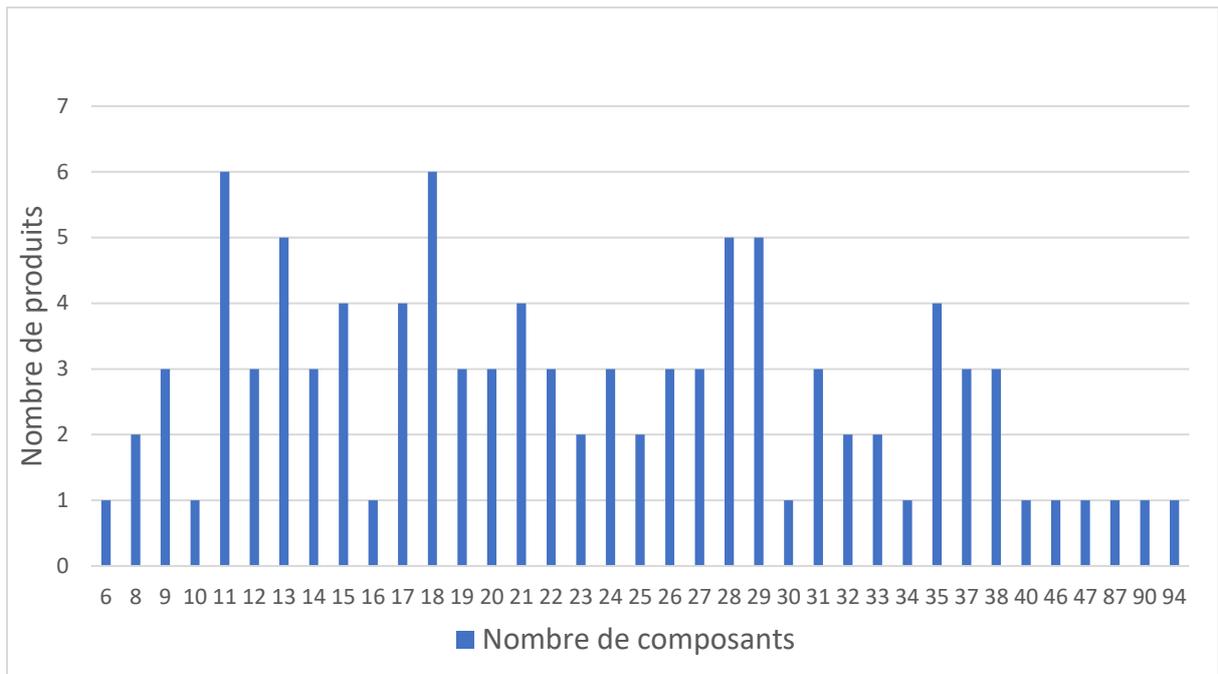


Figure 6 : Nombre de cosmétiques en fonction du nombre d'ingrédients dans les formules

Le graphique de la figure 7 illustre le nombre de cosmétiques en fonction du nombre d'ingrédients dans leurs formules.

En moyenne, les produits contiennent 27,11 ingrédients avec une médiane à 24 ingrédients par produit.

En excluant les produits d'origine végétale, la moyenne descend à 24,55 et la médiane passe à 22 composants par produit.

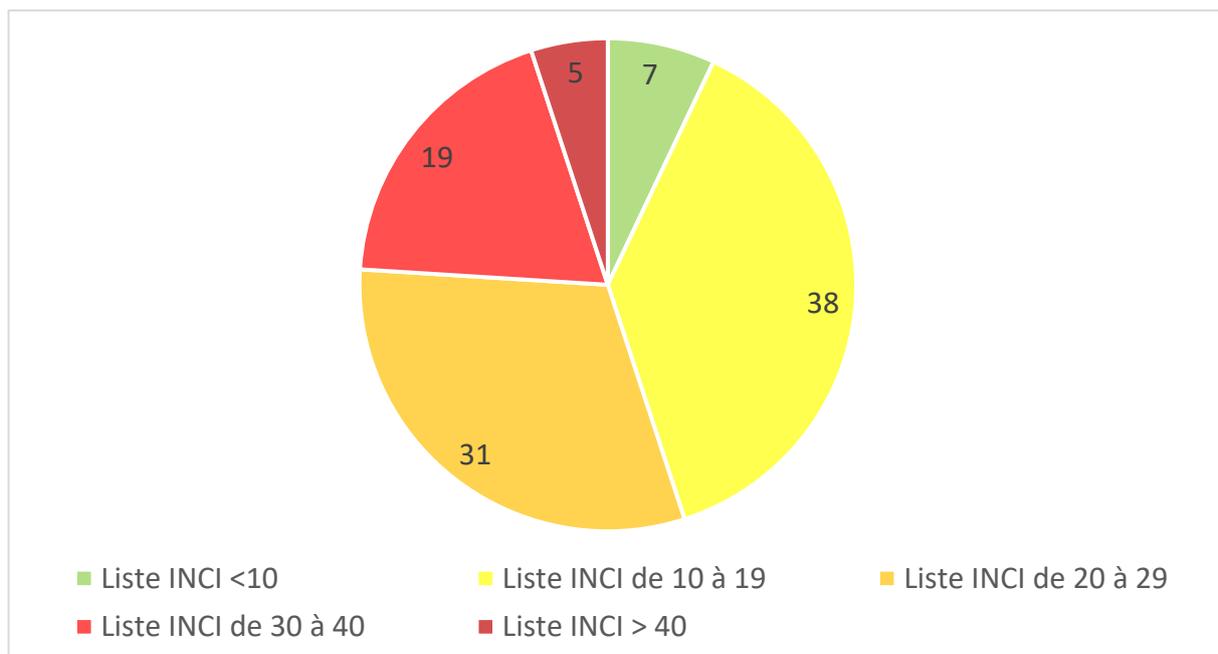


Figure 7 : nombre de cosmétiques en fonction du nombre d'ingrédients (hors végétaux) dans leurs formules.

Parmi les 100 produits étudiés, seulement 7 d'entre eux contiennent moins de 10 ingrédients dans leurs formules.

2. Les ingrédients à propriétés perturbatrices endocriniennes potentielles

A partir de notre liste de 433 ingrédients entrant dans la composition des 100 produits cosmétiques étudiés, 7 d'entre eux sont présents dans le répertoire unique « liste des perturbateurs endocriniens » (§II.D.4) qui classe les molécules en fonction des différentes données disponibles sur leurs effets perturbateurs endocriniens, à la fois au niveau de l'Europe et à leur niveau national. Ces 7 ingrédients appartiennent tous à la liste II, seul 1 ingrédient appartient également à la liste III.

Sur un échantillon de 100 produits cosmétiques parmi les plus vendus en officine, et ne nécessitant pas de rinçage (figure 8), 25 d'entre eux contiennent des substances ayant potentiellement une action de perturbation endocrinienne, et faisant partie de la liste II et de la liste III :

- 16 cosmétiques contiennent une seule substance
- 5 cosmétiques en contiennent 2
- 3 cosmétiques en contiennent 3
- 1 cosmétique en contient 4

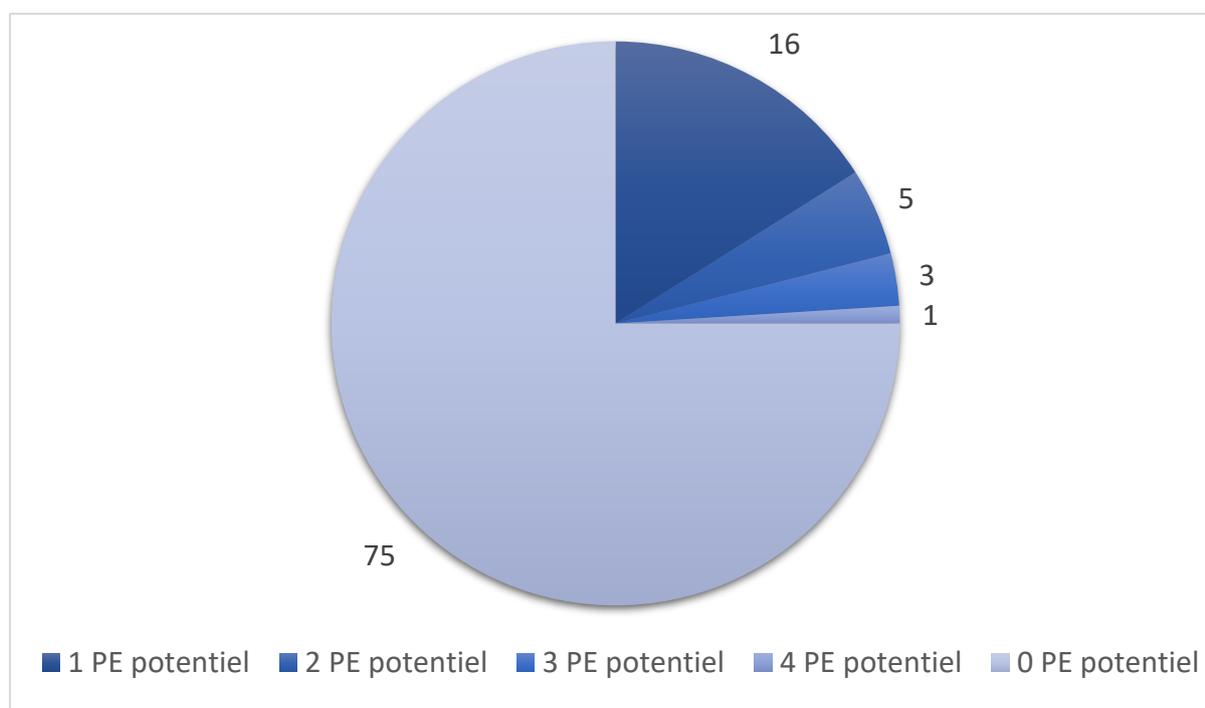


Figure 8 : Nombre de cosmétiques ne nécessitant pas de rinçage en fonction du nombre d'ingrédients perturbateurs endocriniens potentiels.

3. Descriptifs des perturbateurs endocriniens potentiels

Les molécules potentiellement perturbatrices endocriniennes décrites dans ce paragraphe ont été retrouvées dans 25 % de l'échantillon étudié de 100 cosmétiques sans rinçage les plus vendus en pharmacie, et font partie de la liste des perturbateurs endocriniens, et sont décrites ci-après.

a. Acide Salicylique

Fiche d'identité de la molécule (56) (57):

Autre appellation : Salicylic acid, SA, 2-Hydroxybenzoic acid, o-hydroxybenzoic acid

Numéro CAS : 69-72-7

Numéro EC : 200-712-3

Formule moléculaire : $C_7H_6O_3$

Fonction dans les produits cosmétiques :

- Kératolytique
- Anti-séborrhéique
- Conservateur
- Agent parfumant

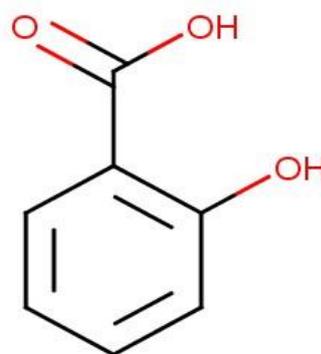


Figure 9 - Structure de l'acide salicylique (56)

Réglementation actuelle (15):

L'usage de l'acide salicylique dans les cosmétiques est limité par le règlement des cosmétiques CE N°1223/2009. Il apparaît dans les annexes III (liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions prévues) et V (liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques)

Les concentrations sont limitées à :

- a) 3% pour les produits à rincer pour les cheveux et la pilosité faciale
- b) 2% pour les autres produits, à l'exception des lotions pour le corps, des ombres pour paupières, des mascaras, des crayons pour les yeux, des rouges à lèvres et des déodorants à bille
- c) 0,5% pour les lotions pour le corps, ombres pour paupières, mascaras, crayons pour les yeux, rouge à lèvres et déodorants à bille
- d) 0,5% en tant que conservateur

Son utilisation est interdite dans les produits destinés aux enfants de moins de 3 ans, dans des applications pouvant conduire à l'exposition des poumons de l'utilisateur final par inhalation et dans les produits bucco-dentaires.

De plus, l'acide salicylique est classé comme potentiellement toxique pour la reproduction au sein du REACH (56).

Evaluation de l'activité perturbatrice endocrinienne :

Le Danemark a évalué l'acide salicylique comme perturbateur endocrinien en 2018 (58). Cependant le rapport ne fait pas réellement de distinction entre l'acide salicylique et les autres sels. Les études présentées qui permettent de conclure à une activité perturbateur endocrinien ne concernent pas l'acide salicylique.

L'acide salicylique a fait l'objet d'une opinion du CSSC en 2018 et revue en 2019 (59). Celle-ci conclut que l'utilisation de cette substance est sûre à la concentration de 0,5%. Elle note cependant que l'acide salicylique est présent dans d'autres sources d'expositions telle que l'alimentation et que l'exposition totale à la substance est sans doute supérieure à l'exposition uniquement cosmétique. Le CSSC décrit l'acide salicylique comme facilement absorbé au niveau cutané. Au vu des divers résultats d'études avec des véhicules différents, le CSSC retient une pénétration cutanée de 60%. Les études disponibles sur la reprotoxicité attestent d'une activité sur le développement fœtal, classant ainsi l'acide salicylique comme reprotoxique de catégorie 2.

Bien que le CSSC classe l'acide salicylique comme sûr dans les cosmétiques, il n'existe actuellement aucune étude ayant réellement exploré une potentielle action perturbatrice endocrinienne. Dans le cadre de la réglementation des produits biocides des tests spécifiques sont en cours afin d'évaluer cette action.

Conclusion : L'acide salicylique est présent dans 3 produits cosmétiques précédemment étudiés. Son action sur le système endocrinien est très peu étudiée.

b. Salicylate de benzyle

Fiche d'identité de la molécule (60) (61):

Autre appellation : Benzyl salicylate, BS, BeS, BzS

N° CAS : 118-58-1

N° EC : 204-262-9

Formule : C₁₄H₁₂O₃

Fonctions dans les produits cosmétiques :

- Absorbant UVA
- Agent parfumant

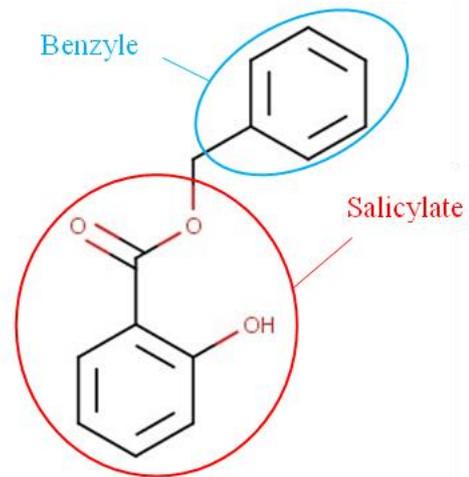


Figure 10 : Structure du salicylate de benzyle (60)

Le salicylate de benzyle fait partie du groupe des salicylates dont la structure de base est la suivante, avec R variant selon les différentes molécules, dans ce cas c'est un groupement benzyle.

Réglementation actuelle (15):

C'est une molécule qui est soumise à des restrictions par le règlement relatif aux produits cosmétiques. En effet, elle apparaît dans l'annexe III (Liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions prévues).

La présence de la substance doit être indiquée dans la liste des ingrédients, lorsque sa concentration est supérieure :

- À 0,001 % dans les produits sans rinçage
- À 0,01 % dans les produits à rincer

Cette obligation d'étiquetage s'applique quelle que soit l'origine de cette molécule : soit un ajout de matière première en tant que tel, soit un ajout d'extrait végétal contenant cette molécule.

Évaluation de l'activité perturbatrice endocrinienne :

Le salicylate de benzyle était soumis à une évaluation plus approfondie au niveau européen. En effet, il était inscrit au CoRAP en tant que potentiel perturbateur endocrinien. L'évaluation devait être faite par l'Allemagne pour l'année 2022 (62). Le salicylate de benzyle a été retiré du CoRAP car « la génération d'informations dans le cadre de l'évaluation de la substance est considérée comme une faible priorité ». En effet, de nouvelles informations sont attendues de

l'évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne de l'acide salicylique, qui est un métabolite de la substance, et qui pourrait influencer l'évaluation de la perturbation endocrinienne de la substance (63).

Le salicylate de benzyle est structurellement similaire à d'autres molécules de la même famille ayant montré de potentielles propriétés endocriniennes *in vitro*. Il s'agit par exemples de 2 autres molécules utilisées comme filtre UV chimique dans les crèmes, lotions, rouge à lèvres et huiles solaires : l'homosalate, obtenu par estérification de l'acide salicylique avec le 3,3,5-triméthylcyclohexanol (64) ou encore le 2-éthylhexyl salicylate, obtenu par estérification de l'acide salicylique avec le 2-éthylhexanol (62).

Parmi les études scientifiques qui ont montré un effet oestrogénique, anti-oestrogénique et anti-androgénique du salicylate de benzyle, il y a notamment :

- Miller *et al.* (2001) (65) :

Objectif : Etude de l'activité oestrogénique des additifs phénoliques, dont le salicylate de benzyle, *in vitro*.

Méthode : Les essais sont réalisés avec des levures recombinées sensibles à l'œstrogène. Les cellules ont été génétiquement modifiées. Elles présentent le gène du récepteur humain alpha à l'œstrogène (hER α) couplé à un gène rapporteur. En présence de molécules se fixant à ce récepteur, il se produit une réaction colorée, permettant de mesurer l'activité oestrogénique par spectrophotométrie.

Résultats : Parmi toutes les substances testées, le salicylate de benzyle affiche une activité oestrogénique détectable. Il s'agirait d'un agoniste partiel des récepteurs oestrogéniques. En comparaison à l'œstrogène, la puissance oestrogénique du salicylate de benzyle est de 1 / 600 000.

- Hashimoto *et al.* (2003) (66) :

Objectif : Etude de l'activité oestrogénique de conditionneur de tissu, dont le salicylate de benzyle.

Méthode : Les essais *in vitro* consistent à faire des tests de E-screen en utilisant des cellules humaines de cancer du sein répondant aux œstrogène (MCF-7). La prolifération est appréciée par la mesure de la biomasse totale grâce à la sulforthodamine B.

Résultats : Dans les conditions expérimentales, le salicylate de benzyle augmente significativement la prolifération des cellules MCF-7 à une concentration de 10^{-5} M.

- Kunz et Fent (2006) (67) :

Objectif : Etude d'une série de filtres UV pour de multiples activités hormonales *in vitro* et évaluation de la valeur prédictive *in vitro* et *in vivo* de ces résultats sur les poissons, dont le salicylate de benzyle.

Méthode : Les essais sont réalisés sur des levures recombinées portant des récepteurs oestrogénique (hER α) et androgénique (hAR) humains. Les substances de références sont l'estradiol (E2) pour l'activité oestrogénique, le 4-hydrotamoxifène pour l'activité anti-oestrogénique, le 4,5-hydrotestosterone (DHT) pour l'activité androgénique et le flutamide pour l'activité anti-androgénique.

Résultat : Les essais ont mis en évidence une activité hormonale *in vitro* du benzyle salicylate.

- Activité oestrogénique : faiblement positive ce qui suppose un agoniste partiel au récepteur hER α avec une Concentration Efficace médiane (EC₅₀) de $1,66 \cdot 10^{-4}$ M.
- Activité anti-oestrogénique : fortement positif, le salicylate de benzyle exerce une inhibition complète de l'activité de l'E2. La Concentration Inhibitrice médiane (IC₅₀) est de $9,45 \cdot 10^{-5}$ M.
- Activité androgénique : non détectée
- Activité anti-androgénique : Fortement positive avec une inhibition complète du DHT. L'IC₅₀ du salicylate de benzyle est de $2,58 \cdot 10^{-6}$ M.

- Charles et Darbre (2009) (26) :

Objectif : L'étude s'est intéressée, entre autres, à l'activité oestrogénique du salicylate de benzyle.

Méthode : Leurs essais ont été réalisés *in vitro*, en se servant de lignée cellulaire humaine du cancer du sein répondant à l'oestrogène (MCF-7)

Résultats : A une concentration de 10^{-4} M, le salicylate de benzyle augmente la croissance des cellules MCF-7 au même niveau qu'une concentration de 10^{-8} M d'estradiol. De plus cet effet peut être inhibé par un anti-oestrogénique (fluvestrant).

- Zhang *et al.* (2012) (68) :

Objectif : L'étude s'intéresse au potentiel oestrogénique des salicylates et le possible risque sur la santé par leurs utilisations dans l'alimentation et les cosmétiques.

Méthode : Des essais *in vitro* biochimiques de liaison d'un co-activateur aux récepteurs humains oestrogéniques alpha (hER α) sont réalisés. *In vivo*, l'étude utilise des essais utéro-trophiques chez la souris et le rat immatures après ingestion des substances testées.

Résultats : *In vitro*, le salicylate de benzyle a montré une activité agoniste pour le récepteur hER α avec une augmentation dose-dépendante. La limite acceptable d'exposition journalière est calculée à 0,0294 ppm soit 29,4 μ g/l.

In vivo, les essais utéro-trophiques sur les rongeurs se sont aussi révélés significatifs. En effet, ils ont montré une augmentation significative du poids de l'utérus à des doses de 3,7, 11,1, 33,3, 100 et 300 mg/kg/j. L'étude met aussi en évidence que l'exposition cutanée et l'ingestion journalière des esters de salicylate peut être transformée en concentration équivalente en estradiol (EEQ). Pour l'exposition cutanée du salicylate de benzyle, le résultat est de 162 ng EEQ/kg/j.

- Jiménez-Díaz *et al.* (2013) (69) :

Objectif : Evaluation de la présence de filtre UV (dont le salicylate de benzyle) dans le placenta humain par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse et évaluation de leur activité endocrine *in vitro*.

Méthode : Les placentas sont issus d'une étude de cohorte (projet INMA) basée sur la population menée en Espagne et qui a pour objectif d'étudier le rôle des polluants environnementaux présents dans l'air, l'eau et l'alimentation pendant la grossesse et la petite enfance. Ils sont récupérés immédiatement après l'accouchement.

Les essais *in vitro* sont des tests E-screen. L'activité oestrogénique est étudiée grâce au test de prolifération des cellules de cancers du sein chez l'homme (MCF-7). L'activité androgénique est vérifiée grâce à des cellules d'adénocarcinome prostatique portant le récepteur androgénique hAR couplé au gène rapporteur à la luciférase.

Résultats : Le salicylate de benzyle n'a pas été détecté au niveau du placenta, par les essais *in vitro* qui ont tous été négatifs pour des concentrations comprises entre 0,01 et 10 μ M, soit entre 10^{-8} et 10^{-5} M.

Conclusion :

Le salicylate de benzyle est présent dans 4 produits parmi les 25 concernés, aucun n'affiche un indice de protection solaire. Il est à noter que le salicylate de benzyle est naturellement présent dans certains extraits végétaux tels que le jasmin ou les huiles essentielles avec l'ylang-ylang par exemple. De par la réglementation, la présence de salicylate de benzyle doit apparaître dans la liste des ingrédients à partir d'une certaine concentration, mais cela ne tient pas compte de la provenance de la molécule. En effet, il n'est pas obligatoirement rajouté volontairement comme

ingrédient, seulement présent à cause des végétaux entrant dans la composition du produit cosmétique.

Les tests décrits par Charles et Dabre (2009) et Jiménez-Díaz *et al.* (2013) illustrent que chaque test vaut pour lui-même : avec le test Charles et Darbre (2009) il y a un effet perturbateur endocrinien alors qu'avec le test Jiménez-Díaz *et al.* (2013) il n'y a pas d'effet perturbateur endocrinien. Ces résultats sont donc chacun à prendre en compte, et ne peuvent pas être comparés car ils sont différents et réalisés à des concentrations différentes.

c. Salicylate d'octyle

Fiche d'identité de la molécule (70) (71):

Autres noms : 2-ethylhexyl salicylate, 3, Ethylhexyl Salicylate, EtHx-Sal, octyl salicylate, OS

Numéro EC : 204-263-4

Numéro CAS : 118-60-5

Formule : C₁₅H₂₂O₃

Fonction dans les produits cosmétiques :

- Absorbant UV
- Filtre UV
- Agent stabilisant

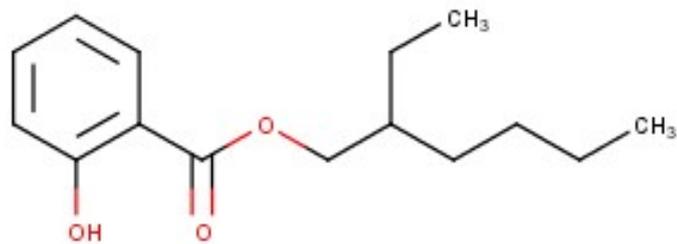


Figure 11 : Structure du salicylate d'octyle (70)

Réglementation actuelle (15):

Cette molécule fait partie de l'annexe VI (liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques) du règlement des produits cosmétiques. Sa concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi est de 5%.

Évaluation de l'activité perturbatrice endocrinienne :

Il existe une ancienne opinion scientifique du CSSC concernant le salicylate d'octyle, datant de 1998 (72). Celle-ci fournit peu d'informations concernant l'activité endocrinienne de la molécule. Concernant la pénétration cutanée, elle est jugée faible, sans pour autant de précision.

Le salicylate d'octyle a été inscrit au CoRAP par l'Allemagne en 2018 pour potentiel effet perturbateur endocrinien, notamment oestrogénique (73). Elle propose des essais supplémentaires pour mieux évaluer son activité.

Cette inscription se base sur plusieurs études, dont deux ont déjà été citées précédemment :

- Miller *et al.* (2001) (65):

Objectif : Etude de l'activité oestrogénique des additifs phénoliques, dont le salicylate d'octyl, *in vitro*.

Méthode : Les essais sont réalisés avec des levures recombinées sensibles à l'œstrogène. Les cellules ont été génétiquement modifiées. Elles présentent le gène du récepteur humain alpha à l'œstrogène (hER α) couplé à un gène rapporteur. En présence de molécules se fixant à ce récepteur, il se produit une réaction colorée, permettant de mesurer l'activité oestrogénique par spectrophotométrie.

Résultats : Dans cet essai, le salicylate d'octyle a une faible activité oestrogénique. En effet, il produit une courbe dose-effet moins profonde que celle de l'œstrogène. Il s'agirait ici aussi d'un agoniste partiel de l'œstrogène. La puissance oestrogénique (niveau de réponse de 10%) a été défini à 1 / 2000000, en comparaison à l'œstrogène.

- Kunz et Fent (2006) (67) :

Objectif : Etude d'une série de filtres UV pour de multiples activités hormonales *in vitro* et évaluation de la valeur prédictive *in vitro* et *in vivo* de ces résultats sur les poissons, dont le salicylate d'octyle.

Méthode : Les essais sont réalisés sur des levures recombinées portant des récepteurs oestrogéniques (hER α) et androgéniques (hAR) humains. Les substances de références sont l'estradiol (E2) pour l'activité oestrogénique, le 4-hydrotamoxifène pour l'activité anti-oestrogénique, le 4,5-hydrotestosterone (DHT) pour l'activité androgénique et le flutamide pour l'activité anti-androgénique.

Résultats : Les essais ont mis en évidence une activité hormonale *in vitro* du benzyle salicylate.

- Activité oestrogénique : il n'y a aucune activité
- Activité anti-oestrogénique : fortement positif, le salicylate d'octyle exerce une inhibition complète de l'activité de l'E2. L'IC₅₀ est de 6,23.10⁻³ M.
- Activité androgénique : il affiche un comportement en partie androgénique avec une courbe dose-effet sous-maximale. L'EC₅₀ est de 1,14.10⁻⁴ M.
- Activité anti-androgénique : Fortement positif avec une inhibition complète du DHT. L'IC₅₀ du salicylate d'octyl est de 7,34.10⁻⁶ M.

Une troisième étude vient également justifier l'inscription au CoRAP :

- Morohoshi *et al.* (2005) (74) :

Objectif : Evaluation de l'activité oestrogénique de 37 composants de crèmes solaires commercialisées, par des essais *in vitro*

Méthode : Deux tests ont été réalisés. Le premier est un test ELISA étudiant la liaison compétitive aux récepteurs à l'œstrogène. Le second est un test sur levures recombinées pour l'œstrogène. Ces deux tests se font avec ou sans ajout d'une préparation de foie de rat appelée S9mix, afin de mieux comprendre les effets d'une métabolisation des composés par les mammifères.

Résultats : Sans l'ajout du S9 mix, le test ELISA est négatif alors que pour le test sur les levures il y a une faible activité oestrogénique (moins de 0,00005% d'œstrogène). Avec le S9 mix, le salicylate d'octyle a une légère affinité qui n'atteint pas 50% de l'inhibition.

Conclusion : La difficulté pour évaluer un effet perturbateur endocrinien est encore illustrée ici. D'une part, le salicylate d'octyle pourrait avoir une faible activité perturbateur endocrinien, et ces résultats mériteraient des essais complémentaires afin de confirmer ou non l'effet perturbateur endocrinien. D'autre part, l'action à très faibles concentrations remet en question la réglementation qui aujourd'hui impose un maximum de 5% de salicylate d'octyle dans les produits cosmétiques. Il se pourrait que cette réglementation ne protège pas contre un potentiel effet perturbateur endocrinien. Le salicylate d'octyle est présent dans 5 produits cosmétiques dont 4 indiquent un indice de protection solaire.

d. Hydroxytoluène butylé

Fiche d'identité de la molécule (75) (76)

Autre appellation : 2,6-di-tert-butyl-p-cresol, butylhydroxytoluène, BHT

Formule : C₁₅H₂₄O

N° CAS : 128-37-0

N° EC : 204-881-4

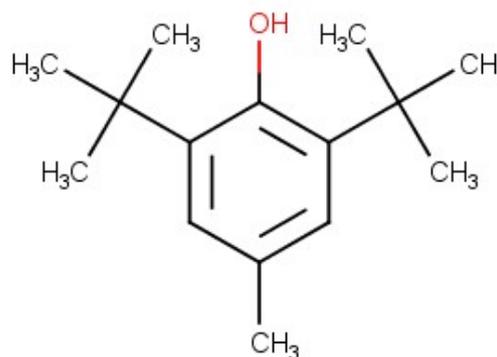


Figure 12 : Structure de l'Hydroxytoluène butylé (75)

Fonctions dans les produits cosmétiques :

- Antioxydant
- Agent parfumant et fragrance

Réglementation actuelle (15):

Le 20 novembre 2022 la Commission Européenne a publié un règlement (UE) 2022/2195 modifiant le règlement des produits cosmétique. L'hydroxytoluène butylé fait maintenant partie de l'annexe III (Liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions prévues).

Sa concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi ne doit pas dépasser :

- 0,001 % dans les bains de bouche
- 0,1 % dans les dentifrices
- 0,8 % dans les autres produits à rincer et sans rinçage

Evaluation de l'activité perturbatrice endocrinienne :

L'hydroxytoluène butylé a fait l'objet de plusieurs évaluations récentes.

Tout d'abord par l'autorité européenne pour la sécurité alimentaire (EFSA) qui a publié en 2012 un avis scientifique sur la réévaluation de l'hydroxytoluène butylé en tant qu'additif alimentaire (77).

L'évaluation suivante est celle de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) en 2016 (78) dans le cadre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE). Cette évaluation conclut à une action thyroïdienne de l'hydroxytoluène butylé potentiellement due à une augmentation du catabolisme hépatique des hormones thyroïdiennes. Pour autant, l'ANSES a demandé un complément d'évaluation. Au niveau européen, l'hydroxytoluène butylé a fait l'objet d'une inscription au plan d'action continu communautaire (CoRAP) de l'ECHA pour plusieurs motifs de préoccupation dont le potentiel effet perturbateur endocrinien (79). Il est aussi inscrit sur la liste d'évaluation des perturbateurs endocriniens de l'ECHA comme perturbateur endocrinien potentiel (80).

La dernière évaluation est celle de la CSSC en 2021 (81). Son objectif est de définir si l'hydroxytoluène butylé est sûr pour une utilisation à une concentration maximale de 0,1% dans les bains de bouche, de 0,01% dans les dentifrices, de 0,8% dans les produits cosmétiques avec ou sans rinçage.

Toutes ces évaluations se basent sur de nombreuses études, dont les études *in vitro* les plus récentes sont :

- Pop A. *et al.* (2016) (82) :

Objectif : Etudier les effets (anti)androgéniques *in vitro* individuels et combinés de certains additifs alimentaires et conservateurs dans les cosmétiques, comprenant l'hydroxytoluène butylé.

Méthode : L'exposition de cellules cancéreuses de sein humain (MDA-kb2) à des agonistes des récepteurs androgéniques induit l'expression du gène rapporteur (codant pour la luciférase) et la luminescence peut être mesurée afin de surveiller l'activité de la protéine rapporteuse. Dans le cas de l'évaluation de l'effet anti-androgène, les substances ou les mélanges binaires ont été testés en présence d'une concentration fixe d'un agoniste aux récepteurs androgéniques puissant, la dihydrotestostérone (DHT).

Résultats : Pour l'hydroxytoluène butylé, il n'y a aucun effet androgénique. L'activité anti-androgénique est faible à une concentration comprise entre 0,3 et 300 μM . L' IC_{50} est de 43.2 μM .

- Pop A. *et al.* (2018) (83) :

Objectif : L'étude *in vitro* porte sur l'activité oestrogénique et anti-oestrogénique de plusieurs molécules, dont l'hydroxytoluène butylé.

Méthode : Les essais se font sur 2 types de lignées cellulaires cancéreuses (T47D-Kbluc et MCF-7) sensibles aux œstrogènes.

Résultats : L'hydroxytoluène butylé montre une faible activité anti-oestrogénique avec les cellules MCF-7.

- Yang *et al.* (2018) (84) :

Objectif : Les effets des antioxydants phénoliques synthétiques sur la synthèse des hormones stéroïdiennes, ici l'œstrogène.

Méthode : Lors de cette étude, l'activité oestrogénique est montrée via l'expression de luciférase par les cellules MVNL et la production d'œstrogène par les cellules H295R lors de l'exposition à l'hydroxytoluène butylé.

Résultats : Les résultats sont négatifs avec les cellules MVNL. Pour les cellules H295R, l'hydroxytoluène butylé induit une augmentation modérée du taux d'œstrogène.

Il existe de très nombreuses études *in vivo*, pour la plupart anciennes. Entre 1961 et 2008, le CSSC recense 22 études (81). La plupart ont été faites sur des rongeurs. Le CSSC note aussi, concernant ces études, que l'hydroxytoluène butylé pourrait agir sur la thyroïde par

augmentation du catabolisme hépatique des hormones thyroïdiennes. Il précise qu'en l'état actuel des connaissances, il n'existe aucune preuve directe de ce mécanisme d'action. Le comité souligne que l'hydroxytoluène butylé impacte principalement le foie, lors de l'ingestion, à des doses de 25 mg/kg pc/jour.

Le CSSC conclut que, sur la base des connaissances actuelles en termes d'activité perturbatrice endocrinienne, l'hydroxytoluène butylé est sûr comme ingrédient à une concentration maximale de 0,8% dans les produits cosmétiques avec et sans rinçage.

Conclusion :

L'hydroxytoluène butylé est présent dans 11 cosmétiques contenant des perturbateurs endocriniens potentiels. Bien que les doutes sur le mode d'action et les effets de la molécule ne soient pas levés, celle-ci est toujours autorisée, mais réglementée. Pour s'adapter à la réglementation récemment entrée en vigueur, les compositions de ces produits sont peut-être amenées à évoluer. Ce sera une obligation légale si la concentration dépasse 0,8% à partir du 1^{er} janvier 2024.

e. Méthoxycinnamate d'octyle

Fiche d'identité de la molécule (85) (86):

Autres noms : Ethylhexyl Methoxycinnamate, 2-Ethylhexyl trans-4-methoxycinnamate, Octyl méthoxycinnamate, OMC

Numéro EC : 629-661-9

Numéro CAS : 83834-59-7

Formule : C₁₈H₂₆O₃

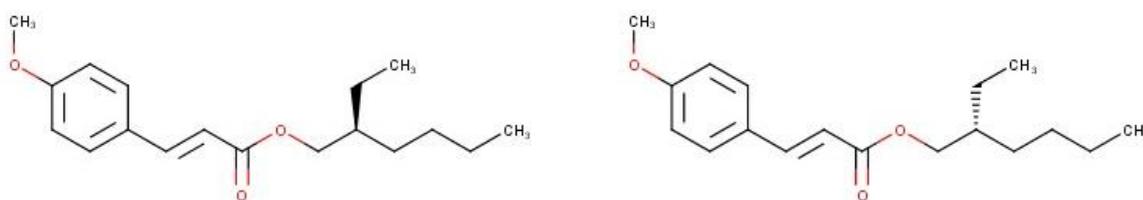


Figure 13 - Structure du méthoxycinnamate d'octyle (85)

Fonction dans les produits cosmétiques :

- Agent stabilisant
- Absorbant UV
- Filtre UV

Réglementation actuelle (15): Le méthoxycinnamate d'octyle fait partie de l'annexe VI (liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques) du règlement sur les produits cosmétiques. Sa concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi est limitée à 10 %.

Evaluation de l'activité perturbatrice endocrinienne :

Le méthoxycinnamate d'octyle a fait l'objet de plusieurs avis, dont notamment une évaluation en 2012 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) qui correspond maintenant à l'ANSM (87). Cette évaluation porte sur le risque lié à l'utilisation du méthoxycinnamate d'octyle dans les produits cosmétiques. Celle-ci s'appuie sur les évaluations précédentes du CSSC en 1996 et en 2001, ainsi que sur de nombreuses études.

Les deux opinions du CSSC concluent que l'utilisation du méthoxycinnamate d'octyle est sûre dans les produits cosmétiques. Celle de 2001 se base sur une nouvelle étude :

- Schlumpf *et al.* (2001) (88):

Objectif : Evaluation *in vitro* et *in vivo* de l'activité oestrogénique des filtres UV.

Méthodes : Le test *in vitro* est celui de la prolifération des cellules MCF-7. Le test *in vivo* est un test utéroprolifératif (étude du poids de l'utérus) réalisé sur des rats femelles immatures.

Résultats : Pour le test *in vitro*, le méthoxycinnamate d'octyle augmente la prolifération cellulaire avec une EC₅₀ de 2,37 µM, contre 1,22 pM pour l'œstradiol.

Pour le test *in vivo*, le méthoxycinnamate d'octyle induit une augmentation du poids de l'utérus de façon dose-dépendante. La Dose Efficace médiane (ED₅₀), c'est-à-dire la dose nécessaire pour induire 50% de l'augmentation maximum du poids de l'utérus, est de 934 mg/kg pc/j.

L'opinion du CSSC précise que l'étude ne respecte pas les directives de l'OCDE (§ II.C.3) et que l'étude comporte de nombreuses déviations.

Depuis 2001, d'autres études ont été réalisées concernant l'activité du méthoxycinnamate d'octyle. Elles sont citées dans l'évaluation de l'AFSSAPS :

- Inui *et al.* (2003) (89) :

Objectif : Effets des filtres UV et des conservateurs sur la production de vitellogénine et choriogénine chez le poisson.

Méthodes : L'activité oestrogénique du méthoxycinnamate d'octyle se base sur la production de vitellogénine et de choriogénine, qui sont connues pour être produites par

des gènes répondant à l'œstrogène. Les poissons sont exposés à des doses de méthoxycinnamate allant de 0,034 à 34 mM.

Résultats : Le méthoxycinnamate d'octyle augmente la concentration plasmatique de vitellogénine ainsi que l'expression de l'ARN messager pour les récepteurs à l'œstrogène du foie.

- Janjua *et al.* (2004) (90):

Objectif : Evaluation de l'absorption systémique des filtres solaires après une application sur le corps entier et des effets sur taux d'hormones de la reproduction chez l'homme.

Méthodes : Il s'agit d'une étude de 2 semaines en simple aveugle sur 32 volontaires dont 15 jeunes hommes et 17 femmes ménopausées. La première semaine permet d'obtenir les valeurs de références. La seconde semaine, les volontaires appliquent 40 g de crème solaire contenant 10% de méthoxycinnamate d'octyle, soit une quantité de 4 g de méthoxycinnamate. Il y a un dosage plasmatique et urinaire ainsi qu'un dosage des hormones de la reproduction (hormone folliculo-stimulante et hormone lutéinisante).

Résultats : Pour le méthoxycinnamate d'octyle, les résultats mesurés sont :

- Taux plasmatique : 10 ng/ml chez la femme et 20 ng/ml chez l'homme. Il n'y a pas d'effet d'accumulation.
- Taux urinaire : 5 ng/ml chez la femme et 8 ng/ml chez l'homme. Il n'y a pas d'effet d'accumulation non plus.
- Il n'y a pas de changement significatif des taux d'hormones, aussi bien chez l'homme que la femme.

- Schneider *et al.* (2005) (91):

Objectif : Etude de la toxicité du méthoxycinnamate d'octyle sur deux générations de rats via l'alimentation.

Méthodes : Administration sur deux générations du méthoxycinnamate d'octyle par l'alimentation aux doses de 0, 150, 450 et 1000 mg/kg pc/j

Résultats : Les effets à la dose de 1000 mg/kg pc/j sont une réduction du poids corporel, augmentation du poids du foie, éosinophilie cytoplasmique et retard de maturation sexuelle chez les petits. La NOAEL retenue est de 450 mg/kg pc/j.

Ces trois études mettent en avant une potentielle activité sur l'activité hormonale. L'évaluation de l'AFSSAPS regroupe toutes les études concernant plus précisément l'effet sur le système endocrinien. Elle présente les différentes études *in vitro* dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résumé des résultats des études *in vitro* évaluant le potentiel perturbateur endocrinien du méthoxycinnamate d'octyle (87)

| Effets étudiés | Résultats | Références |
|------------------------|--|---------------------------------------|
| Activité androgénique | Négatif (10^{-5} M) | Ma <i>et al.</i> , 2003 |
| Activité oestrogénique | Faible affinité pour ER α (100 μ M) mais pas d'affinité pour ER β | Schreurs <i>et al.</i> , 2005 |
| Activité androgénique | Négatif | |
| Activité progestatique | Négatif | |
| Activité oestrogénique | Négatif (10 et 37,5 μ M) | Morohoshi <i>et al.</i> , 2005 |
| Activité oestrogénique | Négatif (10^{-3} M) | Seidlova-Wuttke <i>et al.</i> , 2006a |
| Activité oestrogénique | Faible activité oestrogénique ($4 \cdot 10^{-3}$ M) | Kunz <i>et al.</i> , 2006 |
| Activité androgénique | Faible activité androgénique ($EC_{50} = 10^{-2}$) Faible activité antiandrogénique ($IC_{50} = 10^{-4}$) | |

Les différentes études *in vivo* sont aussi présentées :

- Schmutzler *et al.* (2004) (92):

Objectif : Evaluation des effets de certains composés suspectés perturbateurs endocriniens sur les niveaux de thyrotropine et d'hormones thyroïdiennes dans le sérum, ainsi que les paramètres de l'action des hormones thyroïdiennes dans le foie, le cœur et les reins

Méthode : L'étude est réalisée sur des rats ovariectomisés traités pendant 12 semaines avec du méthoxycinnamate d'octyle dans leur alimentation à 2 doses (2,5 g/kg pc/j et 12,5 g/kg pc/j). L'alimentation d'un des groupes contient du soja contrairement au reste des individus. Les paramètres mesurés sont les taux sériques de Thyroïdostimuline (TSH), Triiodothyronine (T3) et Thyroxine (T4), la peroxydase thyroïdienne (TPO) qui catalyse la synthèse des hormones thyroïdiennes, l'activité de l'enzyme malique (marqueur de l'activité thyroïdienne) dans le foie, le cœur et les reins et l'activité de la 5'deiodinase de type I (enzyme stimulée par les hormones thyroïdiennes) dans le foie.

Résultats : L'exposition au méthoxycinnamate d'octyle induit une légère augmentation de l'enzyme malique. La 5'deiodinase de type I est diminuée. Il n'y a eu aucune incidence sur la TPO. Les taux de THS ont augmenté, uniquement quand l'alimentation

contient du soja. Le taux de T4 est diminué alors que le taux de T3 n'est pas modifié de façon significative.

L'étude conclut à une action sur les hormones thyroïdiennes bien que les modifications ne soient pas compatibles avec les systèmes de rétrocontrôle connus.

- Klammer *et al.* (2005) (93):

Objectif : Evaluation du risque multi-organique des propriétés oestrogéniques du méthoxycinnamate d'octyle *in vivo*

Méthode : Etude réalisée sur des rats adultes ovariectomisés, traités par gavage durant 5 jours à 5 doses de méthoxycinnamate d'octyle allant de 10 à 1000 mg/kg pc/j. Le composé contrôle est l'E2. Il y a une mesure des niveaux d'expression de marqueurs d'action oestrogénique dans plusieurs organes et une évaluation des paramètres métaboliques par dosage des concentrations sériques en leptine, cholestérol, lipoprotéine, glucose et triglycérides.

Résultats : L'étude conclut que le méthoxycinnamate d'octyle a des effets oestrogéniques et non oestrogéniques, à la dose de 1000 mg/kg pc/j. Aucune explication du mécanisme d'action n'a été proposée.

- Seidlova-Wuttke *et al.* (2006)a (94):

Objectif : Comparaison des effets de l'estradiol (E2) avec deux filtres UV sur plusieurs paramètres utérins, vaginaux et osseux

Méthode : Etude réalisée sur des rats ovariectomisés, traités durant 3 mois avec du méthoxycinnamate d'octyle, administré par l'alimentation à 2 doses d'environ 200 mg/kg pc/j et 1000 mg/kg pc/j. Les paramètres utérins et vaginaux mesurés sont les variations histologiques, ainsi que l'expression génique des récepteurs aux œstrogènes, des récepteurs à la progestérone et des récepteurs à l'IGF-1 (gènes régulés par l'œstrogène). Le poids de l'utérus est aussi pris comme paramètre. Les paramètres osseux retenus sont la densité osseuse et les concentrations d'ostéocalcine sérique et du produit de dégradation du collagène C-terminal. Ce sont des paramètres qui sont diminués chez les individus ovariectomisés et qui redeviennent normaux en présence d'E2.

Résultats : Le traitement par le méthoxycinnamate d'octyle induit une faible augmentation du poids de l'utérus, ainsi que des effets sur l'histologie de l'utérus et du vagin. Les récepteurs aux œstrogènes n'ont pas été affectés le méthoxycinnamate d'octyle contrairement aux autres récepteurs qui ont été significativement stimulés. Au niveau osseux le méthoxycinnamate d'octyle n'a pas aidé à prévenir la perte de densité

osseuse, mais il a eu un effet positif sur les deux autres paramètres. L'étude conclut que le méthoxycinnamate d'octyle a bien des effets dans l'utérus et dans le vagin après un traitement de 3 mois de rates ovariectomisées, alors qu'il n'a pas eu d'effet anti ostéoporotiques au niveau de l'os. Les résultats sont majoritairement retrouvés aux 2 doses testées. Les mécanismes n'ont pas été identifiés.

- Seidlova-Wuttke *et al.* (2006)b (95):

Objectif : Comparaison des effets de l'estradiol avec ceux du méthoxycinnamate d'octyle sur les tissus adipeux, les lipides et les hormones hypophysaires

Méthode : Etude réalisée sur des rats ovariectomisées, traitées durant 3 mois avec le méthoxycinnamate d'octyle, administré par l'alimentation à 2 doses d'environ 200 mg/kg pc/j et 1000 mg/kg pc/j.

Résultats : Le méthoxycinnamate d'octyle a des effets sur plusieurs paramètres métaboliques tels que l'homéostasie des graisses et des lipides, ainsi que la production d'hormones thyroïdiennes majoritairement à la dose la plus élevée. Le mécanisme n'est pas établi.

- Klammer *et al.* (2007) (96):

Objectif : Evaluation des effets d'un traitement de 5 jours avec du méthoxycinnamate d'octyle sur l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien

Méthode : L'étude est réalisée sur des rats adultes ovariectomisés, traités par gavage durant 5 jours à 5 doses de méthoxycinnamate d'octyle allant de 10 à 1000 mg/kg pc/j. Le composé contrôle est l'E2. Les paramètres étudiés sont les taux sériques de TSH, T4 et T3, l'expression de l'ARNm hypothalamique de l'hormone thyrotrope (TRH), l'expression protéique du symporteur d'iodure de sodium (NIS) et du récepteur TSH. Les activités de la peroxydase thyroïdienne (TPO) dans la thyroïde et de la 5'déiodinase de type I dans le foie sont aussi mesurées.

Résultats : Après le traitement au méthoxycinnamate d'octyle, les taux de TSH, T3 et T4 ont diminué. L'expression de l'ARNm de la TRH et l'expression protéique du NIS sont inchangées, mais il y a eu une augmentation des récepteurs TSH. L'activité de la TPO est inchangée alors que la 5'déiodinase a diminué. Ces résultats sont observables aux doses de 333 et 1000 mg/kg pc/j.

L'étude conclut qu'il y a une interférence non oestrogénique du méthoxycinnamate d'octyle sur l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien avec une réponse inadéquate du rétrocontrôle, au vu de la diminution des hormones thyroïdiennes.

- Carbone *et al.* (2010) (97):

Objectif : Evaluation des effets *in vitro* du méthoxycinnamate d'octyle sur la libération de Gn-RH et d'acides aminés neurotransmetteurs par l'hypothalamus de rats adultes.

Méthode : C'est en réalité une étude *ex vivo*. En effet, elle est réalisée avec des rats mâles et femelles normaux, castrés ou stérilisés auxquels il est administré ou non de la testostérone ou de l'estradiol. Ensuite, l'hypothalamus est prélevé après le sacrifice et trempé dans une solution de méthoxycinnamate d'octyle à une concentration de $2,63 \times 10^{-7}$ M.

Résultats : Le méthoxycinnamate d'octyle a significativement diminué la libération de Gn-RH chez les rats mâles et femelles normaux, ainsi que chez les rats castrés avec un traitement substitutif. Aucun effet n'a été observé chez les rats castrés sans traitement substitutif. Chez les mâles, le méthoxycinnamate d'octyle augmente la libération de GABA, diminuant la production de glutamate, tandis que chez la femelle diminue l'acide aminé excitateur aspartate et de glutamate sans modification de la libération hypothalamique de GABA. Ces résultats suggèrent que le méthoxycinnamate d'octyle pourrait agir comme perturbateur endocrinien au niveau de l'hypothalamus chez les rats adultes.

- Axelstad *et al.* (2011) (98):

Objectif : Evaluation des effets de l'exposition pré- et postnatale au méthoxycinnamate d'octyle sur le développement reproducteur, auditif et neurologique de la progéniture de rats

Méthode : L'étude est réalisée sur des rats femelles gestantes auxquelles il a été administré différentes doses de méthoxycinnamate d'octyle pendant la gestation et la lactation. Les paramètres mesurés chez les mères et les petits sont les taux sériques de T4, de testostérone, d'estradiol et de progestérone. Chez les petits, la distance anogénitale, la rétention des mamelons, la croissance post-natale et l'âge de maturation sexuelle sont pris en compte. Au jour 16 après la naissance, l'expression génique dans la prostate et les testicules, ainsi que le poids et l'histopathologie de la glande thyroïde, du foie, des surrénales, de la prostate, des testicules, de l'épididyme et des ovaires ont été mesurés. Après le sevrage, la progéniture a été évaluée dans une batterie de tests comportementaux et neurophysiologiques, y compris des tests d'activité, de réaction de sursaut, de fonction cognitive et auditive. Chez les animaux adultes, le poids des organes reproducteurs et la qualité du sperme ont été étudiés.

Résultats : Les résultats sont observables dès la dose de 500 mg/kg pc/j. Les taux sériques de T4 ont fortement diminué chez toutes les mères, mais les petits ont moins sévèrement été affectés. Au jour 16 de vie, il y a eu une diminution du poids de la prostate et des testicules chez la progéniture mâle, ainsi qu'une diminution dose-

dépendante des niveaux de testostérone. Chez la progéniture femelle l'activité motrice a diminué contrairement aux mâles. Les changements de comportement observés n'étaient probablement pas médiés uniquement par des déficits précoces en T4, car les effets observés différaient de ceux observés dans d'autres études sur l'hypothyroïdisme développementale. L'étude conclut que l'exposition périnatale au méthoxycinnamate d'octyle peut affecter à la fois le développement reproducteur et neurologique de la descendance du rat.

Les effets oestrogéniques et androgéniques ont été observés à des doses comprises entre 2,37 μM et 34 mM dans les études *in vitro* et entre 10 mg/kg pc/j et 12,5 g/kg pc/j dans les études multi-organiques pour les études *in vivo*. Cependant l'AFFSAPS conclut que les études *in vitro* et *in vivo* disponibles permettent d'évaluer le méthoxycinnamate d'octyle comme sûr dans les produits cosmétiques, à une concentration maximale de 10%, en appliquant le raisonnement suivant : compte-tenu que l'exposition au méthoxycinnamate d'octyle par les produits cosmétiques est de 18 g ou 36 g en fonction de la quantité appliquée et que le taux d'absorption cutané est estimé à 2%, la quantité de méthoxycinnamate d'octyle (entre 0,6 et 1,2 mg/kg pc/j) reste inférieure à la NOEAL fixée par l'AFFSAPS (450 mg/kg pc./j.).

En 2016, l'Allemagne demande une inscription au CoRAP du méthoxycinnamate d'octyle pour notamment une suspicion de l'effet perturbateur endocrinien (99), ainsi que sur la liste d'évaluation des perturbateurs endocriniens en 2018 (100). Actuellement, le méthoxycinnamate d'octyle est toujours en cours d'évaluation.

Conclusion : Malgré de nombreuses études sur l'effet perturbateur endocrinien du méthoxycinnamate d'octyle, celui-ci est toujours considéré comme sûr dans les produits cosmétiques. Il est retrouvé dans deux produits cosmétiques parmi les 100 étudiés qui ont un indice de protection solaire.

f. Cyclométhicone

C'est un nom générique qui regroupe plusieurs molécules dont notamment l'Octaméthylcyclotetrasiloxane, le Decaméthylcyclopentasiloxane et le Dodecaméthylcyclohexasiloxane.

Ils sont présents dans les produits cosmétiques en tant que solvant, émoullient pour la peau, agent de contrôle de la viscosité et humectant (101).

Les différents cyclométhicones apparaissant dans la liste II de la liste des perturbateurs endocriniens sont les suivants :

- Cyclosiloxanes, di-Me

Fiche d'identité de la molécule :

- Autre nom : Cyclométhicone
- Numéro CAS : 69430-24-6
- Numéro EC : 614-966-1

Cette dénomination ne distingue pas les différents cyclométhicones. Elle est retrouvée dans un seul produit cosmétique. Un produit cosmétique parmi les 100 étudiés comporte le cyclométhicone dans sa composition.

- Cyclohexasiloxane

Fiche d'identité de la molécule (102), (103):

- Autre nom : Dodecaméthylcyclohexasiloxane, D6
- Numéro CAS : 540-97-6
- Numéro EC : 208-762-8
- Formule : $C_{12}H_{36}O_6Si_6$

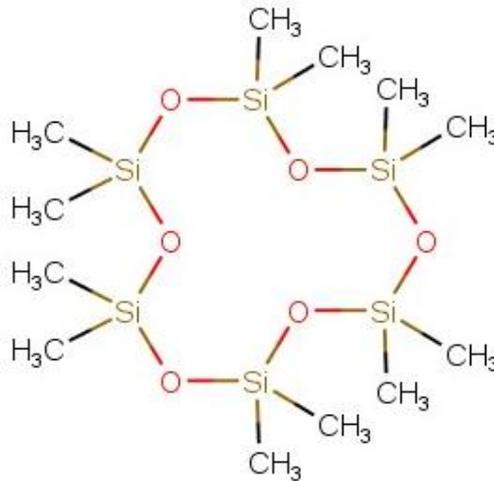


Figure 14 - Structure du cyclohexasiloxane (102)

- Fonction dans les produits cosmétiques :
 - Conditionneur capillaire
 - Conditionneur cutané
 - Emollient
 - Solvant

Réglementation actuelle (15):

Il n'y a pas de réglementation spécifique.

Evaluation de l'activité perturbatrice endocrinienne :

Aucune étude ne s'est intéressée au potentiel perturbateur endocrinien de cette molécule. Elle apparaît dans la composition de 6 produits cosmétiques.

- Cyclotétrasiloxane

Fiche d'identité de la molécule :

- Autres noms : Octaméthylcyclotétrasiloxane, D4
- Numéro CAS : 556-67-2
- Numéro EC : 209-136-7
- Formule : $C_8H_{24}O_4Si_4$

Le cyclotétrasiloxane semble montrer une activité perturbatrice endocrinienne et c'est une substance classée comme CMR de classe 2, donc elle est interdite dans les produits cosmétiques. Il fait partie de l'Annexe II de la réglementation des cosmétiques (6).

Cette molécule n'apparaît donc pas dans la composition des produits cosmétiques étudiés précédemment.

- Cyclopentasiloxane

Fiche d'identité de la molécule (104), (105):

- Autres noms : Decaméthylcyclopentasiloxane, D5
- Numéro CAS : 541-02-6
- Numéro EC : 208-764-9
- Formule : $C_{10}H_{30}O_5Si_5$

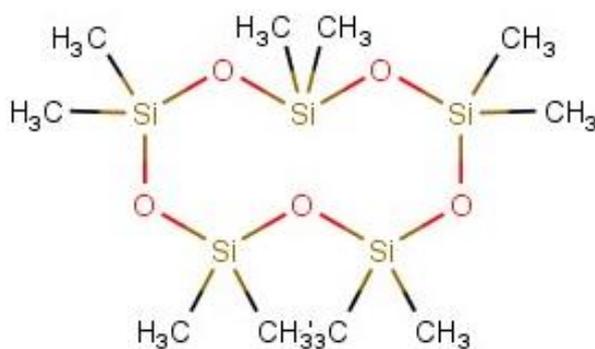


Figure 15 - Structure du cyclopentasiloxane (104)

- Fonction dans les produits cosmétiques :
 - Conditionneur capillaire
 - Conditionneur cutané
 - Emollient
 - Solvant

Réglementation actuelle (15):

Il n'y a pas de réglementation spécifique.

Evaluation de l'activité perturbatrice endocrinienne :

Le cyclopentasiloxane a été évalué par le CSSC en 2015 avec l'avis sur le décaméthylcyclopentasiloxane (cyclopentasiloxane, D5) dans les produits cosmétiques (106).

Cette évaluation met en évidence une toxicité par voie orale avec le foie pour organe cible potentiel. Par voie inhalée, la toxicité concerne le foie, les poumons et l'utérus. La voie cutanée ne montre aucune toxicité observable.

Concernant l'effet sur le foie, le CSSC reporte une modification de l'expression des enzymes hépatiques ainsi qu'une augmentation du poids du foie à la dose de 160 ppm (équivalent à 2400 mg/m³).

Les études de cancérogénicité et de reprotoxicité évoquent respectivement l'apparition d'adénocarcinomes de l'endomètre utérin chez le rat femelle et une augmentation de la distance anogénitale chez les petits rats mâles évoquant un effet anti-oestrogénique ou androgénique.

L'avis du CSSC présente différentes études visant à déterminer la pertinence et les modes d'action potentiels des effets sur l'utérus.

Pour expliquer les effets observés lors des études de cancérogénicité, une étude supplémentaire est citée concernant l'apparition spontanée d'adénocarcinome chez l'espèce de rat utilisé pour les études de cancérogénicité. Celle-ci conclut que les tumeurs spontanées de cette espèce et celles apparues avec le cyclopentasiloxane sont histologiquement similaires. De plus, le cyclopentasiloxane provoque une apparition légèrement plus précoce d'une tumeur spontanée.

Plusieurs modes d'action sont proposés. Six études portent sur une potentielle action oestrogénique, androgénique et progestative du cyclopentasiloxane.

Le CSSC conclue que le cyclopentasiloxane n'a pas d'activité oestrogénique, androgénique et progestative directe et que le développement d'adénocarcinome n'a qu'une faible probabilité d'être lié à une activité hormonale.

Un autre mode d'action s'intéresse à la capacité du cyclopentasiloxane à agir comme un agoniste de la dopamine et à affecter la sécrétion de prolactine chez le rat. Une diminution de la prolactine peut provoquer une dominance oestrogénique qui peut finalement aboutir à des tumeurs de l'endomètre. Le CSSC cite 3 études concernant la diminution de la prolactine circulante.

Des études mécanistiques ont aussi été réalisées pour approfondir l'activité agoniste dopaminergique du cyclopentasiloxane *in vitro*. Celles-ci ne permettent pas de mettre en évidence un mécanisme d'action précis.

Une autre étude mécanistique développe une action sur le vieillissement de l'appareil reproducteur. Le cyclopentasiloxane induirait une sénescence plus précoce, ce qui serait un facteur de risque à l'apparition précoce de lésions spontanées.

Le CSSC conclut que, bien que les mécanismes d'effets utérins du cyclopentasiloxane restent inconnus, le cyclopentasiloxane peut agir comme un agoniste dopaminergique qui contribuerait à l'apparition de tumeurs observées chez le rat femelle. Cela classe effectivement le cyclopentasiloxane comme un perturbateur endocrinien potentiel. Le CSSC précise qu'il n'est pas exclu que ces effets puissent être pertinents chez l'homme.

Concernant l'exposition au cyclopentasiloxane, le CSSC répertorie les expositions externes totales par voie cutanée du cyclopentasiloxane. Par exemple, la crème pour le visage représente une exposition au cyclopentasiloxane de 22,45 mg/kg pc/j et 132 mg/kg pc/j pour les crèmes solaires.

L'absorption cutanée du cyclopentasiloxane retenue par le CSSC est de 0,06%.

En ce qui concerne l'évaluation de sécurité, le CSSC retient une NOAEL identique à celle de la voie inhalée, car le comportement cinétique du cyclopentasiloxane est similaire pour les expositions par voie inhalée et par voie cutanée, contrairement à la voie orale. La NOAEL pour l'inhalation est de 40 ppm, ce qui équivaut à une NOAEL pour l'exposition cutanée de 3 mg/kg pc/jour. La marge de sécurité semble suffisante.

L'avis du CSSC est que l'utilisation du cyclopentasiloxane est sûre dans les produits cosmétiques.

Il précise cependant que le cyclopentasiloxane peut contenir des traces de cyclotétrasiloxane (classé comme CMR et interdit dans les produits cosmétiques). Le taux de cyclotétrasiloxane en tant qu'impureté doit être le plus faible possible.

Le cyclopentasiloxane est retrouvé dans la composition de 7 produits cosmétiques.

Conclusion : Bien que les études sur le cyclopentasiloxane montre une action de perturbation du système endocrinien et que celle-ci est limitée à la voie inhalée, il est impossible d'exclure un potentiel perturbateur endocrinien. Pourtant il n'y a aucune réglementation pour limiter l'utilisation de ce composant dans les produits cosmétiques. De plus la famille des cyclosiloxanes comporte déjà 2 composés ayant une action endocrinienne. Même si le cyclotétrasiloxane ne peut pas être incorporé dans un produit cosmétique, il est possible d'en retrouver la trace en mettant du cyclopentasiloxane dans la composition. Au total, les composants cyclopentasiloxane, cyclohexasiloxane et cyclométhicone sont présents dans 14 produits cosmétiques parmi les 100.

4. Discussion

Bien qu'il existe des travaux traitant des perturbateurs endocriniens dans les produits cosmétiques, ceux-ci concernent les perturbateurs qu'il est possible de retrouver dans les produits cosmétiques sans détailler s'ils sont bien présents dans les produits cosmétiques vendus et dans quelles proportions. Lors de mes recherches, je n'ai trouvé qu'une seule thèse sur « Les substances controversées dans les cosmétiques en pharmacie » dans laquelle il est réalisé une étude de composition des produits cosmétiques vendus en pharmacie (107). Cependant, les perturbateurs endocriniens ne sont pas le sujet principal de cette thèse puisqu'elle aborde aussi le sujet des nanoparticules et des allergènes par exemples. De plus, le choix des produits cosmétiques sélectionnés n'est pas similaire au mien puisqu'il n'a notamment pas été fait sur la base du volume de vente.

L'étude que j'ai menée cherchait à savoir si les produits cosmétiques sans rinçage pour adulte vendus en pharmacie, parmi les plus vendus, contenaient dans leur formulation des molécules de synthèse à effet perturbateur endocrinien.

La réalisation de cette étude a été conduite avec une méthode (§III.B) présentant des limites présentées ci-après.

La méthode de travail que j'ai mise en œuvre, a permis de passer au crible les formules de cosmétiques les plus vendus en pharmacie pour une période d'un mois à la date du 25 mars 2020. Sur le nombre de 478 produits cosmétiques identifiés, j'ai retenu les 100 premiers par ordre décroissant des ventes La composition de ces produits cosmétiques est celle du mois de janvier 2023.

Sur les 480 composants présents dans les produits cosmétiques étudiés, 47 composants n'ont pas pu être identifiés avec un numéro EC ou CAS. Ils n'ont donc pas pu être recherchés parmi la liste des perturbateurs endocriniens potentiels.

Les composants ayant des propriétés perturbatrices endocriniennes peut aussi inclure des composants issus des végétaux. En effet, certaines plantes peuvent avoir une action sur le

système endocrinien. Or, dans le cadre de cette étude, j'ai choisi de ne m'intéresser qu'aux composants de synthèse potentiellement perturbateurs endocrinien.

La liste des perturbateurs endocriniens (*The endocrine disruptor list*), qui a permis de déterminer s'il y avait ou non un effet perturbateur endocrinien suspecté est éditée par une association de 6 pays, dans le but d'être la plus complète possible. Cependant, cette liste des perturbateurs endocriniens pose en elle-même la question fondamentale de comment l'effet perturbateur est évalué. Les méthodes d'essais standardisées préconisées sont celles du document guide n°150 de l'OCDE (39), pour lequel les experts ont précisé les limites et rappelé la nécessité de suivre l'évolution des connaissances scientifiques. D'autre part, les travaux qui étudient l'effet perturbateur endocrinien utilisent des méthodes qui ne sont pas forcément celles du document n°150 de l'OCDE, comme l'étude de Schlumpf *et al.* (2001) (88) pour le méthoxycinnamate d'octyle. Aussi, la liste des perturbateurs endocriniens est elle-même régulièrement mise à jour.

Dans ce travail, la difficulté d'évaluation est illustrée dans les 7 molécules présentées. A cela s'ajoutent les 5 caractéristiques spécifiques décrites pour les perturbateurs endocriniens (§II.C.3) pour lesquels la toxicologie classique ne s'applique plus. Par exemple la relation dose-effet non monotone ajoutée aux effets cocktail ne permet pas d'appliquer un raisonnement d'une dose-seuil en dessous de laquelle il n'y aurait pas d'effet toxique. Pourtant la législation s'appuie sur ce raisonnement de la dose-seuil, comme le montre les exemples présentés dans ce travail.

Le rapport de l'Union Européenne concernant les preuves scientifiques sur l'effet perturbateur endocrinien (concept, exposition, effets sanitaires...), et les réglementations européennes pertinentes existantes pointent plusieurs niveaux d'incohérences entre les législations (31) :

- Le règlement REACH place les perturbateurs endocriniens au même niveau de préoccupation que les substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques, mais sans rendre les tests de perturbateurs endocriniens obligatoires dans les dossiers de demande d'autorisation de produits.
- Le règlement CLP ne comporte pas encore de classification pour les perturbateurs endocriniens, bien que cela soit en pleine évolution (§II.D.3).
- Dans les cosmétiques, les substances reconnues comme CMR sont interdites, mais pas celles à effet perturbateurs endocriniens. Pourtant REACH reconnaît une préoccupation équivalente entre molécules CMR et perturbatrice endocrinienne.
- Dans les réglementations BPR et PPPR, il existe une définition et une logique de gestion d'exposition zéro aux perturbateurs endocriniens, mais ces législations ne rendent pas les tests concernant les perturbateurs endocriniens obligatoires dans les dossiers de demande d'autorisation des produits, en particulier pour les biocides, ce qui rend l'identification des perturbateurs endocriniens très difficile en pratique.

De façon générale, la composition des produits cosmétiques est en constante évolution dans les gammes des fabricants, et il serait donc nécessaire de renouveler ce type d'étude pour suivre l'évolution de ces formulations.

A ce jour, 25 produits cosmétiques parmi les 100 sélectionnés comprennent un ou plusieurs perturbateurs endocriniens potentiels. Les 7 molécules retrouvées ont une activité sur le système endocrinien reportée dans plusieurs études et 5 d'entre elles ont une réglementation pour leur concentration dans les produits cosmétiques.

Conclusion

La première mention de la terminologie « perturbateurs endocriniens » a été faite dans la Déclaration de Wingspread en 1991 (108). Dans le cadre de son programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé une définition en 2002, mise à jour en 2012.

La France a adopté en 2019, la 2^{ème} stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, qui est une composante du 4^{ème} plan national santé environnement, et a un objectif principal de réduire l'exposition des populations et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens (109).

Le sujet des perturbateurs endocriniens est donc un sujet de préoccupation actuel concernant la santé environnementale.

Dans ce domaine, le pharmacien est un acteur majeur pour la promotion et la prévention de la santé environnementale. Le 4^{ème} plan national santé-environnement encourage d'ailleurs à intégrer la santé environnementale dans la formation initiale et continue des pharmaciens afin de développer leurs connaissances (110). L'Académie Nationale de Pharmacie définit le pharmacien comme un interlocuteur de proximité et de confiance. Dans son communiqué du 8 décembre 2022 « Placer les pharmaciens au centre de la santé environnementale : une nécessité et une urgence ! » (111), l'Académie évoque la nécessité de faire du pharmacien un expert dans cette approche de prévention et promotion en santé. Il est aussi précisé que les enseignements en santé environnementale doivent permettre aux pharmaciens de communiquer avec le public et les décideurs locaux.

Les produits cosmétiques n'étant pas un monopole pharmaceutique, il est possible d'en trouver par exemple dans les grandes surfaces. Les consommateurs qui se tournent vers les officines, doivent pouvoir avoir l'assurance que les produits cosmétiques qui y sont disponibles soient le plus sûr possible pour leur santé. Il est donc de la responsabilité du pharmacien de s'intéresser à la composition des produits cosmétiques pour ainsi répondre aux attentes de la population.

Mon travail de thèse a cherché à savoir si les produits cosmétiques sans rinçage pour adulte vendus en pharmacie, contenaient dans leur formulation des molécules de synthèse à effet perturbateur endocrinien.

La peau étant un organe à part entière ayant un rôle de barrière, mais également de voie d'entrée, il est important de prêter attention aux produits cosmétiques qui y sont appliqués. Il est important de rappeler qu'un produit cosmétique doit être sûr pour la santé humaine (15).

Cette étude a mis en lumière un décalage entre l'innocuité recherchée par la réglementation des produits cosmétiques et la réalité de la composition de ces produits, concernant la présence de molécule à effet perturbateur endocrinien.

Alors que la France fut le premier Etat européen à réglementer les cosmétiques (1975) en vue d'encadrer ces produits, pour fournir aux utilisateurs une innocuité de leurs usages, la réglementation des cosmétiques en matière de perturbation endocrinienne n'existe pas à ce jour.

De plus, les législations BPR et PPPR pour lesquelles il existe une logique de gestion d'exposition zéro aux perturbateurs endocriniens, présentent des incohérences dans la mise en pratique, en ne rendant pas les tests pour évaluer les effets perturbateurs endocriniens obligatoires (31). D'ailleurs, le Conseil National de la Recherche (*National Research Council*, USA) a souligné que la réglementation sur les produits chimiques, de façon générale, est entravée d'un biais majeur : « Le pré-supposé de l'hypothèse nulle telle qu'utilisée dans l'analyse des risques [comme c'est le cas pour la réglementation des produits chimiques] contient un biais implicite car elle impose une plus grande charge de preuve à ceux qui restreindraient qu'à ceux qui exercent une activité dangereuse, en présumant que ces activités sont sûres jusqu'à preuve du contraire » (112). En effet, lorsqu'une molécule obtient une autorisation de mise sur le marché, elle est considérée sans danger, et ne pourra être retirée que lorsqu'il aura été démontré sa dangerosité. Or compte-tenu de l'incertitude scientifique particulière attachée à la question des perturbateurs endocriniens, la démonstration d'un lien de causalité avéré, à supposer qu'il soit démontrable, nécessitera des années de travail de recherche, dont ni un usager, ni une association ne peut avoir les moyens techniques ou financiers.

Lorsqu'enfin une interdiction de molécule est opérante, elle peut être suivie par l'introduction d'un nouveau composant et tout le travail sur cette molécule nouvelle sera à refaire.

Cependant, la possible inclusion d'une classe de substances « perturbateurs endocriniens » dans le règlement CLP fait espérer une adaptation du règlement des produits cosmétiques, qui tient déjà compte du classement CMR des molécules dans ces restrictions concernant la composition des produits cosmétiques.

En plus d'une vigilance accrue sur la composition des produits cosmétiques qu'ils proposent, les pharmaciens doivent s'impliquer dans un conseil auprès de leur clientèle à ce sujet. Ce travail tente de sensibiliser à l'exposition aux perturbateurs endocriniens par les produits cosmétiques. Il en résulte que le conseil le plus simple à donner à l'utilisateur de cosmétiques est le principe de sobriété. Ainsi, en réduisant le nombre de produits cosmétiques utilisés par jour et en choisissant des produits cosmétiques ayant le plus faible nombre d'ingrédients, l'utilisateur réduit le risque d'exposition à un ou plusieurs perturbateurs endocriniens.

Bibliographie

1. Martini Marie-Claude. Introduction à la cosmétologie / Marie-Claude Martini ; [avant-propos Anne-Marie Pensé-Lhéritier, Christophe Masson]. Chartres: Cosmetic Valley Editions; 2021. 352 p.
2. BALARELLO J. Rapport sur le projet de loi modifiant certaines dispositions du Livre V du code de la santé publique relatives aux produits cosmétiques [Annexe au procès-verbal de la séance du 13 juin 1990]. 13 juin 1990; Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/1989-1990/i1989_1990_0381.pdf
3. Le secteur en chiffres | FEBEA [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.febea.fr/fr/le-secteur-cosmetique/le-secteur-chiffres>
4. Les Français et leurs attentes vis-à-vis des pharmaciens [Internet]. France. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: https://harris-interactive.fr/opinion_polls/les-francais-et-leurs-attentes-vis-a-vis-des-pharmaciens/
5. Article L5131-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028655292/
6. Règlement (CE) n o 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32009R1223 déc 22, 2009. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj/fra>
7. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
8. Bliss D. English: Skin and its layers: [Internet]. Unknown dateUnknown date [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AAAnatomy_The_Skin_-_NCI_Visuals_Online.jpg
9. Ph D. Absorption through the skin: theory, in vitro techniques and their applications. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc [Internet]. juill 1986 [cité 16 janv 2022];24(6-7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3781428/>
10. Essai n° 428: Absorption cutanée: méthode in vitro | READ online [Internet]. oecd-ilibrary.org. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-428-absorption-cutanee-methode-in-vitro_9789264071094-fr

11. Essai n° 427: Absorption cutanée : méthode in vivo | READ online [Internet]. oecd-ilibrary.org. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-427-absorption-cutanee-methode-in-vivo_9789264071070-fr
12. CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=ref_data.functions
13. Aballea DP, Burstin A. Organisation de la Sécurité sanitaire des produits cosmétiques et de tatouage : état des lieux et évolutions souhaitables. avr 2020;298.
14. FAQ réglementation cosmétiques [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/24/20201214-faq-reglementation-cosmetiques.pdf>
15. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (refonte) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. déc 3, 2020. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/2020-12-03/fra>
16. Chapitre Ier : Produits cosmétiques. (Articles L5131-1 à L5131-8) - Légifrance [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171374>
17. DICOM_Jocelyne.M, DICOM_Jocelyne.M. Les conditions de mise sur le marché d'un produit cosmétique [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-conditions-de-mise-sur-le-marche-d-un-produit-cosmetique>
18. ISO 22716:2007 [Internet]. ISO. [cité 14 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/36437.html>
19. Glossaire : Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs - Commission européenne [Internet]. [cité 14 déc 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/products-resembling-food/fr/glossaire/abc/cssc.htm
20. Masson E. Cosmétovigilance : définition, cadre réglementaire et utilisation pratique [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/995940/cosmetovigilance-definition-cadre-reglementaire-et>
21. Cosmétovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 déc 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0)

22. Décision (UE) 2019/701 de la Commission du 5 avril 2019 établissant un glossaire des dénominations communes des ingrédients à utiliser dans l'étiquetage des produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L avr 5, 2019. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dec/2019/701/oj/fra>
23. Section 3 : Etiquetage des produits cosmétiques (Articles R5131-4 à R5131-12) - Légifrance [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA00006190706/2015-06-09/
24. L'étiquetage de vos produits cosmétiques [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/letiquetage-de-vos-produits-cosmetiques>
25. The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 11th revision [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_250.pdf
26. Règlement (CE) no 440/2008 de la Commission du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. oct 16, 2019. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/440/2019-10-16/fra>
27. CDLR mg Perturbateurs Endocriniens [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CDLR-mg-PerturbateursEndocriniens13.pdf>
28. Perturbateurs endocriniens [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/perturbateurs-endocriniens>
29. Bergman Å, United Nations Environment Programme, World Health Organization. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 an assessment of the state of the science of endocrine disruptors [Internet]. Geneva: WHO : UNEP; 2013 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>
30. Chanson Philippe, Young Jacques. Traité d'endocrinologie / sous la direction de Philippe Chanson, Jacques Young. 2e édition. Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2018. 1127 p. (<<[>>Traités]).

31. Demeneix B. Endocrine Disruptors: From Scientific Evidence to Human Health Protection | Think Tank | Parlement européen [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.europarl.europa.eu/thinktank/fr/document/IPOL_STU\(2019\)608866](https://www.europarl.europa.eu/thinktank/fr/document/IPOL_STU(2019)608866)
32. Perturbateurs endocriniens. Définition – Mécanismes d'action - Risques - INRS [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/definition-mecanismes-action.html>
33. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* juin 2012;33(3):378-455.
34. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1 nov 2011;127(3):204-15.
35. Nassouri AS, Archambeaud F, Desaillood R. Perturbateurs endocriniens : échos des congrès d'Endocrinologie 2012. *Ann Endocrinol.* 1 oct 2012;73:S36-44.
36. Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren – the transgenerational effect. *Ann Endocrinol.* juill 2015;76(3):253-9.
37. Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Haque M, Nilsson EE. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC Med.* 23 oct 2013;11(1):228.
38. Perturbateurs endocriniens.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/dms/inrs/GenerationPDF/accueil/risques/perturbateurs-endocriniens/Perturbateurs%20endocriniens.pdf>
39. Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption | en | OECD [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption-2nd-edition-9789264304741-en.htm>
40. OECD Work Related to Endocrine Disrupters - OECD [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdworkrelatedtoendocrinedisrupters.htm>
41. European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Andersson N, Arena M, Auteri D, Barmaz S, Grignard E, et al. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA J.* 2018;16(6):e05311.

42. REACH en détail | REACH INFO [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: https://reach-info.ineris.fr/reach_en_detail
43. Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products (Text with EEA relevance)Text with EEA relevance [Internet]. avr 15, 2022. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/2022-04-15/eng>
44. Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC [Internet]. nov 21, 2022. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/2022-11-21/eng>
45. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Pesticides [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/pesticides/>
46. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 (Text with EEA relevance)Text with EEA relevance [Internet]. mars 1, 2022. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/2022-03-01/eng>
47. Produits chimiques : classification, étiquette et emballage [Internet]. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/produits-chimiques-classification-etiquette-et-emballage>
48. Proposal for CLP revision [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: https://environment.ec.europa.eu/publications/proposal-clp-revision_en
49. Delegated Regulation amending Regulation 12722008.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://environment.ec.europa.eu/system/files/2022-12/Delegated%20Regulation%20amending%20Regulation%2012722008.pdf>
50. IQVIA - IQVIA [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://pharmastat.iqvia.com/iqvia>
51. Nombre d'officines - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines>
52. Vente en ligne de cosmétiques : la liste des ingrédients doit être affichée [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/vente-en-ligne-cosmetiques-liste-des-ingredients-doit-etre-affichee>

53. Accueil - ECHA [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/home>
54. PubChem. PubChem [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
55. The ED Lists [Internet]. Endocrine Disruptor List. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists>
56. Substance Information - ECHA [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.648>
57. CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=37595
58. Salicylic acid.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://edlists.org/sites/edlists.org/files/media/document/Salicylic%20acid.pdf>
59. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Opinion on salicylic acid (CAS 69-72-7): submission I. [Internet]. LU: Publications Office; 2018 [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/081047>
60. Substance Information - ECHA [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.876>
61. CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission [Internet]. [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=32159
62. Substance Information - ECHA [Internet]. [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.877>
63. Justification du retrait d'une substance du CoRAP avant l'évaluation [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/documents/10162/5727d975-2635-69c0-a3e7-cb1cb3486ebf>
64. SCCS OPINION on Homosalate [Internet]. [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_244.pdf
65. Miller D, Wheals BB, Beresford N, Sumpter JP. Estrogenic Activity of Phenolic Additives Determined By an In Vitro Yeast Bioassay. *Environ Health Perspect.* 2001;109(2):6.

66. Hashimoto Y, Kawaguchi M, Miyazaki K, Nakamura M. Estrogenic activity of tissue conditioners in vitro. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater*. juin 2003;19(4):341-6.
67. Kunz PY, Fent K. Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of in vivo and in vitro estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish. *Aquat Toxicol Amst Neth*. 12 oct 2006;79(4):305-24.
68. Zhang Z, Jia C, Hu Y, Sun L, Jiao J, Zhao L, et al. The estrogenic potential of salicylate esters and their possible risks in foods and cosmetics. *Toxicol Lett*. 7 mars 2012;209(2):146-53.
69. Jiménez-Díaz I, Molina-Molina JM, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, Navalón A, Real M, et al. Simultaneous determination of the UV-filters benzyl salicylate, phenyl salicylate, octyl salicylate, homosalate, 3-(4-methylbenzylidene) camphor and 3-benzylidene camphor in human placental tissue by LC-MS/MS. Assessment of their in vitro endocrine activity. *J Chromatogr B*. 1 oct 2013;936:80-7.
70. Substance Information - ECHA [Internet]. [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.877>
71. CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=33893
72. Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic and non-food products intended for Consumers concerning 2-ethylhexyl salicylate adopted by the plenary session of the SCCNFP of 21 January 1998 | Scientific Committees [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out26_en.htm
73. Évaluation des substances - plan d'action continu communautaire - ECHA [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1820e160c>
74. Morohoshi K, Yamamoto H, Kamata R, Shiraishi F, Koda T, Morita M. Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assays. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. juin 2005;19(4):457-69.
75. Substance Information - ECHA [Internet]. [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.004.439>

76. CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=32185
77. Re-evaluation of butylated hydroxytoluene - BHT (E 321) as a food additive | EFSA [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2588>
78. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des substances inscrites au programme de travail 2015 de l'Agence dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) : l'ATBC (acétylcitrate de tributyle (n°CAS 77-90-7), le TBC (citrate de tributyle, n° CAS 77-941), le BHT (hydroxytoluene butylé, n°CAS 128-37-0), l'acide téréphtalique (n° CAS 100-21-0), le méthyl salicylate (n°CAS 119-36-8) et l'iprodione (n° CAS 36734-19-7) [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2016RE0001.pdf>
79. corap_justification_204-881-4_fr_en [Internet]. [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/documents/10162/9495d950-1dde-91db-66fa-f565ce9a3fda>
80. Brief Profile - ECHA [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.004.439>
81. SCCS OPINION on Butylated Hydroxytoluene (BHT) [Internet]. [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_257.pdf
82. Pop A, Drugan T, Gutleb AC, Lupu D, Cherfan J, Loghin F, et al. Individual and combined in vitro (anti)androgenic effects of certain food additives and cosmetic preservatives. *Toxicol In Vitro*. 1 avr 2016;32:269-77.
83. Pop A, Drugan T, Gutleb AC, Lupu D, Cherfan J, Loghin F, et al. Estrogenic and anti-estrogenic activity of butylparaben, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and propyl gallate and their binary mixtures on two estrogen responsive cell lines (T47D-Kbluc, MCF-7). *J Appl Toxicol JAT*. juill 2018;38(7):944-57.
84. Yang X, Song W, Liu N, Sun Z, Liu R, Liu QS, et al. Synthetic Phenolic Antioxidants Cause Perturbation in Steroidogenesis in Vitro and in Vivo. *Environ Sci Technol*. 16 janv 2018;52(2):850-8.
85. Substance Information - ECHA [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.157.824>

86. CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=33886
87. Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'octyl methoxycinnamate dans les produits cosmétiques [Internet]. [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/35a1721e1f93ff65d925822a9582a3d2.pdf
88. Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect.* mars 2001;109(3):239-44.
89. Inui M, Adachi T, Takenaka S, Inui H, Nakazawa M, Ueda M, et al. Effect of UV screens and preservatives on vitellogenin and choriogenin production in male medaka (*Oryzias latipes*). *Toxicology.* 15 déc 2003;194(1):43-50.
90. Janjua NR, Mogensen B, Andersson AM, Petersen JH, Henriksen M, Skakkebæk NE, et al. Systemic Absorption of the Sunscreens Benzophenone-3, Octyl-Methoxycinnamate, and 3-(4-Methyl-Benzylidene) Camphor After Whole-Body Topical Application and Reproductive Hormone Levels in Humans. *J Invest Dermatol.* 1 juill 2004;123(1):57-61.
91. Schneider S, Deckardt K, Hellwig J, Küttler K, Mellert W, Schulte S, et al. Octyl methoxycinnamate: Two generation reproduction toxicity in Wistar rats by dietary administration. *Food Chem Toxicol.* 1 juill 2005;43(7):1083-92.
92. Schmutzler C, Hamann I, Hofmann PJ, Kovacs G, Stemmler L, Mentrup B, et al. Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. *Toxicology.* 1 déc 2004;205(1):95-102.
93. Klammer H, Schlecht C, Wuttke W, Jarry H. Multi-organic risk assessment of estrogenic properties of octyl-methoxycinnamate in vivo: A 5-day sub-acute pharmacodynamic study with ovariectomized rats. *Toxicology.* 5 nov 2005;215(1):90-6.
94. Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Christoffel J, Rimoldi G, Wuttke W. Comparison of effects of estradiol (E2) with those of octylmethoxycinnamate (OMC) and 4-methylbenzylidene camphor (4MBC) — 2 filters of UV light — on several uterine, vaginal and bone parameters. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 févr 2006;210(3):246-54.
95. Seidlová-Wuttke D, Christoffel J, Rimoldi G, Jarry H, Wuttke W. Comparison of effects of estradiol with those of octylmethoxycinnamate and 4-methylbenzylidene camphor on fat tissue, lipids and pituitary hormones. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 juill 2006;214(1):1-7.

96. Klammer H, Schlecht C, Wuttke W, Schmutzler C, Gotthardt I, Köhrle J, et al. Effects of a 5-day treatment with the UV-filter octyl-methoxycinnamate (OMC) on the function of the hypothalamo-pituitary–thyroid function in rats. *Toxicology*. 5 sept 2007;238(2):192-9.
97. Carbone S, Szwarcfarb B, Reynoso R, Ponzio OJ, Cardoso N, Ale E, et al. In vitro effect of octyl - methoxycinnamate (OMC) on the release of Gn-RH and amino acid neurotransmitters by hypothalamus of adult rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. mai 2010;118(5):298-303.
98. Axelstad M, Boberg J, Hougaard KS, Christiansen S, Jacobsen PR, Mandrup KR, et al. Effects of pre- and postnatal exposure to the UV-filter Octyl Methoxycinnamate (OMC) on the reproductive, auditory and neurological development of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 févr 2011;250(3):278-90.
99. Évaluation des substances - plan d'action continu communautaire - ECHA [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807eb946>
100. Endocrine disruptor assessment list - ECHA [Internet]. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/ed-assessment/-/dislist/details/0b0236e180de5942>
101. CYCLOMETHICONE | FEBEA [Internet]. [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.febea.fr/fr/baseingredient/cyclomethicone>
102. Substance Information - ECHA [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.007.967>
103. CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=75406
104. Substance Information - ECHA [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.007.969>
105. CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=75413
106. Bernauer U, Bodin L, Celleno L, Chaudhry Q, Coenraads PJ, Dusinska M, et al. SCCS OPINION ON decamethylcyclopentasiloxane (cyclopentasiloxane, D5) in cosmetic products. 29 juill 2016 [cité 27 janv 2023]; Disponible sur: <https://hal.science/hal-01493559>

107. Mérienne A. Les substances controversées dans les cosmétiques en pharmacie [Internet] [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Rennes 1; 2020 [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://ged.univ-rennes1.fr/nuxeo/site/esupversions/ebe41cc4-f106-4fee-b08e-1f1bb1d226ba>
108. Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-76514.html>
109. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens [Internet]. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens>
110. Projet pour le 4e plan national santé environnement [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/20048_PNSE4_BAT.pdf
111. Académie Nationale de Pharmacie. Placer les pharmaciens au centre de la santé environnementale: une nécessité et une urgence! [Communiqué du 8 décembre 2022] [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/COM_PRESSE_ENSEIGNEMENT_SANTE_ENVIR._2022.12.08_VF.PDF
112. Vogel JM. Perils of paradigm: Complexity, policy design, and the Endocrine Disruptor Screening Program. *Environ Health*. 8 févr 2005;4:2.

Résumé

Les produits cosmétiques vendus en officine sont une voie d'exposition potentielle aux perturbateurs endocriniens. La peau étant un organe servant à la fois de barrière et de voie d'absorption, il est important de s'intéresser à l'innocuité des produits cosmétiques appliqués.

La première partie de ce travail se concentre sur les produits cosmétiques et leur réglementation. La seconde porte sur les perturbateurs endocriniens en détaillant leur identification et l'aspect réglementaire. Enfin, une étude de la composition de 100 produits cosmétiques à application cutanée sans rinçage à destination de l'adulte, parmi les plus vendus en pharmacie est réalisée. Elle a permis d'identifier la présence de perturbateurs endocriniens potentiels et dans quelles proportions.

Le pharmacien étant un interlocuteur de proximité et de confiance pour la population. L'objectif de ce travail a donc été de sensibiliser le pharmacien à la composition des produits cosmétiques vendus en officine.

Mots clés

Perturbateurs endocriniens – Cosmétiques – Officine – Pharmacie



SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

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

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :